

Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца

М.В.Гуревич, П.В.Стручков, О.В.Александров
Кафедра внутренних болезней МБФ

Российского государственного медицинского университета, Москва

В работе приведены систематизированные данные о влиянии ряда препаратов на вариабельность ритма сердца (ВРС). β -блокаторы у больных ИБС приводят к значительному увеличению ВРС за счет увеличения ее компонентов, обусловленных влиянием парасимпатической нервной системы, предупреждают усиление симпатических влияний в ранние утренние часы, что улучшает течение заболевания и прогноз. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, каптоприл и др.) улучшают параметры ВРС, а следовательно улучшают прогноз по отношению к риску внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Антагонисты кальция снижают низкочастотные составляющие спектра у больных острым инфарктом миокарда (улучшая при этом прогноз течения заболевания). β -адреномиметики снижают общую вариабельность ритма сердца, за счет повышения симпатического влияния при значимом улучшении функции внешнего дыхания. Так как при ИБС желательнее улучшить ВРС с целью улучшения прогноза заболевания, то исходя из влияния на ВРС, больным ИБС можно рекомендовать применение β -блокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция.

Суточное мониторирование ЭКГ широко используется в клинике для различных диагностических, прогностических и лечебных целей. В настоящее время, наряду с анализом нарушений ритма сердца и проводимости, появилась возможность количественной оценки длительности и расположения сегментов, в частности смещения сегмента ST, что используется для диагностики ИБС. В последнее время суточное мониторирование ЭКГ используется и для оценки функции электрокардиостимулятора и циклической изменчивости ритма сердца, определяемой на основании различных вычисляемых параметров оцифрованной записи ЭКГ. Возможность компьютерной обработки суточного сердечного ритма, зарегистрированного в условиях свободной активности, создает уникальную возможность как для учета биоритмологических влияний, так и для оценки экстракардиальной регуляции ритма сердца. Изменение ритма сердца — универсальная оперативная реакция целостного организма в ответ на любое воздействие внешней среды. В ее основе лежит обеспечение баланса между симпатической и парасимпатической нервной системами [1]. Именно на этом основываются многочисленные методы анализа вариабельности ритма сердца. Сердечный ритм является индикатором отклонений, возникающих в регулирующих системах, предшествующих гемодинамическим, метаболическим нарушениям. Поэтому изменение сердечного ритма является наиболее ранним прогностическим признаком многих заболе-

ваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, эндокринной систем и т.д. [2]. Еще одно направление анализа вариабельности сердечного ритма в клинической практике — это подбор оптимальных доз препаратов с учетом фона вегетативной регуляции организма и контроль за проводимой терапией [3, 4]. При нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы промежутки времени между двумя соседними сердечными сокращениями меняются от сокращения к сокращению. Эту изменчивость принято называть вариабельностью ритма сердца (ВРС) [5, 6, 7].

Принципы анализа ВРС

Современные методы анализа ВРС можно разбить на две основные группы: к первой группе относятся так называемые методы анализа во временной области, ко второй группе — методы анализа в частотной области.

I. Среди методов анализа во временной области выделяют два основных направления: статистические методы, основанные на оценивании различных статистических характеристик интервалов RR, и геометрические методы, заключающиеся в оценке формы и параметров гистограммы распределения интервалов RR за исследуемый промежуток времени [3, 8].

1) При статистическом анализе ВРС оцениваются два типа величин: длительность интервалов RR и разность длительностей соседних интервалов RR:

а) при оценке длительности интервалов RR ис-

пользуются следующие характеристики: SDNN — стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SDANN — стандартное отклонение величин усредненных интервалов RR, полученных за все 5-минутные участки, на которые поделен период регистрации (24 ч); SDNNindex — среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения (24 ч);

б) при оценке разностей длительностей соседних интервалов RR применяются следующие показатели: PNN₅₀ (%) — процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов RR; RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR, полученных за весь период записи;

2) Геометрический метод анализа ВРС включает построение и анализ гистограмм интервалов RR.

II. Методы второй группы - спектральные — применяются для выявления характерных периодов в динамике изменения длительности интервалов RR или, что тоже самое, периодов в динамике ЧСС. Помимо этого, при спектральном анализе оценивается вклад тех или иных периодических составляющих в динамические изменения ЧСС. При спектральном анализе принято определять следующие параметры [1]:

1) высокочастотные колебания (HF): 0,15-0,40 Гц. Спектральная мощность отражает влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм;

2) низкочастотные колебания (LF): 0,04-0,15 Гц. Спектральная мощность в этом диапазоне преимущественно отражает влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм;

3) очень низкочастотные колебания (VLF): 0,003-0,04 Гц. Спектральная мощность в этом диапазоне отражает гуморальные влияния на сердечный ритм;

4) общая мощность спектра (Total): 0,003-0,40 Гц.

Таблица 1.

Должные величины показателей спектрального анализа ВРС [22].

Показатель	Ед. изм.	Значение
Общая мощность спектра (Total)	мс ²	3466±1018
Мощность спектра в диапазоне низких частот (LF)	мс ²	1170±416
Мощность спектра в диапазоне высоких частот (HF)	мс ²	975±203
Мощность спектра в диапазоне низких частот в нормализованных единицах	п.у.	54±4
Мощность спектра в диапазоне высоких частот в нормализованных единицах	п.у.	29±3
Соотношение мощностей низких и высоких частот (LF/HF)		1,5-2,0

Отражает суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм;

5) мощность в диапазоне высоких частот, выраженная в нормализованных единицах:

$$HFnu = \frac{HF}{Total - VLF} * 100$$

6) мощность в диапазоне низких частот, выраженная в нормализованных единицах:

$$LFnu = \frac{LF}{Total - VLF} * 100$$

7) LFnu/HFnu — это соотношение характеризует баланс симпатических и парасимпатических влияний (табл. 1).

Клиническое значение анализа ВРС. Исследование ВРС при сердечно-сосудистой патологии. На основании анализа соотношения быстрых и медленных ритмов экспериментально доказано, что при наличии опасных для жизни аритмий увеличивается симпатическая активность и снижается парасимпатическая активность [5, 9, 10]. В популяционном исследовании Североамериканской многоцентровой группы по изучению больных после инфаркта миокарда было показано, что низкий показатель стандартного отклонения интервалов RR за сутки (SDNN < 50 мс) тесно коррелирует с риском внезапной смерти, причем даже более выражено, чем показатели фракции выброса левого желудочка, количество желудочковых аритмий при холтеровском мониторинге и толерантность к физической нагрузке [6]. Показаны изменения активности вегетативной нервной системы при острой и хронической сердечной недостаточности: N.S. Noda et al. установили, что уменьшение ВРС — независимый предиктор смерти при хронической сердечной недостаточности [11]. В своем исследовании мы показали снижение параметров ВРС (SDNN, SDANNind) при утяжелении течения ишемической болезни сердца [12]. Интенсивно изучается связь вегетативной дисфункции и артериальной гипертонии: D. P. Liao и соавт. нашли, что уменьшение парасимпатической активности (уменьшение HF-спектра, снижение SDNN) сопряжено с риском развития гипертонии [13].

Использование анализа ВРС у больных диабетической нейропатией. Вегетативная нейропатия, являющаяся осложнением сахарного диабета, характеризуется ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического трактов, с момента появления ее клинических проявлений ожидаемая смертность составляет 50%, при этом резко снижается показатель pNN50 [14].

Использование анализа ВРС при легочной патологии. В работе А.В.Соколова изучался системный подход к диагностике синдрома дыхательной недостаточности и степени его выраженности у больных хроническим бронхитом [15]. Автор показал, что основными проявлениями синдрома дыхательной недостаточности у больных хроническим бронхитом являются не только симптомокомплекс одышки, но и снижение резервных возможностей организма. Р.Х.Зулкарнеев показал снижение общей ВРС, а также ее высокочастотных и низкочастотных составляющих по мере нарастания тяжести течения бронхиальной астмы, что свидетельствует об общем снижении вегетативного влияния на сердечный ритм [16]. В работах Watson J.P. и Nola A. было показано снижение SDNN и pNN50 при увеличении артериальной гипоксемии у больных хроническим обструктивным бронхитом [11, 17].

Влияние фармакологических препаратов на ВРС. Исходя из представлений о клинической значимости ВРС, во многих работах изучались изменения параметров ВРС под влиянием различных лекарственных веществ для того, чтобы оценить возможность их применения с целью коррекции состояния вегетативной регуляции ритма сердца и улучшения прогноза течения заболевания, а также для улучшения качества жизни больных. До настоящего времени не удалось получить препараты, избирательно регулирующие ВРС и не затрагивающие другие функции организма, однако было подтверждено, что многие известные препараты, нашедшие широкое применение в клинике, оказывают влияние на ВРС, что можно рассматривать в качестве их побочного эффекта. В ряде случаев он положительный (увеличение ВРС), в ряде — отрицательный (снижение ВРС).

β-адреномиметики. В работах Jartti и соавт. (1997, 1998) рассмотрено снижение ВРС при воздействии салбутамола [18, 19]. Jartti et al. описали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования больных бронхиальной астмой. Исследовались функция внешнего дыхания и систолическое артериальное давление, проводился спектральный анализ ВРС в течение 20 мин до и через 2 ч после ингаляции салбутамола (50 мкг в день за два приема). Исследование показало снижение общей ВРС за счет повышения симпатического влияния при значимом улучшении функции внешнего дыхания [18]. Однако в работе М.Р.Якушиной (1995) доказано, что у больных хроническим обструктивным бронхитом с умеренно и значительно выраженной бронхиальной обструкцией курс приема салбутамола (6 мг 2 раза в день в течение 10 дней) приводил к уменьше-

нию симпатических влияний на регуляцию ритма сердца [20]. Таким образом, назначение препаратов данной группы больным хроническими обструктивными заболеваниями с сопутствующей сердечной патологией должно проводиться с осторожностью и желательно под контролем анализа ВРС при суточном мониторинге ЭКГ.

М-холинолитики. В работе А.Б.Шабуниной, (2000) было показано, что монотерапия ипратропиума бромидом в суточной дозе 120-180 мкг в течение 12 нед. при хроническом обструктивном бронхите приводит к оптимизации вегетативной регуляции ритма сердца, уменьшая выраженность симпатикотонии у таких больных [21]. Ввиду вышесказанного возможно применение ипратропиума бромида при хроническом обструктивном бронхите при сопутствующей сердечной патологии.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. В многих отечественных и зарубежных работах было показано улучшение параметров ВРС, а следовательно улучшение прогноза по отношению к риску внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при применении различных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. I.Derad (1996) доказал повышение парасимпатического тонуса и уменьшение симпатического тонуса вегетативной нервной системы при применении ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла; кроме того, авторами было показано, что у больных ИБС при применении эналаприла (10 мг) и фозиноприла (20 мг) через 6 ч после перорального приема наступает достоверное увеличение парасимпатической активности, снижение концентрации катехоламинов и кортизола в плазме крови [2]. В исследовании Jansson K. и соавт. (1999) доказано, что каптоприл (по 25 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес.) увеличивает ВРС у больных идиопатической дилатационной кардиомиопатией, причем данный эффект сохраняется в течение по крайней мере 1 месяца [22]. В работе Завадкина А.В. и Степановой Н.С. (2000) исследовалось влияние эналаприла (5 мг в сутки в течение 12 нед.) на желудочковую эктопическую активность и на ВРС у больных с сердечной недостаточностью. После 12 нед. терапии улучшились показатели суточной ВРС и достоверно уменьшилось количество значимых и жизнеугрожаемых желудочковых экстрасистол [23]. Таким образом, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента улучшают параметры ВРС, а, следовательно, прогноз в отношении риска внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий у больных с патологией сердечно-сосудистой системы.

β-блокаторы изменяют спектр сердечного ритма в сторону увеличения высокочастотной составляющей спектра; вклад среднечастотной и низкочастотной составляющих, напротив, уменьшается, что говорит о нормализации вегетативной регуляции ритма сердца. β-блокаторы у больных ИБС приводят к значительному увеличению ВРС за счет увеличения влияния парасимпатической нервной системы, предупреждают усиление симпатических влияний в ранние утренние часы. А. Kardos и соавт. (1998) у 50 пациентов после инфаркта миокарда 5-недельной давности исследовали действие липофильных (метопролол) и гидрофильных (атенолол) β-блокаторов на вегетативный баланс. Атенлол в дозе 50 мг/сут и метопролол в дозе 100 мг/сут применяли в течение 4 нед. В исследовании как в покое, так и при нагрузке (психологический стресс, ортостатическая проба), выявлено, что частота сердечных сокращений и соотношение симпатической и парасимпатических нервных систем были ниже в группе получавших атенолол [13], что свидетельствует о менее выраженном влиянии атенолола на вегетативную нервную систему, чем метопролола. В. Wennerblom и соавт. (1998) показали, что метопролол в дозе 100 мг/сут., уменьшая тонус симпатической нервной системы, улучшал прогноз течения заболевания у больных ИБС стенокардией напряжения функциональный класс II-III [24]. И.С. Явелов и соавт (1999) показали, что у больных с нестабильной стенокардией через 1 нед. регулярного приема метопролола и атенолола (в средней суточной дозе 282 и 148 мг/сут соответственно) происходят нормализация ВРС и относительное увеличение вагус-

ной активности, причем увеличение ВРС наблюдается только у больных со средней частотой сердечных сокращений в покое более 67 уд./мин [25]. В исследовании А. Mortara et al. (2000) отмечено увеличение показателей временного анализа ВРС у больных с хронической сердечной недостаточностью при длительном воздействии неселективного β-блокатора карведилола в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки [26]. И.В. Демидова и соавт. (2000) показали высокую активность нового кардиоселективного β-блокатора бисопролола в дозе 5 мг 1 раз в сутки в течение 16 нед. у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью (функциональный класс III и IV), который значимо увеличивал параметры ВРС через 16 нед. терапии [27].

Антиаритмические препараты. Информация о влиянии на ВРС пропafenона противоречива: он по данным В.М. Михайлова [13], подобно β-блокаторам, усиливает парасимпатическую активность, тем самым улучшая показатели ВРС, однако его влияние меньше выражено, чем метопролола и других β-блокаторов. Отмечено, что пропafenон уменьшает временные характеристики ВРС у пациентов с хроническими желудочковыми аритмиями [6]. Кроме того, пропafenон снижает ВРС, уменьшая соотношение низкочастотных и высокочастотных характеристик ВРС [6]. П.В. Дмитриук (1997) показал, что независимо от состояния вегетативной нервной системы, препарат повышает тонус симпатического отдела и одновременно снижает вагусное влияние на сердце [28]. Таким образом, пропafenон и его аналоги, возможно, имеют разнонаправленное влияние на ВРС, при этом, по-видимому, применение этих препаратов нежелательно у больных, перенесших инфаркт миокарда, вследствие ухудшения прогноза течения заболевания.

Другой антиаритмический препарат - амиодарон - не оказывает значимого влияния на ВРС [6]. Поэтому при необходимости назначать антиаритмические препараты больным ИБС предпочтение следует давать амиодарону, а не пропafenону. Исходя из данных о влиянии на ВРС, амиодарон улучшает прогноз течения заболевания у больных ИБС.

Антагонисты кальция. Дилтиазем снижает низкочастотные составляющие спектра у больных острым инфарктом миокарда (улучшая при этом прогноз течения заболевания) в той же степени, что и β-блокаторы [29]. В работе О.А. Голощапова и соавт. (2000) было показано, что нифедипин у большинства больных артериальной гипертонией незначительно снижает ВРС [30]. Таким образом, целесообразно применение антагонистов

Таблица 2.

Возрастные нормы параметров статистического анализа ВРС *[44].

Возраст, лет	SDNN, мс	SDDANN, мс	RMSSD, мс
20-29	109-187	94-180	24-62
30-39	111-175	97-163	24-46
40-49	102-162	75-156	20-42
50-59	94-148	79-133	16-34
60-69	89-153	80-142	16-28
70-79	102-146	94-134	17-31
80-99	83-129	71-119	1-7

*- взаимосвязь параметров временного и спектрального анализа ВРС при суточном мониторингировании ЭКГ и их физиологическая интерпретация [22]: 1) SDNN, мс – соответствует общей мощности спектра ВРС: отражает интегральное влияние вегетативной нервной системы на ритм сердца, 2) SDDANN, мс – соответствует мощности низкочастотных колебаний ВРС: отражает влияние симпатической нервной системы на ритм сердца, 3) RMSSD, мс – соответствует мощности высокочастотных колебаний ВРС: отражает влияние парасимпатической нервной системы на ритм сердца.

кальция (дилтиазем и его аналоги; нифедипин следует применять с осторожностью, предпочтительно ретардные формы).

Эстрогены. По данным G. Rosano (1993) у здоровых женщин, находящихся в периоде постменопаузы на заместительной гормональной терапии 17 β -эстрадиолом в дозе 1 мг/сут на протяжении 4 мес., достоверно повышались показатели ВРС, что свидетельствует о нормализации функции вегетативной нервной системы в отношении контроля над сердечно-сосудистой системой [31].

Заключение. Исходя из данных о влиянии ряда фармакологических препаратов на ВРС, представляется целесообразным применение некоторых препаратов для увеличения ВРС в целях улучшения прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний с целью коррек-

ции вегетативной регуляции сердечного ритма. В первую очередь, это касается β -блокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, в частности эналаприла, каптоприла и др.

Abstract

24-hour ECG-monitoring is used for diagnostic, prognostic and remedial purpose. Together with the analysis of impairment of cardiac rhythm and conduction there is the quantitative assessment of localization and duration of ST-segment. It is used for diagnostic of chronic coronary disease. The 24-hour ECG-monitoring is also used for the value of electrocardiostimulator function and cyclic cardiac rhythm variability. The influence of different drugs on cyclic cardiac rhythm variability is described in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. — Иваново: Изд-во Ивановской госуд. мед. академии, 2000. — 200 с.
2. Derad I., Otterbein A., Molle M., Petrowsky R., Born J., Fehm H.L. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans. — *J. Hypertens.*, 1996. V. 14. N. 11. P. 1309-1315.
3. Рябкина Г.В., Соловьев А.В. Вариабельность ритма сердца. — М.: Изд-во «СтарКо», 1998. — 200 с.
4. Явелов И.С., Зуйков Ю.А., Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А., Аверков О.В., Ваулин Н.А. Опыт изучения вариабельности ритма сердца при острых коронарных синдромах. — *Росс. Кардиол. Журн.*, 1999. № 1. С. 3-10.
5. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. — М.: Наука, 1984. — 221 с.
6. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. — *Вестник аритмологии*, 1999. № 11. С. 53-78.
7. van Ravenswaaij-Arts C.A., Kolle L.A., Hopman J.C., Stoelinga G.B. Heart rate variability. — *Ann. of intern. Med.*, 1993. V. 118. P. 436-447.
8. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. — М: Медпрактика, 1999. — 208 с.
9. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. — *Science*, 1981. V. 213. N. 4504. P. 220-222.
10. van Ravenswaaij-Arts C.A., Kolle L.A., Hopman J.C., Stoelinga G.B. Heart rate variability. — *Ann. of intern. Med.*, 1993. V. 118. P. 436-447.
11. Noda A., Yasuma F., Okada T., Yokota M. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. — *Clin. Cardiol.*, 1998. V. 21. N. 4. P. 271-276.
12. Стручков П.В., Зубкова А.В., Короткова Е.С., Гуревич М.В. Зависимость параметров вариабельности ритма сердца при суточном мониторировании ЭКГ от возраста больных разными формами ИБС. — *Вестник аритмологии*, 2000. № 17. С. 66.
13. Кирычков Ю.Ю., Хмелевский Я.М., Воронцова Е.В. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение. — *Анестезиология и реаниматология*, 2000. № 2. С. 56-62.
14. Bernardi L., Ricordi L., Lazzati P. Impaired circulation modulation of sympathovagal activity in diabetes. — *Circulation*, 1989. V. 79. P. 1443-1452.
15. Соколов А.В. Системный анализ синдрома дыхательной недостаточности у больных хроническим бронхитом. — автореферат диссертации ... д.м.н. - Рязань, 2000. 39 с.
16. Зулкарнаев Р.Х. Диагностическое значение оценки вариабельности кардиореспираторного паттерна у больных бронхиальной астмой. — автореферат диссертации ... к.м.н. Уфа, 1997. 24 с.
17. Watson J.P., Nolan J., Elliott M.W. Autonomic dysfunction in patients with nocturnal hypoventilation in extrapulmonary restrictive disease. — *Eur. Respir. J.*, 1999. V. 13. N. 5. P. 1097-1102.
18. Jartti T.T., Kaila T.J., Tahvanainen K.U., Kuulela T.A., Vanto T.T., Valimaki I.A. Altered cardiovascular autonomic regulation after salbutamol treatment in asthmatic children. — *Clin. Physiol.*, 1998. V. 18. N. 7. P. 345-353.
19. Jartti T., Tahvanainen K., Vanto T. The acute effects of inhaled salbutamol on the beat-to-beat variability of heart rate and blood pressure assessed by spectral analysis. — *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1997. V. 43. N. 4. P. 421-428.
20. Якушина М.Р. Клинико-инструментальная характеристика кардиореспираторной системы и вегетативного гомеостаза у больных хроническим обструктивным бронхитом. — автореферат диссертации ... к.м.н. - Рязань, 1995. 24 с.
21. Шабунина А.Б. Вегетативная регуляция при хроническом обструктивном бронхите и ее динамика в процессе лечения больных ипратропиума бромидом. — автореферат диссертации ... к.м.н. - Пермь, 2000. 20 с.
22. Jansson K., Hagerman I., Ostund R., Karlberg K.E., Nylander E., Nyquist O., Dahlstrom U. The effects of metoprolol and captopril on heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. — *Clin. Cardiol.*, 1999. V. 22. N. 6. P. 397-402.
23. Завадкин А.В., Степанова Н.С. Динамика желудочковой эктопической активности, ишемических проявлений и показателей вариабельности ритма сердца у больных сердечной недостаточностью при лечении эднитом. — Тезисы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2000. С. 38.
24. Wennerblom B., Courmel Ph., Hermida J.S. et al. Heart rate variability in myocardial hypertrophy and heart failure, and effects of beta-blocking therapy. — *Eur. Heart J.*, 1991. V. 12. P. 412-422.
25. Явелов И.С., Зуйков Ю.А., Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А., Аверков О.В., Ваулин Н.А. Опыт изучения вариабельности ритма сердца при острых коронарных синдромах. — *Росс. Кардиол. Журн.*, 1999. № 1. С. 3-10.
26. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R., Scopomolla S., Cobelli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. — *Am. Heart J.*, 2000. V. 139. N. 6. P. 1088-1095.
27. Демидова И.В., Терешенко С.Н., Моисеев В.С. Влияние бисопролола на вариабельность сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA. — Тезисы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2000. С. 34.
28. Дмитрюк П.В. и др. Влияние пропранолола на динамику ритмографических показателей и качество жизни у больных с экстрасистолической аритмией. — *Кардиология*, 1997. Т. 37. № 3. С. 47-50.
29. Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма. — В сборнике «Современная электрокардиография: новые возможности и области применения в клинике». — М., 2000. С. 24-27.
30. Голошапов О.В. и соавт. Разнонаправленное влияние нифедипина b-блокатора пропранолола на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией. — Тезисы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2000. С. 32.
31. Rosano G.M., Collins P., Jiang C. et al. Cardiovascular protection by estrogen — a calcium antagonist effect? — *Lancet*, 1993. V. 341. P. 1264-1265.