

Клиническое изучение отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана для купирования суправентрикулярных нарушений ритма сердца

В.Г. Валиев, А.Э. Радзевич*, В.А. Горшков¹, Е.М. Зельтун¹, А.Б. Безпрозванный, Е.Н. Остроумов²

Городская клиническая больница № 52 г. Москвы, ¹Московский государственный медико-стоматологический университет, ²Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов. Москва, Россия

Clinical study of Russian class III antiarrhythmic agent, nibentan, in supraventricular arrhythmia management

V.G. Valiev, A.E. Radzevich, V.A. Gorshkov¹, E.M. Zeltyn¹, A.B. Besprozvanny, E.N. Ostroumov²

Moscow City Clinical Hospital No. 52, ¹Moscow State Medico-Stomatological University, ²Research Institute of Transplantology and Artificial Organs. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эффективность нового, отечественного, антиаритмического препарата III класса — нибентана, при различных суправентрикулярных нарушениях ритма сердца.

Материал и методы. Обследованы 153 пациента с фибрилляцией, трепетанием предсердий, суправентрикулярной тахикардией. Использовались: мониторинг электрокардиограммы, эхокардиография, определение электролитного баланса и биохимические анализы крови. Изучены кинетика и перфузия миокарда левого желудочка (ЛЖ) методом компьютерной сцинтиграфии. Обработка результатов проводилась при помощи программы 4DM spect.

Результаты. Обнаружена высокая антиаритмическая эффективность нибентана при различных суправентрикулярных нарушениях ритма сердца. Значимых влияний на показатели центральной гемодинамики и перфузии миокарда ЛЖ не выявлено.

Заключение. В данном исследовании новый антиаритмический препарат нибентан проявил свойства истинного антиаритмика III класса.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, антиаритмический препарат III класса, Нибентан.

Aim. To study clinical efficacy of a new, class III, antiarrhythmic agent, nibentan, in various supraventricular (SV) cardiac arrhythmias.

Material and methods. In total, 153 patients with atrial fibrillation, atrial flutter, or SV tachycardia were examined. Electrocardiography monitoring, echocardiography, electrolyte balance assessment, biochemical blood assay were performed. Left ventricular (LV) kinetics and perfusion was measured by myocardial computer scintigraphy method. The results were processed with 4DM spect program.

Results. Nibentan demonstrated high antiarrhythmic activity in various SV cardiac arrhythmias. No significant effects on central hemodynamics and LV myocardial perfusion were observed.

Conclusion. In this trial, a new medication, nibentan, demonstrated the qualities of a true class III antiarrhythmic agent.

Key words: Atrial fibrillation, atrial flutter, class III antiarrhythmic agent, nibentan.

Введение

Распространение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приобрело эпидемический характер, о чем свидетельствует увеличивающийся удельный вес болезней системы кровообра-

щения как главной причины инвалидизации и смертности. Особую тревогу вызывает рост распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и других ССЗ, поражающих лиц трудоспособного возраста. Одним из частых

© Коллектив авторов, 2005
Тел.: (095) 194-78-67, 196-45-62
e-mail: VG_Valiev@mail.ru

осложнений ИБС являются нарушения ритма сердца,отягощающие ее течение и повышающие риск внезапной смерти (ВС) [1]. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее часто развивающимся нарушением ритма сердца, которым страдают 0,9% всех жителей развитых стран. Частота возникновения ФП увеличивается с возрастом: после 65 лет эта форма аритмии имеет место у 6% населения. ФП нередко сочетается со структурными изменениями миокарда, однако известна и ее идиопатическая форма, особенно у молодых пациентов, что связывают с повышенным тонусом блуждающего нерва [4,5]. Исследования в этом направлении велись отечественными учеными с 60-х годов прошлого столетия. Особенностью ФП такого генеза являются зоны «невозбудимости» в пейсмекерных клетках при воздействии ацетилхолина [2,3].

В настоящее время синтезированы и применяются в клинике большое число антиаритмических препаратов, но ни один из них не отвечает критериям «идеального антиаритмика». Достаточно большое количество кардиальных и экстракардиальных побочных эффектов существенно ограничивает применение каждого из антиаритмических средств, часто порождая самостоятельные проблемы. Для лечения ФП в клинической практике долгое время применялись в основном хинидиноподобные антиаритмические препараты I класса по классификации Vaughan-Williams E. Согласно результатам многоцентровых, популяционных исследований CAST (Cardiac Arrhythmias Trial investigators 1989г, 1992г) длительное применение антиаритмических препаратов IC класса увеличивает смертность пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [12,14]. Многочисленные побочные эффекты существенно ограничивают назначение других высокоэффективных препаратов, таких как амиодарон. Поэтому поиск новых антиаритмических средств с высокой клинической эффективностью и минимальным количеством побочных эффектов весьма актуален. Наиболее перспективным в этом направлении представляется поиск антиаритмических средств со свойствами III класса по Vaughan-Williams E, поскольку широкий спектр антиаритмического влияния позволяет рассчитывать на эффективность данных препаратов практически при любых нарушениях ритма сердца [10,11]. Результатом такого поиска явилось разработанное в химико-фармакологическом институте соединение, впоследствии

получившее название нибентан; выпускается в виде 1% раствора (2,0 мл) для внутривенного (в/в) введения. Структурная формула нибентана [N-(4-нитробензоил)-N-диэтил-1-фенил-1,5-пентандиамина гидрохлорид].

Новый антиаритмик III класса нибентан по данным литературы [7-9] является эффективным средством купирования ФП и пароксизмов суправентрикулярной тахикардии.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности нибентана у пациентов с суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, а также его влияния на перфузию и кинетику миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

В исследование включены 153 пациента: 81 мужчина и 72 женщины (средний возраст 53 года) с нарушениями сердечного ритма в виде ФП (n=80), трепетания предсердий (ТП) (n=40), суправентрикулярной тахикардии (СТ) (n=20), суправентрикулярной экстрасистолии (СЭ) (n=11) (таблица 1).

У пациентов, вошедших в исследование, основным заболеванием, на фоне которого развились нарушения сердечного ритма, были: ИБС (n = 91), в т.ч. с гемодинамическими нарушениями, вызванными тахимерцанием (n = 11), артериальная гипертензия (АГ) (n = 30), ревматические клапанные пороки сердца (n = 5), в т.ч. скорректированные (n = 3), хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), эмфизема легких (n = 10), постмиокардитический кардиосклероз (n = 4), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) (n = 1), посталкогольные нарушения ритма (n = 5), идиопатические нарушения ритма сердца (n = 7).

Таблица 1

Подгруппы пациентов по длительности нарушения ритма

Длительность	ФП	ТП	СТ	СЭ
От 2 часов до 2 суток	45 чел.	32 чел.	17 чел.	-
>2 суток, <1 месяца	32 чел.	8 чел.	3 чел.	4 чел.
>1 месяца, <6 месяцев	5 чел.	-	-	7 чел.
>6 месяцев	-	-	-	-

Протокол введения нибентана

При проведении исследования применялся 1% раствор нибентана для в/в введения (ампулы по 2 мл). Препарат вводили в периферическую вену через кубитальный катетер. Перед введением дозу нибентана растворяли в 20 мл изотонического раствора 0,9% NaCl. Каждое болюсное введение продолжалось 5 минут. Всем пациентам за 15 минут перед введением препарата выполнялась в/в инфузия KCl в дозе 10-15 мг/кг и MgSO₄ в дозе 25-30 мг/кг согласно инструкции.

Использовали 4 схемы введения нибентана. Шаг введения составлял 15 минут. Условием для применения каждого последующего болюса была неэффективность предыдущего. II и IV схемы предусматривали не только антиаритмический эффект, но и изучение переносимости препарата (таблица 2).

Таблица 2

Использованные дозы нибентана и количество в/в введений

Схема	Величина болюса, мг/кг	Суммарная доза, мг/кг	Количество введений
I	0,125+0,05+0,05	0,225	46
II	0,25	0,25	37
III	0,25+0,125	0,375	15
IV	0,25+0,125+0,125	0,5	4

Всем больным перед введением нибентана осуществляли контроль общего состояния, частоты дыхания, диуреза, температуры, субъективных ощущений. Мониторировались артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) через 10, 30, 60 минут от начала введения первого болюса, через 2, 6, 12, 48 часов от начала терапии. Одновременно проводился контроль электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях. Для получения более полной и достоверной информации о влиянии нибентана на сократительную функцию миокарда — фракцию выброса (ФВ ЛЖ), конечный диастолический и систолический объемы (КДО, КСО), выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате фирмы «General Elektrik RX-T400», Холтеровское мониторирование использовали в течение 24 часов с момента введения нибентана на аппарате фирмы Nellige. При оценке влияния нибентана на перфузию и функции ЛЖ проводили компьютерную сцинтиграфию миокарда на камере фирмы Siemens-E. CAM (двухдетекторный вариант) с ротацией на 90° и записью 16 кадров на один сердечный цикл. Результаты обрабатывались при помощи программы 4DM spect. Показатели проводимости, возбудимости миокарда исследовали при помощи чреспищеводной электростимуляции (ЧПЭС).

Электролитный баланс определяли на аппарате Easy lyte Calcium Na, K, Ca, phanalyzek. Реологические показатели крови, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбированное время, креатинфосфокиназу (КФК), КФК-МВ измеряли общепринятыми методами.

Результаты исследования

Антиаритмическая эффективность нибентана. При введении нибентана (таблица 3) в дозе 0,125 мг/кг 40 больным с ФП и 25 с ТП у всех был восстановлен синусовый ритм в первые 5 минут от начала введения. Эта доза оказалась эффективной у больных, которые поступали в отделение кардиореанимации (ОКР) в первые часы — 2 суток от начала пароксизма. У 11 из 40 больных с ФП до введения нибентана развился аритмогенный коллапс. Следует отметить, что при сроке пароксизма > 5-6 дней эффективная

доза препарата увеличилась. 15 больным с ФП и 4 с ТП препарат вводили по III и IV схеме в суммарной дозе 0,375 мг/кг и 0,5 мг/кг соответственно. Купирующий эффект наступал от 30 мин до 1 часа и более. 5 больным, поступившим в ОКР с ФП посталкогольного генеза, независимо от времени наступления пароксизма потребовались большие дозы нибентана, а время восстановления составило > 1 часа (таблица 4).

Таблица 3

Клиническая эффективность нибентана

	ФП – ТП	СТ	СЭ высоких градаций
n	120	20	11
n ₁	114	20	2

Примечание: n — количество обследованных больных; n₁ — количество случаев восстановления синусового ритма и/или купирования экстрасистолии.

Таблица 4

Время наступления «купирующего» эффекта

Время от начала введения нибентана до восстановления синусового ритма	ФП	ТП	СТ	СЭ
Первые 5 минут	40	22	20	-
6-10 минут	11	9	-	-
11-30 минут	9	5	-	2
31 минута -1 час	15	3	-	8
> 1ч	5	1	-	1

Влияние нибентана на показатели сердечно-го ритма. Влияние нибентана на ЧСС во время купирования ФП, ТП, а также после восстановления синусового ритма оценивали у 50 больных. У 35 пациентов во время купирования ФП отмечалось снижение частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) уже на 1-2 минуте после начала в/в введения нибентана, а сразу после восстановления синусового ритма у 22 пациентов зафиксирована ЧСС 45-55 ударов в минуту. При купировании ТП 2:1 в процессе введения нибентана отмечалось уменьшение ЧЖС, а также менялся коэффициент проведения от 2:1 до 3:2, 4:3, затем наступало восстановление синусового ритма. У 7 больных после купирования ФП, ТП на протяжении первого часа наблюдалась синусовая брадикардия при ЧСС от 23-44 ударов в минуту. У 3 из 7 брадикардия сопровождалась гипотензией до 90/60 мм рт.ст. со спонтанным восстановлением АД уже через 0,5-1,5 часа. Указанные изменения сохранялись > 6 ч, с после-

дующей нормализацией ЧСС. Имевшие место брадикардия и артериальная гипотензия не требовали специальной медицинской коррекции.

Влияние нибентана на показатели проводимости. Нибентан не вызывал значимых изменений интервала PQ и продолжительности комплекса QRS. Продолжительность интервала PQ после восстановления синусового ритма изменилась с 163 мс до 172 мс (зарегистрировано спустя 30 минут от начала введения нибентана). Увеличение абсолютной продолжительности интервалов QT регистрировалось с 3-5 минуты от начала введения препарата. Изменения продолжались в течение 20-30 минут при увеличении интервала QT до 440,63 мс (исходно 332,75 мс). Удлинение интервала QT сохранялось на протяжении 12 часов с последующим возвращением к исходному значению через 24 часа. С целью изучения влияния нибентана на функцию синусового узла и время проведения по атриовентрикулярному (АВ) узлу 10 пациентам выполняли ЧПЭС на фоне синусового ритма и анализировали изменения показателей среднего сердечного цикла (ССЦ), время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), а также «точки Венкебаха». Первоначально при контрольном, электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) у всех пациентов стимуляция предсердий сопровождалась развитием АВ блокады II степени на уровне АВ-узла. После введения нибентана тот же уровень АВ блокады наблюдался у 6 больных, а значения «точки Венкебаха» снизились со 190 имп/мин до 155 имп/мин. Влияние нибентана на функцию синусового узла проявилось умеренно: ССЦ удлинился в среднем на 8,2% (с 675 мс до 735), но при этом КВВФСУ уменьшилось на 14,3% (в среднем с 318 мс до 275 мс). Наиболее специфичным влиянием нибентана на показатели ЭКГ было появление у 93% больных зубца U, одновременно со снижением амплитуды зубца Т в отведениях $V_1 - V_6$. Зубец U обычно появлялся через 3-5 минут от начала введения препарата. Максимальное значение средней амплитуды зубца U зафиксировано на 30 минуте от начала введения препарата и соответствовало 0,267 мВ. Через 5-6 часов от начала введения препарата зубцы U регистрировались у 90% больных, к 24 часу — у 25%, а через 48 часов они полностью исчезали. У большинства больных на фоне действия ни-

бентана снизились амплитуды зубца Т, а у 87% больных после введения препарата появлялись отрицательные зубцы Т в грудных отведениях. Отрицательные зубцы Т возникали и после купирования пароксизмов ФП, ТП, СТ.

Влияние нибентана на перфузию и функции миокарда ЛЖ. В связи с тем, что после введения нибентана регистрировались отрицательные зубцы Т, были оценены перфузия и функция миокарда ЛЖ при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с Tc99-тетрофосмином (препарат для оценки перфузии), синхронизированной с ЭКГ. В исследовании участвовали 12 пациентов с ИБС и синусовым ритмом. В таблице 5 представлены результаты исследования до и после нагрузки нибентаном, выраженные в расчетных индексах. При этом отрицательные значения индексов отражают ухудшение функции.

Таблица 5

Влияние нибентана на перфузию и кинетику миокарда ЛЖ

Код пациентов	Индекс нарушения перфузии		Индекс нарушения функции эндокарда		Индекс нарушения кинетики миокарда	
	покой	нибентан	покой	нибентан	покой	нибентан
С	0	0	0	1	4	22
Б	9	4	6	5	6	5
Б	18	14	0	2	18	28
Т	0	3	13	16	9	15
Т	7	2	6	0	12	5
К	12	5	2	1	17	4
С	34	38	26	23	43	41
С	11	10	29	31	14	12
П	13	11	16	11	4	6
Т	21	21	13	27	18	21
Б	26	25	47	47	44	40
К	14	6	3	1	17	6

Результаты

При оценке локальных изменений перфузии миокарда ЛЖ в ответ на введение нибентана достоверных, локальных, преходящих дефектов перфузии не выявлено (SCORE>8). Более того, у 10 пациентов из 12 наметилась тенденция к улучшению равномерности распределения перфузии. При оценке нарушений кровоснабжения эндокарда и кинетики стенки ЛЖ улучшения отмечено у 7 больных (таблица 6).

Таблица 6

Динамика SCORE (метод статистики меток)

Индекс нарушения перфузии	Индекс нарушения функции эндокарда	Индекс нарушения кинематики миокарда
0	+1	+18
-5	-1	-1
-4	+2	+10
+3	+4	+6
-5	-6	-7
-7	-1	-13
+4	-3	-2
-1	+2	-2
-2	-4	+2
0	+14	+3
-8	-2	-11
-1	0	-1
Сумма -26	+6	+2

Влияние нибентана на гемодинамику. В 150 из 153 случаев препарат не оказывал достоверного влияния на систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД, гипотензия имела место в 3 случаях на фоне брадикардии, сразу после восстановления синусового ритма. Влияние нибентана на сократительную функцию сердца изучалось методом ЭхоКГ у 10 пациентов. У всех 10 больных при введении препарата в дозе 0,125 мг/кг–0,5 мг/кг как индивидуальные, так и среднегрупповые значения показателей сократительной функции миокарда существенно не изменялись и сохранялись в пределах нормальных значений (таблица 7).

Побочные эффекты при введении нибентана. Из экстракардиальных действий нибентана наиболее часто отмечалось появление «металлического» привкуса во рту — 145 случаев. «Металлический» привкус появлялся на 1–3 минуте введения препарата и длился ~5–10 минут, удовлетворительно переносился пациентами и исчезал самостоятельно. 35 больных жаловались на кратковременное першение в горле, 78 — на ощущения прилива «тепла», «жара», «легкое головокружение». Эти эффекты появлялись

на 1–3 минуте введения препарата, их продолжительность составила в среднем 5–10 минут. Кардиальные побочные эффекты нибентана связаны с влиянием на автоматизм синусового узла [6,13]. На фоне синусового ритма нибентан снижал ЧСС до 33–45 ударов в минуту. При восстановлении синусового ритма после ФП у 1 пациентки ЧСС составила 23 удара в минуту, что потребовало введения атропина, после чего через 40 минут ЧСС нормализовалась. У 2 больных с ФП восстановление синусового ритма происходило через асистолию, продолжавшуюся 3–5 с. После в/в введения нибентана наблюдали aberrantные суправентрикулярные комплексы QRS. Такой эффект имел место в 87 случаях и выражался в появлении одиночных и групповых комплексов с признаками блокады правой или левой ножек пучка Гиса. Это действие отмечалось на 1–5 минуте от начала введения нибентана, а его продолжительность зависела от времени восстановления синусового ритма. У 56 пациентов на фоне введения нибентана развивалась желудочковая экстрасистолия, чаще политопная, парная, купировавшая самостоятельно в течение 5–7 минут от начала введения нибентана. Регистрировались эпизоды неустойчивой ЖТ группами по 3–7 комплексов у 15 больных. В 6 случаях, когда «пробежки» ЖТ рецидивировали, назначали профилактически раствор $MgSO_4$ и лидокаин с целью предотвращения и трансформации в жизнеугрожающие нарушения ритма сердца. ЖТ по типу «пируэт» зафиксирована в 7 случаях применения нибентана; купированы в 5 случаях электроимпульсной терапией (ЭИТ), а в 2 — введением 20,0 мл 25% р-ра $MgSO_4$. Нибентан существенно не влиял на показатели цитологического и биохимического анализов крови.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что антиаритмический препарат III класса нибентан при в/в введении в дозах 0,125 мг/кг — 0,375 мг/кг

Таблица 7

Показатели сократительной функции миокарда по данным ЭхоКГ у больных до и после введения нибентана ($M \pm m$) (n=10)

Время, мин	КДО/и, мл/м ²	КСО/и, мл/м ²	ФВ, %
0	63,7±4,8	26,3±2,3	60,3±2,4
30	63,0±3,1	24,71±1,5	61,2±2,0
120	63,0±3,3	24,81 ±1,9	60,4±1,6

обладал выраженным антиаритмическим эффектом при лечении пароксизмов СТ, ФП — 96,5%, ТП — 98%. Препарат обладал высокой эффективностью при лечении хронических форм ФП, ТП — 90% и 83,5% соответственно. Исследование показало, что эффективность нибентана возрастает в диапазоне доз 0,125 мг/кг — 0,375 мг/кг. Для восстановления ритма при ТП требуются меньшие дозы препарата, чем у пациентов с ФП; при пароксизмальных формах аритмии — меньшие дозы, чем при постоянных. Терапию целесообразно начинать с меньшей дозы — 0,125 мг/кг, постепенно увеличивая ее с учетом состояния пациента и ЭКГ. В связи с этим оптимальная схема введения нибентана предусматривает по показаниям последовательное введение трех болюсов препарата по 0,125 мг/кг с интервалом 15–20 минут. Средняя доза в этих наблюдениях составила 0,25 мг/кг, однако чем больше продолжительность нарушения ритма, тем большая доза требовалась для купирования аритмии. Этим можно объяснить увеличение скорректированного интервала (QTc) в среднем на $34,8\% \pm 14,6\%$. Замедление реполяризации миокарда желудочков сопровождается не только увеличением интервала QTc на ЭКГ, но и снижением амплитуды расширенных зубцов Т. Также отмечается появление зубца U, который наблюдался практически у всех больных. Появление зубца U в настоящее время связывают с феноменом «ранней постдеполяризации», проявляющимся во 2 или 3 фазах потенциала действия желудочковых волокон миокарда и, как полагают, обусловленным током кальция внутрь клетки. Введение нибентана оказало влияние и на амплитуду зубца U [8,9].

Нибентан уменьшал ЧСС. Причины брадикардического действия препаратов III класса не совсем ясны. Предполагают, что оно связано с нарастанием времени достижения максимального диастолического потенциала вследствие увеличения продолжительности потенциала действия клеток синусового узла. Снижение под действием нибентана частоты волн мерцания, трепетания предсердий можно объяснить с пози-

ции замедления проведения возбуждения в предсердиях вследствие увеличения относительного рефрактерного периода предсердных волокон.

При помощи метода томосцинтиграфии установлено, что появление отрицательного зубца Т не имеет ишемической природы, а вероятно связано с действием нибентана на ионные каналы. Более того, у 10 пациентов отмечена тенденция к улучшению перфузии и кинетики миокарда ЛЖ. Можно предположить, что это вызвано нарастанием диастолической постдеполяризации и, как следствие, улучшением кровоснабжения миокарда.

Наиболее серьезным побочным эффектом было развитие ЖТ «пируэт», а также восстановление синусового ритма через кратковременную асистолию. У 3 пациентов наблюдалась гипотензия на фоне брадикардии после введения нибентана, не требующая медикаментозной коррекции.

Выводы

- При в/в введении в дозе 0,125–0,375 мг/кг (в виде 1–3 болюсов) нибентан высоко эффективен в 95,3% при лечении суправентрикулярных аритмий: ФП, ТП, пароксизмов СТ.
- Нибентан не оказывает клинически значимого влияния на АД и сократительную функцию миокарда.
- Препарат не изменяет цитологических и биохимических показателей крови.
- Нибентан способствует появлению зубца U одновременно со снижением и возникновением отрицательного зубца Т в грудных отведениях ЭКГ и увеличению интервала QTc на 35%.
- Препарат значительно снижает частоту синусового ритма. Выраженная синусовая брадикардия наблюдалась у 8% больных и купировалась в течение 1–1,5 часов.
- Нибентан не вызывает региональных нарушений перфузии и сократительной функции миокарда у больных ИБС, напротив отмечается тенденция к улучшению перфузии и кинетики миокарда ЛЖ.

Литература

1. Внезапная сердечная смерть (Рекомендации Европейского Кардиологического Общества) редактор проф. Н.А. Мазур. Москва «Медпрактика» 2003; 4–29.
2. Розенштраух Л.В., Юрьев С.А., Юшманова-Ракова А.В. Наблюдения за активностью волокон венозного синуса, предсердий и желудочка при пароксизмах аритмий, возни-

кающих на фоне вагусного торможения. Физиолог ж СССР им. И.М. Сеченова 1967; LIII(7): 801–7.

3. Розенштраух Л.В., Юшманова А.В., Удельнов М.Г. Сопоставление мембранных потенциалов в двух пунктах предсердий при аритмиях нейрогенной природы. Физиолог ж СССР им. И.М. Сеченова 1969; LV(1): 55–61.

4. Розенштраух Л.В., Холопов А.В., Юшманова А.В. Связь между образованием «проводящих коридоров» в заторможенных вагусом зонах и развитием аритмий. Биофизика 1972; XVII, выпуск 6: 1098-103.
5. Розенштраух Л.В., Зайцев А.В. Роль блуждающих нервов в развитии суправентрикулярных аритмий. Кардиология 1994; 5: 45-53.
6. Виноградова Т.М., Юзюк Т.Н., Федоров В.В. и др. Возникновение локальной невосбудимости в синусовом узле при раздражении внутрисердечных парасимпатических нервов. Кардиология 1995; 4: 34-42.
7. Федоров В.В., Виноградова Т.М., Богданов К.Ю., Розенштраух Л.В. Холинолитическая активность антиаритмического препарата «нибентан». Рос физиолог жим. И.М. Сеченова 1999; 85(3): 383-93.
8. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса нибентана. Сообщение 1. Исследование переносимости. Кардиология 1995; 9: 4-15.
9. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нибентана — нового антиаритмического препарата III класса. Сообщение 2. Эффективность препарата у больных с суправентрикулярными нарушениями ритма. Кардиология 1996; 6: 28-37.
10. Розенштраух Л.В., Руда М.Я., Голицын С.П., Майков Е.Б. Новый отечественный антиаритмический препарат III класса нибентан: от экспериментальных исследований к клинической практике. Кардиология 2003; 6: 66-8.
11. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Нибентан предотвращает развитие фибрилляции предсердий, вызываемой у собак введением ацетилхолина в артерию синусового узла. Кардиология 2000; 4: 53-61.
12. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В., Виноградова Т.М. Изучение отрицательного хронотропного действия нового отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана в предсердиях млекопитающих в условиях in vitro и in vivo. Кардиология 2000; 2: 37-47.
13. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенштраух Л.В. и др. Механизм антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий у собак. Кардиология 1999; 3: 45-55.
14. Голицын С.П. Электрофизиологические эффекты и механизмы антиаритмического действия нибентана у больных с пароксизмальными тахикардиями. Актовые лекции. Москва 2002.

Поступила 25/11-2004