

Флекаинидовый стресс-тест в диагностике ишемической болезни сердца

А.В. Аствацатрян

Институт кардиологии им. Л.А. Оганесяна МЗ РА

375044 Ереван, ул. П. Севака, 5

Ключевые слова: флекаинид, стресс-тест, проаритмия, ишемическая болезнь сердца, QRS

Известно, что часто повторяющиеся формы желудочковых экстрасистол (ЖЭС) являются независимым фактором риска желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, приводящих к внезапной смерти у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Способность антиаритмиков подавлять ЖЭС является главным критерием выявления эффективности того или иного антиаритмика [2,3].

Исследование CAST было направлено на подтверждение гипотезы, согласно которой подавление ЖЭС уменьшает количество внезапных смертей в постинфарктном периоде [4], при этом основывались на данных предварительных результатов [5-9], свидетельствующих, что энкаинид, флекаинид и морицизин одинаково эффективны в подавлении ЖЭС. Выбор энкаинида и флекаинида обосновывался их известной способностью подавлять ЖЭС, а морицизин, не обладая столь высокой эффективностью, известен своей превосходной переносимостью больными [6-9]. Через 22 месяца было отмечено резкое повышение общей смертности и частоты случаев внезапной смерти (соответственно в 2,5 и 3,6 раза) среди больных, принимавших флекаинид и энкаинид, несмотря на эффективное устранение ЖЭС. Оказалось, что эти препараты обладают высокой проаритмической активностью, а именно: появление на фоне, казалось бы, фактически полного устранения ЖЭС желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, расширения комплекса QRS на ЭКГ, увеличение ЖЭС или увеличение парных экстрасистол [10,11]. Сумма ишемических эпизодов в обеих группах была приблизительно одинакова, а по некоторым показателям даже выше в группе плацебо (новый ИМ, нестабильная стенокардия). Было высказано предположение, что ишемический эпизод на фоне приема флекаинида и энкаинида приводит к фатальной аритмии и смерти, причем внезапная смерть была в 1,7 раза больше в группе больных с QИМ и в 8,7(!) раза больше в группе больных с не-QИМ [12,13]. Не менее удивительно также, что подобраны были больные с низким риском потенциальной аритмии и смерти от фатальной аритмии, а в результа-

те смерть от фатальной аритмии была неожиданно высокой в группе больных, получавших терапию, и низкой в группе плацебо [14,15]. Риск внезапной смерти увеличивался у больных с сердечной недостаточностью в анамнезе, леченных сердечными гликозидами, с диабетом, удлинением QRS сегмента на ЭКГ, плохим функциональным классом NYHA и низкой фракцией выброса [16]. Низкая фракция выброса и сердечная недостаточность рассматривались как факторы риска потенциальной проаритмии [17,18]. Высокая смертность была также у больных с большим количеством ЖЭС и высокой ЧСС, что наводит на мысль, что флекаинид и энкаинид проявляют свою аритмогенность в условиях ишемической или электрической нестабильности [19,20]. Замедление проводимости возбуждения были более выражены при учащенной ЧСС [21-24]. Пожилой возраст также повышал риск проаритмии и внезапной смерти [25,26].

Следует заметить, что результаты CAST отнюдь не доказали, что безусловное устранение всех видов аритмий в пост-ИМ периоде как-то влияет на выживаемость больных [27,28]. Сами инициаторы CAST, однако, не рискнули интерполировать полученные результаты на все антиаритмики, но антиаритмики группы IC получили негативную оценку исследователей [14]. Авторы пришли к заключению, что нельзя более считать асимптоматичную и малосимптоматичную аритмию безусловным фактором риска внезапной смерти, как это считалось ранее [29-33] и, тем более, подавлять такую активность антиаритмическими [34-42]. Впоследствии было предложено использовать все антиаритмики I группы исключительно у больных в пост-ИМ периоде с высоким риском смертности (15% в течение года) [43].

Результаты CAST были столь неожиданными, что вызвали бурю в кардиологических кругах. Вышло в свет множество публикаций "в свете результатов CAST", появилось даже такое понятие, как "ведение больных с желудочковыми аритмиями в пост-CAST-эру". Начали выдвигаться различные предположения относительно высоких показателей смертности в

группе больных, леченных флекаинидом и энкаинидом. Более того, Thomas Moore в своей книге "Смертельная медицина" ("Deadly Medicine") и на телевидении заявил, что "антиаритмики наводнили фармацевтический рынок и привели к такому количеству смертей, сопоставимых разве что с войной" [44]. Также выдвигались версии о нецелесообразности купирования каких-либо аритмий в постинфарктном периоде, а некоторые выдвинули предположение, что "с практической точки зрения в значительной степени потеряло смысл наблюдение экстрасистолии с помощью суточного мониторирования ЭКГ" [45].

Основываясь на результатах CAST, авторитетнейшие специалисты в области аритмологии [46-49] призывают кардиологов пересмотреть свое отношение к антиаритмикам, а Breithardt G. et al. призывают "изменить философию к антиаритмическому подходу на пороге XXI века" [50]. Споры продолжаются до сих пор с вовлечением специалистов ведущих кардиологических стран мира, однако на сегодняшний день можно с уверенностью сказать, что назначение флекаинида и энкаинида в постинфарктном периоде противопоказано и подавлять эктопическую активность миокарда надо с большой осторожностью, устраняя особо опасные прогрессирующие, влияющие на гемодинамику желудочковые аритмии и только теми антиаритмическими препаратами, которые прошли "горнило" плацебо-контролируемых, слепых, мультицентровых исследований [51-70]. Может быть, главный смысл исследования CAST заключается в том, что подавление эктопической активности сердца не есть самоцель, и антиаритмики, призванные подавить эту активность, должны быть эффективны не только в данном плане, но и должны доказать свою абсолютную безопасность как при коротком, так и при длительном применении.

Один из главных путей проявления проаритмии – расширение комплекса QRS на ЭКГ, иногда сочетающийся с длительной или прерывистой желудочковой тахикардией. По всей вероятности, чем тяжелее и опаснее уже существующая аритмия у больного, тем больше у него риск возникновения проаритмии, особенно желудочковой [71], при этом довольно трудно сказать с определенностью, какие другие факторы могут способствовать проаритмии [72-78].

Ишемия способна вызвать при нагрузке явления, типичные для проаритмии, – расширение комплекса QRS на ЭКГ, усиливающееся при сопутствующей терапии антиаритмиками группы IC [79], при этом его расширение более чем на 15 мсек предсказывает возникновение потенциальной аритмии, риск которой практически полностью исчезает после реваскуляризации [80], а расширение комплекса QRS под действием флекаинида на пике нагрузки в пост-ИМ периоде говорит о высоком риске внезапной смерти [81-85].

Очень мало исследований посвящено влиянию флекаинида на расширение комплекса QRS во время стресс-теста [86-90]. И только в авторском исследовании впервые было предложено использовать проаритмический эффект флекаинида и расширение комплекса QRS на ЭКГ во время стресс-теста для диагностики ИБС [88].

В предложенной работе нами представлена модель использования стресс-теста с флекаинидом для диагностики ИБС, при сопоставлении полученных данных с результатами коронароангиографического исследования. Основываясь мы будем на феномене расширения комплекса QRS, как проявлении проаритмического эффекта флекаинида на пике нагрузки.

Материал и методы

Проведено 268 эргометрических исследований – ВЭМ или тредмил по стандартному протоколу ВОЗ (187 – мужчин, 81 – женщина, средний возраст $44,7 \pm 12$ лет). Этот контингент составил группу без флекаинида. Затем этой же группе больных через 5-7 дней был проведен повторный стресс-тест через 2,5 ч после приема флекаинида (400 мг/день per os) с целью выявления его потенциального проаритмического эффекта. Эти больные были объединены в группу с флекаинидом. Проаритмия считалась выявленной, если на фоне приема флекаинида имелось 25% расширение комплекса QRS от первоначального [22,86].

Диагноз ИБС поставлен на основании клинико-анамнестических данных и выверен коронароангиографическим исследованием. С целью сохранения объективности – "слепоты" эксперимента результаты флекаинидового стресс-теста были неизвестны специалистам, проводящим коронароангиографию.

Причины обращения к кардиологу: боли в области груди неясной этиологии (n-139), подскок АД (n-24), аритмия (n-19), одышка (n-11), бессонница (n-9), эмоциональная лабильность (n-9), головокружение (n-8), выраженная слабость (n-3), тошнота (n-2).

У 25 исследуемых в покое как с флекаинидом, так и без него наблюдались на ЭКГ аномалии реполяризации по типу уплощения сегмента ST, у 11 – признаки гипертрофии левого желудочка, у 7 – неполная блокада левой ножки пучка Гиса, у 7 – полиморфные аритмии, у 4 – неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Результаты и обсуждение

Практически идентичны стетакустические, функциональные и циркуляторные аномалии, выявленные при проведении стресс-теста с флекаинидом и без не-

го, за исключением возникновения тошноты (6 случаев против 2 на фоне приема флекаинида).

ЭКГ-аномалии, выявленные в покое и/или при проведении стресс-теста с флекаинидом и без него, не выявили достоверных отличий за исключением расширения комплекса QRS (в скобках приведены данные с флекаинидом): аномалии реполяризации – 107 (110), $p > 0,05$; признаки гипертрофии левого желудочка – 11 (11); электрическая нестабильность сердца в покое – 7 (5); неполная блокада левой ножки пучка Гиса – 7 (7); неполная блокада правой ножки пучка Гиса – 4 (4); полная блокада правой ножки пучка Гиса – 3 (3); расширение комплекса QRS = 25% – 4 (31), $p < 0,001$; увеличение зубца R – 29 (31), $p > 0,05$; уменьшение зубца R – 11 (11); увеличение зубца Q: 14 (14); уменьшение зубца Q: 11 (11). Анализ показателей центральной и периферической гемодинамики во время покоя и стресс-теста в группе контроля и на фоне терапии флекаинидом не выявил значимых статистических изменений по основным показателям.

Коронароангиографически было выявлено 74 больных с ИБС. Гемодинамически значимый стеноз коронарных сосудов (70%), выявленный коронароангиографией, показал следующую частоту поражения коронарных артерий: передняя нисходящая (передняя межжелудочковая) ветвь левой ишемической артерии–35; огибающая ветвь левой ишемической артерии–18; правая коронарная артерия–31 случай. При

этом однососудистое поражение коронарных артерий встречалось в 32, двухсосудистое–29, трехсосудистое в 13 случаях.

Флекаинидовый стресс-тест верно выявил ИБС в 69 случаях, ошибся в 12 (чувствительность – 93,2%); правильно отверг ИБС в 182 случаях, ошибся в отрицании в 5 (специфичность – 93,8%). При этом следует отметить, что чувствительность и специфичность обычного стресс-теста – 70 и 80% [91–93]. У 12 больных с расширением комплекса QRS и без ИБС впоследствии наблюдалась электрическая нестабильность сердца, 5 были госпитализированы по поводу пробежек желудочковых аритмий. Больные с положительным тестом получили адекватную терапию, причем больные, принимавшие бета-блокаторы, практически не имели существенных аритмических отклонений.

Относительный риск заболеть в группе с положительным тестом, по сравнению с группой с отрицательным тестом – 32,7%. Предсказательная ценность положительного теста – 85,2%. Флекаинид демаскирует расширение комплекса QRS как у больных ишемической болезнью сердца, так и у больных с функциональными жалобами без нее, что помогает выявить больных с высоким риском опасных аритмий.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что флекаинидовый стресс-тест является простым, надежным и достаточно информативным методом диагностики ИБС.

Поступила 19.05.02

Ֆլեկաինիդի ծանրաբեռնվածության փորձը և սրտի իշեմիկ հիվանդությունը

Ա.Վ. Աստվատսրյան

Ներկայումս հայտնի են մի քանի մեծ հետազոտություններ՝ նվիրված հակաառիթմիկ դեղամիջոցների (ՀԱԴ) օգտագործմանը սրտի իշեմիկ հիվանդության (ՄԻՀ) ժամանակ և նրանց ազդեցությանը մահացության վրա, ըստ որում նշվում է, որ չափազանց հազվադեպ է նկատվում մահացության հավաստի իջեցում: Ավելին՝ հայտնաբերվել է որոշակի մահացության ան ՀԱԴ և հատկապես Ֆլեկաինիդի առիթմիկ ազդեցության պատճառով: Շատ հարցեր դեռևս մնում են չպարզաբանված՝ օր. նույնն է արդյոք Ֆլեկաինիդի առիթմիկ ազդեցությունը առողջների և ՄԻՀ-ով հիվանդների մոտ, ազդում է արդյոք ծանրաբեռնվածության փորձը (ԾՓ) Ֆլեկաինիդով առաջացված առիթմիայի վրա և կարելի է արդյոք QRS կոմպլեքսի լայնացումը ԾՓ-ի ժամանակ ոգտագործել որպես ՄԻՀ ախտորոշման ցուցանիշ:

Աշխատանքի նպատակն է՝ օգտագործելով կորոնարանոցագրաֆիայի տվյալները ստուգել առաջարկված Ֆլեկաինիդի ԾՓ-ը: Հետազոտվել է 268 հիվանդ առիթմիկ ցավերով վիճելի ԾՓ-ով: Կրկնակի ԾՓ անցկացվել է 5-7 օր հետո՝ օրական 400 մգ. Ֆլեկաինիդ per os ընդունելու Ֆոնի վրա: Ֆլեկաինիդի ԾՓ-ը դրական էր նկատվել է QRS կոմպլեքսի լայնացում 25% սկզբնականի համեմատ: Ֆլեկաինիդի ԾՓ-ը ցուցաբերել է հետևյալ տեղեկատվություն՝ 93,2% զգայունությունը, 93,8%, սպեցիֆիկությունը, հիվանդության համեմատական վտանգը՝ 32,7%, կանխատեսման արժեքը՝ 85,2%:

Այսպիսով՝ Ֆլեկաինիդի ԾՓ-ը հանդիսանում է պարզ, հուսալի և բավականին արժեքավոր մեթոդ ՄԻՀ ախտորոշելու համար:

Flecainide stress test at diagnostics of ischemic heart disease

A.V. Astvatsatrian

The article deals with the questions concerning the effects of flecainide (F) on some indices of cardiac func-

tion of patients with IHD. 268 patients with atypical chest pains and controversial treadmill test (TMT) results

were subjected to an additional TMT preliminarily taking 400 mg of F per os, 2,5 hrs before it. All patients underwent coronary angiography. None of the patients had left ventricular outflow tract obstruction on EchoCG at rest and exercise.

Литература

1. Podrid P.J., Lampert S., Graboyes T.B., Blatt C.M., Lown B. Am. J. Cardiol., 1987, 59, E38-E44.
2. Meinertz T., Zehender M., Hohnloser S.H. Z. Kardiol., 1992, 81 Suppl 4: 145.
3. Morganroth J. Am. J. Cardiol., 1993 Aug 12; 72 (4): 3A-7A.
4. Preliminary report. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Eur. Heart J., 1989, Aug 10; 32(6): 406.
5. Wyse D.G., Morganroth J., Ledingham R. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1994 Apr; 23(5): 1130.
6. Cardiac Arrhythmias Pilot Study (CAPS) Investigators. Am. J. Cardiol., 1988; 61: 501.
7. Haakenson C., Akiyama T., Hallstrom A., Sather M.R. FASHP for the CAPS Investigators. Control Clin Trials, 1996 Aug; 17(4): 294.
8. Greene H.L., Richardson D.W., Barker A.H., Roden D.M. et al. Am. J. Cardiol., 1989 Jan 1, 63 (1):1.
9. Herre J.M., Titus C., Oeff M., Eldar M. et al. Ann. Intern. Med., 1990 Nov 1; 1990; 113(9): 671.
10. Denes P., Sherif N., Katz R. et al. Am. J. Cardiol., 1994 Aug 1; 74(3): 216.
11. Denes P., Gillis A.M., Pawitan Y. et al. Am. J. Cardiol., 1991 Oct 1; 68(9): 887.
12. Roden D.M. Am. J. Cardiol., 1996 Aug 29; 78 (4A): 12.
13. Lazzara R. Am. J. Cardiol., 1996 Aug 29; 78(4A): 28.
14. Pratt C.M. Am. J. Cardiol., 1990 Jan 16; 65(4): 1B.
15. Pratt C.M., Moye L.A. Am. J. Cardiol., 1990 Jan 16; 65(4): 20B.
16. Capone R.J., Pawitan Y. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1991 Nov 15; 18(6): 1434.
17. Hallstrom A., Pratt C.M., Greene H.L. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1995 May; 25(6): 1250.
18. Hallstrom A.P., Anderson J.L., Carlson M. et al. Am. Heart J., 1995 Jul; 130(1): 71.
19. Anderson J.L. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1995 Oct; 6(10 Pt 2): 880.
20. Anderson J.L. Am. J. Cardiol., 1992 Aug 20; 70(5): 11A.
21. Campbell T.J., Vaughan-Williams M.E. Cardiovasc. Res., 1983; 17: 251.
22. Ranger S., Talajic M., Lemery R., Roy D., Nattel S. Circulation, 1989 May; 79(5): 1000.
23. Vaughan-Williams M.E. J. Clin. Pharmacol., 1984: 24: 129.
24. Vaughan Williams E.M. J. Clin. Pharmacol., 1991 Feb; 31(2): 123.
25. Akiyama T., Pawitan Y., Campbell W.B. et al. J. Geriatr. Soc., 1992 Jul; 40(7): 666.
26. Akiyama T., Pawitan Y., Greenberg H. et al. Am. J. Cardiol., 1991 Dec 15; 68(17): 1551.
27. Epstein A.E., Bigger J.T. Jr., Wyse D.G. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1991 Jul; 18(1): 14.
28. Epstein A.E., Hallstrom A.P., Rogers W.J. et al. JAMA, 1993 Nov 24, 270(20): 2451.
29. Bigger J.T. Jr. Cardiovasc. Drugs Ther., 1990 Jun; 4(3): 657.
30. Bigger J.T. Jr. Am. J. Cardiol., 1990 Feb 20; 65(8): 3D-10D.
31. Bigger J.T. Jr. J. Am. Coll. Cardiol., 1990 Jan; 15 (1): 243.
32. Bigger J.T. Jr., Rolnitzky L.M., Steinman R.C., Fleiss J.L. J. Am. Coll. Cardiol., 1994 Mar 1; 23(3): 733.
33. Mukharji J., Rude R.E., Poole W.K. et al. Am. J. Cardiol., 1984; 54: 31.
34. Collaborative Group. Lancet, 1971; 2: 1055.
35. Hugenholtz P.G., Hagemeyer F., Lubsen J., Glaxer B. et al. In: Sandoe E., Julian D.G., Pell J.W., eds. Management of ventricular tachycardia: role of mexiletine. Amsterdam, 1978, p. 572.
36. Peter T., Ross D., Duffield A. et al. Br. Heart J., 1978; 40: 1356.
37. Bastian B.C., Macfarlane P.W., McLaughlin J.H., et al. Am. Heart J., 1980; 100: 1017.
38. Chamberlain D.A., Jewitt D.E., Julian D.G. et al. Lancet, 1980; 2: 1324.
39. Furberg C.D. Am. J. Cardiol., 1983; 52: 32C.
40. IMPACT Research Group. J. Am. Coll. Cardiol., 1984; 4: 1148.
41. Vlay S. Am. Heart J., 1985; 110: 904.
42. Gottlieb S.H., Achuff S.C., Mellits E.D. et al. Circulation, 1987; 75: 792.
43. Capucci A., Aschieri D., Villani G.Q. Drugs. Aging, 1998 Jul; 13(1): 51.
44. Anderson J.L., Pratt C.M., Waldo A.L., Karagounis L.A. Am. J. Cardiol., 1997 Jan 1; 79(1): 43.
45. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Кардиология, 1993, 1, с.7.
46. Singh B.N., Wellens H.J. J. Mt. Kisco. NY, Futura Publishing, 1994; 1.

47. Singh B.N., Lazzara R. Amer. J. Cardiol., 1996; 78 (suppl 4A): 1.
48. Penelope A.B. Am. J. Cardiol., 1996, 78(suppl 4A): 4.
49. Dan M.R. Amer. J. Cardiol., 1996; 78(suppl 4A): 12.
50. Breithardt G., Haverkamp W., Bocker D., Borggrefe M. Rev. Port. Cardiol., 1998 Dec; 17 (12): 981.
51. Schupfer C., Gertsch M. Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 1996 May 14; 85(20): 647.
52. Gertsch M. Schweiz. Med. Wochenschr., 1996 Apr 6; 126(14): 566.
53. Camm A.J., Kautzner J. Can. J. Cardiol., 1996 Apr; 12 Suppl B: 9B-19B.
54. Ragsdale D.S., McPhee J.C., Scheuer T., Catterall W.A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1996 Aug 20; 93(17): 9270.
55. Kellen J.C., Ettinger A., Todd L., Brezsnayak M.L. et al. Am. J. Crit Care., 1996 Jan; 5(1): 19.
56. Ito K., Nagafuchi K., Taga A., Yorikane R., Koike H. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1996 Mar; 27(3): 355.
57. Chorro F.J., Sanchez Munoz J.J., Sanchis J. et al. J. Electrocardiol., 1996 Oct; 29(4): 319.
58. Kuga K., Sugishita Y. Class I antiarrhythmic drugs. Nippon. Rinsho., 1996 Aug; 54(8): 2110.
59. Obias Manno D., Friedmann E., Brooks M.M., Thomas S.A. et al. Ann. Epidemiol., 1996 Mar; 6 (2): 93.
60. Zimmermann M. Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 1996 Apr 30; 85(18): 604.
61. Anderson J.L., Karagounis L.A., Stein K.M. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1997 Jul; 30(1): 226.
62. Campbell R.W. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1996 Oct; 7(10): 1008.
63. Alessie M.A., Wijffels M.C., Dorland R. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1998 Aug; 9(8 Suppl): S69.
64. Every N.R., Hlatky M.A., McDonald K.M. et al. Am. J. Cardiol., 1998 Sep 1; 82(5): 683-5, A8.
65. Naccarelli G.V., Wolbrette D.L., Dell'Orfano J.T., et al. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 1998 Aug; 9 (8): 864.
66. Pritchett E.L. Pacing. Clin. Electrophysiol., 1998 Jul; 21(7): 1457.
67. Ishikawa K. J. Cardiol., 1998 Feb; 31(2): 115.
68. Valdes R. Jr., Jortani S.A., Gheorghide M. Clin. Chem. 1998 May; 44(5): 1096.
69. Kobayashi K., Nakajima M., Chiba K., Yamamoto T. et al. Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 Apr; 45(4): 361.
70. Waldo AL., Prystowsky E.N. Am. J. Cardiol., 1998 Mar 12; 81(5A): 23C.
71. Fauchier J.P., Babuty D., Fauchier L., Cosnay P. Arch. Mal. Coeur., 1992; 85: 891.
72. Brugada P., Wellens H.J.J. Am. J. Cardiol., 1988; 61: 1108.
73. Minardo J.D., Hegger J.J., Miles W.M., Zipes D., Prystowsky E.N. Eur. Heart J., 1988; 319: 251.
74. Podrid P.J. Eur. Heart J., 1989; 10 (suppl E): 66.
75. Slater W., Lampert S., Podrid P.J. et al. Am. J. Cardiol., 1988; 61: 349.
76. Kennedy H. Am. J. Cardiol., 1988; 61: 1108.
77. Kudenchuk P.J., Kron J., Walance C., McAnulty J.H. Am. J. Cardiol., 1990; 65: 446.
78. Kudenchuk P.J., Halperin B., Kron J., Walance C.G. et al. Am. J. Cardiol., 1993 Dec 15; 72(18): 1400.
79. Sadanaga T., Ogawa S. J. Am. Coll. Cardiol., 1994 May; 23(6): 1378.
80. Berntsen R.F., Gjestvang F.T., Rasmussen K. Am. Heart J., 1995 Mar; 129(3): 542.
81. Adamian K.G., Astvatsatrian A.V., Chilingarian A.L. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1998 Jul; 31(5): Abstract N 91.
82. Adamian K.G., Astvatsatrian A.V., Chilingarian A.L., Gharibgeanian A.Z. Abstract 202. Washington, DC, USA, May 16-19, 1999. Heart Disease, 1999; 1(1), 51.
83. Adamian K.G., Astvatsatrian A.V., Chilingarian A.L. Abstracts of the ETP, Oct 7-9, 1999.
84. Adamian K.G., Chilingarian A.L., Astvatsatrian A.V., Gharibgeanian A.Z. Abstract 571. Washington, DC, USA, May 16-19, 1999. J. of Heart Disease, 1(1); 143.
85. Adamian K.G., Chilingarian A.L., Astvatsatrian A.V., Gharibgeanian A.Z. Abstract 243, Washington, DC, USA, May 16-19, 1999. J. Heart Disease, 1(1); 61.
86. Anastasiou-Nana M.I., Anderson J.L., Stewart J.R., Crevey B.J. et al. Am. Heart J. 1987; 113: 1071.
87. Аствацатрян А.В. Стресс-тест – проба для выявления потенциального проаритмического эффекта флекаинида. Лекарства и медицина, Ереван, 1999, 1, с. 49.
88. Adamian K.G., Astvatsatrian A.V., Chilingarian A.L. Abstracts of Papers presented at the 8th International Symposium on Cardiovascular Pharmacotherapy, Amsterdam, March 28-April 1; 1999; 66.
89. Cantor A., Goldfarb B., Aszodi A., Battler A. J. Electrocardiol., 1998 Jan; 31(1): 9.
90. Alcidi L., Locchi F., Morace G. G. Ital. Cardiol., 1998 Jan; 28(1): 29.
91. Brawnwald E. et al. Heart disease. 3 ed., Philadelphia, 1988.
92. Broustet J.P., Douard H. Epreuve d'effort (Atlas de pratique cardiologique). CIBA-GEIGY, Paris, France, 1990.
93. Bounhoure J.P. et al. Apres l'Infarctus Bristol-Myers Squibb. Paris, 1993.