

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТА ТРИМЕТАЗИДИНА У БОЛЬНЫХ ИБС С ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ И ПАРАСИСТОЛИЕЙ

РМАПО, ГКБ им. С.П.Боткина, Москва

С целью изучения влияние триметазидина на уменьшение частоты и тяжести наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии и парасистолии у больных ишемической болезнью сердца обследовано 63 больных нестабильной, стабильной стенокардией и мелкоочаговым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, экстрасистолия, парасистолия, желудочковая тахикардия, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, триметазидин.

С целью изучения влияние триметазидина на уменьшение частоты и тяжести наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии и парасистолии у больных ишемической болезнью сердца обследовано 63 больных нестабильной, стабильной стенокардией и мелкоочаговым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, экстрасистолия, парасистолия, желудочковая тахикардия, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, триметазидин.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных причин смертности населения во всем мире. Ведущей из них является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [47]. ИБС чаще, чем другие заболевания становится этиологическим фактором возникновения аритмий. Желудочковые экстрасистолии (ЖЭ) являются самым распространенным и одновременно наиболее прогностически неблагоприятным видом желудочковых аритмий (ЖА). В связи с этим весьма актуальны все вопросы, касающиеся коронарогенных нарушений ритма сердца. По данным суточного мониторирования (СМ) ЭКГ у 85% больных ИБС имеются различные нарушения ритма и проводимости [3], из которых наиболее распространены являются ЖА, возникающие у 90-95% этих больных [16, 18]. Частые ЖЭ являются нередко предшественниками фатальных аритмий - желудочковой тахикардии (ЖТ), фибрилляции желудочков (ФЖ) и внезапной смерти (ВС) [9, 15, 19]. Наличие ишемии у больных с частыми, парными и полифокусными ЖЭ может ускорять развитие злокачественных и потенциально опасных аритмий [3, 9, 13, 15-18, 24, 37, 39].

Частым нарушением ритма у больных ИБС также является желудочковая парасистолия (ЖП), вопрос о прогностическом значении которой у больных с органическими заболеваниями сердца остается дискуссионным. ЖП не имеет прямой трансформации в ЖТ и ФЖ, однако она способна стимулировать формирование ЖЭ с возможным дальнейшим развитием жизнеопасных ЖА. Отмечена взаимосвязь тахикардической ЖП с рецидивирующей ФЖ. При ЧСС 180-200 в 1 мин. при парасистолической пароксизмальной тахикардии развиваются характерные для этой аритмии клинические проявления [6]. Поиск наиболее эффективных и в то же время безопасных способов лечения аритмий сердца постоянно находится в центре внимания кардиологов.

Известно, что антиаритмические препараты (АП) I А (хинидин, новокаинамид, ритмилан), С (флекаинид, этализин, пропафенон) и III класса, применяемые в настоящее время для лечения аритмий у больных ИБС, оказываются не всегда эффективными для уменьшения количества ЖЭ и, особенно, ЖП. У больных со злокачественными ЖА при использовании АП всех классов ре-

альный успех достигается в 58,5% случаев [5]. При постинфарктной ЖТ этот показатель составляет лишь 20% [2]. В процессе подбора АП и/или длительного лечения ими в 5-30% случаев возникают различные побочные реакции кардиального и не кардиального характера [12]. Самую большую опасность для больных представляет вероятность развития аритмогенного действия АП при увеличении их дозы. Известно, что АП IA, C и III класса удлиняют интервал Q-T, что может привести к развитию полиморфной ЖТ, ФЖ. Даже низкие дозы препаратов не ограждают больного от развития побочных эффектов, хотя тяжесть их в этом случае меньше [28, 35, 36].

Результатом исследования CAST [29, 42], в котором изучались эффективность АП I и III классов и их осложнения, в том числе частота ВС, явилось повышение общей смертности и частоты внезапной смерти (в 2,5 и 3,6 раза соответственно) у больных с частой ЖЭ, перенесших острый инфаркт миокарда, на фоне выраженного антиаритмического эффекта.

Несмотря на хорошую эффективность амиордарона [8, 27, 31, 38, 40], этот препарат вызывает ряд побочных эффектов, среди которых наиболее частыми являются поражение органов дыхания, нервной системы, глаз, кожи, аритмогенный эффект и нарушение функции щитовидной железы.

Предпринимались попытки использования побочного антиаритмического действия различных лекарственных препаратов (нитраты, ингибиторы АПФ и др.), основанные на этиопатогенетическом подходе к лечению экстрасистолий.

Антиаритмический эффект ингибиторов АПФ у больных с хронической сердечной недостаточностью реализуется, по мнению ряда авторов, преимущественно через нормализацию гуморальных факторов [14, 30, 44]. Опосредованный антиаритмический эффект способны оказывать транквилизаторы, нейролептики и антидепрессанты [20, 23, 25]. В последнее время появились работы, свидетельствующие о возможности использования некоторых физических факторов для лечения больных с ЖА. Положительные результаты получены при лечении ЖА у больных ИБС с помощью таких немедикаментозных методов как гипербарическая оксигенация [7], ис-

пользование углекислых ванн, электромагнитных волн дециметрового диапазона [11, 21], а также лазеротерапии [1, 4, 10].

Однако в доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных исследованию больных ИБС с экстрасистолией и парасистолией при лечении их препаратами с цитопротекторным механизмом действия, в частности, триметазидином.

Известно, что субстратом для электрогенеза экстрасистолии (re-entry с односторонней блокадой проведения) и парасистолии (с блокадой входа в парацентр) являются участки миокарда с задержанной желудочковой деполяризацией, возможно вследствие зоны ишемии или ишемического очагового повреждения миокарда [22]. Экспериментально установлено, что если сердце использует только свободные жирные кислоты, то для производства того же количества АТФ, что и при окислении глюкозы ему необходимо на 17% больше кислорода [43]. Следовательно, использование при ишемии соединений, тормозящих окисление жирных кислот, может оптимизировать выработку энергии (АТФ) в митохондриях за счет сдвига от окисления жирных кислот к аэробному окислению глюкозы. Это позволит сердцу лучше использовать остаточный кислород и уменьшить ишемическое повреждение кардиомиоцитов. Триметазидин обладает именно этим механизмом противоишемического действия.

На основании проведенных исследований [32-34, 41, 45] показано, что лечение триметазидином больных стенокардией напряжения уменьшает частоту болевых приступов, потребность в нитроглицерине на 50-66% и повышает толерантность к нагрузкам. При этом, в отличие от других антиангинальных препаратов, триметазидин не влияет на АД и ЧСС [26, 46], что позволяет применять его в качестве дополнительного антиангинального препарата у больных с гипер- и гипотонией и брадикардией. Противоишемическое действие триметазидина позволяет клетке сохранять свою функцию в условиях сниженной доставки кислорода.

Целью нашего исследования было изучение влияния триметазидина на уменьшение частоты и тяжести желудочковой экстрасистолии и парасистолии, частоты наджелудочковой экстрасистолии и парасистолии у больных стабильными и нестабильными формами ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было исследовано 63 больных с ИБС, нестабильной, стабильной стенокардией и мелкоочаговым инфарктом миокарда. Все они имели нарушения ритма сердца в виде частой, парной или другой прогностически неблагоприятной ЖЭ или наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ), а также частой ЖП или наджелудочковой парасистолии (НЖП), и наблюдались в течение 1-1,5 мес. Больные находились на лечении в кардиологической клинике РМАПО на базе Московской ГКБ им. С.П.Боткина в течение 1999-2002 гг.

Всем больным проводились электрокардиография покоя в динамике, лабораторные исследования крови с определением липидов сыворотки, электролитов (калий, натрий), глюкозы, кардиоспецифических ферментов; СМ ЭКГ в динамике (не менее 3 раз).

Всем больным ИБС с указаниями на имеющиеся у них аритмии, при поступлении проводилось скрининговое СМ ЭКГ для диагностики нарушений сердечного ритма и отбора по соответствующим исследованию критериям для дальнейшего наблюдения. При необходимости проводилась коррекция общепринятой антиангинальной терапии, включающей нитраты, в-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, дезагреганты. На основании данных повторного, проведенного через 7-10 дней СМ ЭКГ (оценки динамики ST и сопоставления нарушений ритма), больным с сохраняющейся частотой ЖЭ, НЖЭ, ЖП, НЖП, парной и групповой ЖЭ, групповой НЖЭ или эпизодами НЖТ к получаемой антиангинальной терапии дополнительно назначался триметазидин в дозе 20 мг х 3 р/день. Контрольное СМ ЭКГ проводилось через месяц совместного приема общепринятой антиангинальной терапии и триметазидина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Уменьшение числа одиночных желудочковых экстрасистол на 11-99% (в среднем на 57,8%), к окончанию лечения наблюдалось у 24-х (82,8%) из 29 больных. При этом уменьшение ЖЭ на 75% (что считается хорошим антиаритмическим эффектом) и более наблюдалось у 8 (27,6%) из 29 больных.

Парная ЖЭ к концу лечения исчезла у 15 (68%) из 22-х больных. Еще у 5-ти (22,7%) больных число парных ЖЭ уменьшилось на 24-83%. Таким образом, уменьшение или исчезновение парных ЖЭ наблюдалось у 20 (91%) больных.

Групповая ЖЭ - (3-5 подряд ЖЭ) наблюдалась у 8 больных до лечения триметазидином. У 6-ти из них (75%) она к концу лечения триметазидином исчезла (100% эффект), у одного уменьшилась на 97,9%, а у одного осталась без изменений. Положительный эффект в сумме отмечен у 7-ми из 8 больных, т.е. у 87,5% больных, имевших групповую ЖЭ до назначения триметазидина.

У 51 из 53-х больных с зарегистрированными до начала комбинированной терапии с триметазидином ЖА, т.е. почти у всех, наблюдались частые и высоких градаций (58,5%) ЖА. После лечения ЖЭ 1 и 2-ой градаций наблюдались у 34 из 53-х (64,2%) больных, т.е. более чем у половины. Процент встречаемости ЖЭ высоких градаций при этом уменьшился с 58,5% (31 из 53 больных) до 35,8% (у 19 из 53), т.е. в 1,6 раза. Таким образом, была отмечена тенденция к уменьшению числа ЖЭ высоких градаций в ходе лечения триметазидином.

Частая одиночная предсердная экстрасистолия (ПрЭ) не была зарегистрирована у 3-х из 22 (13,6%) больных, а уменьшение числа предсердных экстрасистол в среднем на 45,6% наблюдалось у 17 больных через месяц комбинированной терапии с триметазидином.

Групповая предсердная экстрасистолия (ПрЭгр) была отмечена при первичном обследовании у 29-ти из 63-х больных. У 14 из них (48,3%) после месяца комбинированного лечения триметазидином она полностью исчезла, а у 9 человек уменьшилась. Таким образом, положительный антиаритмический эффект наблюдался у 23-х из 29 больных (у 79%).

При контрольном обследовании не зарегистрировано ни одного эпизода НЖТ у 6 из 7 больных (85,7%),

имевших их до начала комбинированной терапии с триметазидином. У одного больного в конце лечения отмечались редкие эпизоды НЖТ, а их уменьшение по сравнению с исследованием, проведенным до назначения триметазидина, составило 93%.

Одиочная ЖП изучена на 22 больных, у которых она была зарегистрирована перед добавлением триметазидина к проводимой стандартной антиангинальной терапии. В конце месяца лечения изменение средней суточной ЧСС основного ритма было отмечено у 7 из этих больных. У шести из них ЧСС увеличилась в среднем на 10-13 уд/мин, а в одном случае - уменьшилась в среднем на 15 уд/мин. У 14 больных средняя суточная ЧСС изменилась незначительно - от 0 до 8, в среднем на 4,4 уд/мин. В результате лечения триметазидином у 18 больных отмечалось уменьшение числа ЖП в среднем на 43%, при этом у 14-ти из них средняя суточная ЧСС основного ритма не изменилась или даже произошло ее уменьшение, и лишь у 4-х больных отмечено увеличение средней суточной ЧСС более чем на 10 уд/мин. в конце лечения.

Уменьшение числа предсердных парасистол (ПрП) в среднем на 17,8% отмечено у 5 из 7 больных. Изменение средней суточной ЧСС при этом колебалось от 1 до 4 уд/мин (в среднем на 2,14 уд/мин.), что не могло повлиять на изменение числа предсердных парасистол.

Средние количества различных нарушений ритма сердца и достоверность их различий до и в конце комбинированной антиангинальной терапии с триметазидином представлены в табл. 1. Достоверное уменьшение числа различных нарушений ритма сердца через месяц после добавления к общепринятой антиангинальной терапии

триметазидина, наблюдалось у больных со всеми видами аритмий, кроме одиночной предсердной экстрасистолы и предсердной парасистолы.

Из всех 63-х включенных в исследование больных, у 19 человек (30,2%) при проведении СМ ЭКГ накануне назначения триметазидина были зарегистрированы эпизоды достоверной ишемической депрессии сегмента ST. Через месяц лечения триметазидином наблюдалось исчезновение эпизодов достоверной депрессии сегмента ST более чем у половины (у 10-ти человек) из этих больных. В целом положительная динамика ST при СМ ЭКГ к концу лечения (уменьшение числа эпизодов депрессии за сутки, уменьшение их глубины и продолжительности) было отмечено у 15 (78,9%) из 19 больных.

Разница среднего количества эпизодов депрессии сегмента ST за сутки до назначения триметазидина ($3,39 \pm 1,21$) и в конце лечения триметазидином ($1,43 \pm 0,39$) оказалась статистически достоверна ($p=0,0391$; $< 0,05$). Достоверной оказалась также разница суммарной продолжительности эпизодов депрессии в минутах за сутки у этих больных ($24,56 \pm 7,67$ мин. до лечения, $11,83 \pm 4,32$ мин. после лечения; $p=0,0174$; $< 0,05$) и максимальной зарегистрированной глубины депрессии за сутки ($1,46 \pm 0,2$ мм. до лечения, $0,85 \pm 0,17$ мм. перед окончанием комбинированной терапии; $p=0,027$; $< 0,05$). Полностью динамика критериев ишемической депрессии сегмента ST представлена в табл. 2.

Самое большое уменьшение числа нарушений сердечного ритма в результате добавления к лечению триметазидина наблюдалось у больных с положительной динамикой сегмента ST при суточном мониторингировании ЭКГ. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 1.

НРС до и в конце лечения триметазидином по результатам СМ ЭКГ ($M \pm m$).

	ПрЭ	ПрЭ гр	НЖТ	ПрП	ЖЭ	ЖЭ парн	ЖЭ гр	ЖП
До лечения	2236 $\pm$ 1071	6,8 $\pm$ 1,7	3,6 $\pm$ 1,6	6607 $\pm$ 2385	974,6 $\pm$ 186,7	29,1 $\pm$ 19,4	7,7 $\pm$ 5,6	8209 $\pm$ 1975
В конце лечения	1891 $\pm$ 1047	3,8 $\pm$ 0,97*	0,5 $\pm$ 0,37*	6539 $\pm$ 2125	760,1 $\pm$ 237,8*	19,9 $\pm$ 18,8*	0,5 $\pm$ 0,37*	5664 $\pm$ 1537*

Где- * $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

Таблица 2.

Показателей депрессии сегмента ST до лечения и перед окончанием курса триметазидина по результатам СМ ЭКГ ($M \pm m$).

	Количество эпизодов за сутки	Общая продолжительность смещения ST за сутки (мин)	Максимальная глубина депрессии ST за сутки (мм)
До лечения	3,39 $\pm$ 1,21	24,56 $\pm$ 7,67	1,46 $\pm$ 0,2
После лечения	1,43 $\pm$ 0,39*	11,83 $\pm$ 4,32*	0,85 $\pm$ 0,17*

Где- * $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

Таблица 3.

Среднее уменьшение числа различных нарушений сердечного ритма (в процентах) у больных ИБС на фоне терапии триметазидином в течение 1 месяца.

	ПрЭ	ПрЭ гр	ЖЭ	ЖЭ парн	ЖЭ гр	ПрП	ЖП	НЖТ
Больные с положительной динамикой ST при контрольном СМ ЭКГ	71,25%	93,3%	65,2%	92,8%	100%	35%	100%	100%
Все больные с данным НРС	45,6%	85,6%	57,8%	87,9%	99,85%	17,8%	43%	99%
Больные без эпизодов депрессии ST и ангинозных болей в день СМ ЭКГ	38,4%	91,3%	56%	90,5%	99,6%	13,5%	34,8%	97,6%

Данные представлены в виде М(%) – среднего арифметического от уменьшений числа НРС, выраженного в процентах, у больных представленных групп.

Таким образом, можно отметить тенденцию к большему уменьшению числа нарушений ритма в случае, если это происходит на фоне уменьшения общей продолжительности и максимальной глубины депрессии сегмента ST, а также уменьшения числа эпизодов депрессии, т.е. при уменьшении ишемии.

При изучении корреляционных зависимостей между динамикой аритмий и динамикой показателей ишемического смещения сегмента ST (по результатам СМ ЭКГ) достоверных значений корреляции получено не было. Это связано, очевидно, с очень небольшим числом больных, у которых изменения сегмента ST сочетались с определенным видом нарушений ритма сердца. По этой же причине оказалось невозможным вычислить корреляцию для больных с групповой ЖЭ и предсердной парасистолой.

Был проведен анализ жалоб больных на ощущения перебоев в работе сердца («сердцебиения», «перебои», «замирения») и на боли стенокардитического характера. Учитывалось количество перебоев и эпизодов болей за неделю до поступления, за период первых 7-10 дней пребывания в стационаре перед назначением триметазидина и за последнюю неделю наблюдения на фоне приема комбинированной терапии с триметазидином, а также среднее число эпизодов болей и перебоев в сутки за указанные периоды.

Субъективные ощущения перебоев в работе сердца отмечали при поступлении 45 больных, остальные 18 больных жалоб на аритмии не предъявляли. Количество эпизодов сердцебиения (по жалобам больных) составляло в среднем при поступлении - $1,74 \pm 0,24$ в сутки; на 7-10 сутки наблюдения - $0,7 \pm 0,12$ в сутки; при контрольном исследовании через месяц на фоне лечения триметазидином - в среднем $0,52 \pm 0,13$ за сутки. Статистический анализ выявил достоверное уменьшение эпизодов «перебоев» к концу терапии триметазидином ($p=0,0151$; $p<0,05$) по сравнению с их числом на 7-10 день наблюдения. Важно отметить, что к 7-10 дню жалобы на перебои предъявляли 43 человека, а к концу лечения триметазидином их число сократилось до 27-ми больных. Это означает, что к концу наблюдения ощущения перебоев в работе сердца перестали беспокоить 40% больных.

Аналогичным образом была проведена оценка эпизодов болей за вышеуказанные периоды. На момент поступления частота ангинозных эпизодов составила в среднем $2,61 \pm 0,29$ за сутки. К моменту назначения триметазидина (7-10 день госпитализации и приема стандартной антиангинальной терапии) боли беспокоили больных в среднем $0,29 \pm 0,04$ за сутки. Через месяц комбинированной терапии количество болей уменьшилось до $0,23 \pm 0,04$ в сутки. На момент поступления среди 63 больных трое (4,76%) больных жалоб на боли не предъявляли. К 7-10-му дню стационарного лечения число этих больных увеличилось до 17 человек, т.е. у 14 больных (22,2%) имевшиеся до лечения обычными антиангинальными средствами боли исчезли за период

стандартного антиангинального лечения. Через месяц терапии в комбинации с триметазидином 32 человека (50,8%) не предъявляли жалоб на боли в сердце. Таким образом, полное прекращение эпизодов ангинозных болей наблюдалось в период комбинированной антиангинальной терапии с триметазидином у 15 (32,6%) из 46 больных.

ВЫВОДЫ

1. Назначение больным ИБС с нарушениями ритма сердца триметазидина в дозе 20 мг 3 р/сут. в комбинации со стандартной антиангинальной терапией в течение одного месяца приводит к достоверному уменьшению числа парных и частых одиночных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), желудочковых парасистол (ЖП), эпизодов групповой желудочковой (3-5 комплексов) и наджелудочковой экстрасистолы (ПрЭ гр), а также эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (НЖТ). Наибольший положительный эффект антиангинальной терапии, комбинированной с триметазидином, отмечен в отношении парных и групповых ЖЭ (уменьшение в среднем за сутки составило 87,95% и 99,85% соответственно), эпизодов НЖТ и ПрЭ гр (99% и 85,6% соответственно). «Полный положительный» эффект достигнут у больных с парной ЖЭ - у 68% больных, групповой ЖЭ - у 75% больных, групповой предсердной экстрасистолой - 48,3% больных и у больных с эпизодами пароксизмальной наджелудочковой тахикардии - у 85,7% больных.
2. Полное прекращение эпизодов ангинозных болей наблюдалось после добавления триметазидина к комбинированной антиангинальной терапии у 15 (32,6%) из 46 больных.
3. Отмечено достоверное уменьшение числа случаев экстрасистол высоких градаций перед завершением комбинированной терапии с триметазидином, проводившейся в течение месяца. При этом количество больных с неопасными ЖЭ (1-2 градаций) увеличилось с 41,5% в начале лечения до 64% к концу лечения (в 1,5 раза), а число больных, имеющих ЖЭ высоких градаций, уменьшилось с 58,5% в начале лечения до 35,8% к его окончанию, т.е. в 1,6 раза.
4. Антиаритмический эффект триметазидина по данным СМ ЭКГ у больных с положительной динамикой всех показателей смещения сегмента ST был выражен в большей степени, чем у больных без изменений сегмента ST или у больных без его положительной динамики. Таким образом, отмечена связь между выраженностью антиаритмического эффекта лечения триметазидином в комбинации со стандартной антиангинальной терапией и динамикой смещения сегмента ST.

Таблица 4.

Динамика клинических изменений у больных при поступлении, до и после лечения триметазидином.

	При поступлении	На 7-10 день	В конценаблюдения
Эпизоды аритмии	$1,74 \pm 0,24$	$0,7 \pm 0,12^*$	$0,5 \pm 0,13^{\#}$
Приступы стенокардии	$2,6 \pm 0,3$	$0,28 \pm 0,04^*$	$0,23 \pm 0,04^*$

Данные представлены в виде $M \pm m$, $^*p<0,01$ по сравнению с исходным значением, $^{\#}p<0,05$ по сравнению с промежуточным значением (на 7-10 день)

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.А., Сиренко Ю.Н., Сычев О.С. Влияние лазерного облучения крови на электрическую нестабильность желудочков сердца у больных с прогрессирующей стенокардией // Кардиология. - 1993. - № 2. - С. 19-21.
2. Бокалов С.А., Голицын С.П., Малахов В.И. и др. Антиаритмическое лечение больных с рецидивирующими желудочковыми тахикардиями после перенесенного инфаркта миокарда // Кардиология 1992;2:55—8
3. Вишняков А. М., Сидорова Т. Ф., Вишнякова Л. Г. Диагностика скрытой коронарной недостаточности и аритмий сердца методом холтеровского мониторирования // Сб. Современные диагностические технологии на службе здравоохранения. - Омск. - 1998.
4. Гельфгат Е.Б., Абдуллаев Р.Ф., Бабаева З.М. Применение гелий-неонового лазера при устойчивых к лекарственной терапии аритмиях сердца // Кардиология. - 1992. - № 2. - С. 66-68.
5. Голицын С.П., Малахов В.И., Бокалов С.А. и др. Диагностика и возможности противоаритмического лечения злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца // Тер архив 1991,938-44
6. Дощичин В.Л. Лечение аритмий сердца. - М., - 1993.
7. Ерошина В.А. Влияние ГБО на функциональное состояние сердца // Кардиология. - 1986. - № 10. - С. 61-65.
8. Живодеров В.М., Дощичин В.Л. Поздние аритмии при инфаркте миокарда // Кардиология. - 1980. - № 1. - С. 22-25.
9. Иосава К.В., Арешидзе Т.Х., Сааташвили Г.А. Фатальные желудочковые аритмии при динамической электрографии // Кардиология. - 1988. - № 2. - С. 118-121.
10. Кипшидзе Н.Н., Чапидзе Г.Э., Марсашвили Л.А. и соавт. Лазеротерапия и аритмическая смерть при ишемической болезни сердца // Совет. мед. - 1991. - № 4. - С. 3-5.
11. Кочкарев А.В. Влияние «сухих» углекислых ванн и ДМВ в комплексном санаторном лечении на клинико-функциональные показатели больных ишемической болезнью сердца и нарушениями ритма. Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., - 1991 г.
12. Круглый стол. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Опыт клинического применения антиаритмического препарата ритмонорма (пропафенона) // Кардиология. - 1992. - № 6. - 93-101.
13. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. - С.-Петербург., - 1992.
14. Люсов В.А., Савчук В.И. Патогенетическая роль изменений тромбоцитарного гемостаза в развитии электрической нестабильности миокарда // Кардиология. - 1991. - № 1. - С. 32-34.
15. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ИБС. - М., - 1986. - С. 192.
16. Мазур Н.А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии. - М., - 1988. - С. 299.
17. Меметов Д.К., Сметнев А.С., Голицын С.П. Разработка количественного метода оценки тяжести состояния у больных с желудочковыми нарушениями ритма // Кардиология. - 1991. - № 7. - С. 42-44.
18. Михайлова Г.А., Голицын С.П. Желудочковые нарушения ритма сердца: вопросы диагностики и лечения // Кардиология. - 1988. - № 2. - С. 111-118.
19. Мустафаев Ф.М. Нарушения ритма сердца и эффективность антиангинальной терапии у больных ИМ (по данным холтеровского мониторирования) // Дисс. к.м.н., - Москва. - 1988. - 190 с.
20. Недошивин А.О. Оценка расстройств кровообращения при желудочковых экстрасистолах // Кардиология. - 1987. - №7. - С. 108.
21. Скибицкий В.В. Дифференцированная психофармакотерапия нарушений сердечного ритма // Кардиология. - 1987. - №5. - С. 48-52.
22. Сорокина Е.И., Портнов В.А., Подвигина И.П. Углекислые ванны и низкочастотное магнитное поле в лечении больных ИБС с экстрасистолической аритмией // Актуальные вопросы мед. реабилитации и физич. терапии. Труды института. - М., - 1989. - С. 73-78.
23. Татарченко И.П., Позднякова Н.В. Данные холтеровского мониторирования ЭКГ и динамика поздних потенциалов желудочков у больных ИБС на фоне антиангинальной терапии // Вестник аритмологии. - 1999. - № 14.
24. Фатеева С.Н., Лирман А.В., Саратиков А.С. Применение бензонала у больных с нарушениями ритма сердца // Кардиология. - 1987. - № 5. - С.98-100.
25. Шевченко Н.М., Гросу А.А., Олишевко С.В. Экстрасистолия // Кардиология. - 1990. - № 8. - С. 109-111.
26. Эртман А.Э. Возможности применения нового антидепрессанта тианептина(коаксила) у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма неишемического генеза // Вестник аритмологии. - 2001. - № 21.
27. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy // Eur. Heart. J. - 1990. - Vol.11. - P. 207-212.
28. Cain M. Management of Ventricular arrhythmias occurring in patients after myocardial infarction // Angiol. - 1988. - Vol. 39. - a 3. - P.307-320.
29. Cappiello E., Morrigha S. et al. Amiodarone-induced euthyroid hyperthyrolineaemia, borderline hyperthyroidism and clinical hyperthyroidism: a long-term follow up // XVII - th Congress of the European Society of Cardiology. - 1995. - August 20-24, Amsterdam, - P.407.
30. CAST. The Cardiac arrhythmias Supression Trial Investigations Preliminari Repot . Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of antiarrhythmias suppression after myocardial infarction // New Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 321. - P.406-412
31. Cleland J., Dargie H., Hodsman G. Captopril in heart failure a double blind controlled trial //Brit. Heart. J. - 1984. - Vol. 52. - P. 530-536.
32. Collaborative Group for Amiodarone Evalution. Multi-center controlled observation of low-dose regimen of amiodarone for treatment of severe ventricular arrhythmias // Am. J. Cardiol. - 1984. - Vol. 53. - P. 1564-1569.
33. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind crossover study // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1990. - Vol.4. - P. 853-860.
34. Detry J.M., Leclercq P.J. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardio-graphic ambulatory monitoring // American Journal of Cardiology. - 1995. - Vol.76.

- а 6. - P.8-11.

35. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study (TEMS) Group // *British Journal of Clinical Pharmacology*. - 1994. - Vol.37. - P.279-288.
36. Gleadhill I., Wise R., Schonfeld S. et al. Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: a prospective study // *Am. J. Med.* - 1989. - Vol. 86. - P. 4-10.
37. Harris L., McKenna W.L., Rowland E., Krikler D.M. Side effects of long-term amiodarone therapy // *Circulation*. - 1983. - Vol.67. - а 1. - P.45-51.
38. Kabbell J., Brackmann J., Scherlage B., et al. Mechanisms of ventricular arrhythmia in multivessel coronary disease: the effects of collateral zone ischemia // *Amer. Heart J.* - 1984. - Vol.108. - P.447-454.
39. Kerin N., Aragon E., Fajel K. et al. Long-term efficacy and toxicity of high and low-dose amiodarone regimens // *J. Clin. Pharmacol.* - 1989. - Vol. 29. - P. 418-423.
40. Kostis J., Byington R., Friedman et al. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* - 1987. - Vol. 10. - P 231-242.
41. Kowey P., Friehling N., Marinchak K. et al. Safety and efficacy of amiodarone: the low-dose perspective // *Chest*. - 1988. - Vol. 93. - P. 54- 59.
42. Michaelidis A.P., Vissoulis G.P., Bonoris P.E. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // *Curr. Ther. Res.* - 1989. - Vol.46. - P.565-576.
43. Morganroth J., Bigger N. Pharmacologic management of ventricular arrhythmias after the cardiac arrhythmia suppression trial // *Am. J. Cardiol.* - 1990. - P. 1497-1503.
44. Opie L.H., Boucher F.R. Trimetazidine and myocardial ischemic contracture in isolated rat heart // *Am. J. Card.* - 1995. - Vol.76. - а 6. - P.38-40.
45. Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive failure: a second frontier // *Circulation*. - 1986. - Vol. 72. - P. 681-685.
46. Passeron J. Efficacy of trimetazidine in stable effort angina. Double-blind study against placebo // *Press. Med.*, - 1986. - Vol.15. - P.1775-1778.
47. Pornin M., Harpey C., Allal J., Ourbak P. Effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. - 1990. - Vol.22 (Suppl. 22). - P.150.
48. Siegenthaler W., Kaufmann W., Hornbostel H., Waller H.D. *Lehrbuch der inneren Medizin*. // Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag. - 1987.