

# ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРРЕКТОРОВ МЕТАБОЛИЗМА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ

И.В. Сергиенко, М.Е. Бугрий, Т.В. Балахонова, Г.А. Ткачёв, В.Б. Сергиенко

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

## Возможность использования корректоров метаболизма в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью кровообращения

И.В. Сергиенко, М.Е. Бугрий, Т.В. Балахонова, Г.А. Ткачёв, В.Б. Сергиенко

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

**Цель.** Оценить влияние терапии милдронатом на внутрисердечную гемодинамику и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В исследование включено 60 больных с ИБС и ХСН I-III функционального класса по NYHA. 30 больных в дополнение к основной терапии получали милдронат в дозе 1000 мг/сут в течение 3 мес. Оценивали параметры внутрисердечной гемодинамики методом 4-мерной равновесной вентрикулографии. Дополнительно изучили влияние терапии милдронатом на функцию эндотелия по изменению поток-зависимой вазодилатации (ПЗВАД).

**Результаты.** Терапия милдронатом привела к увеличению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и к увеличению временных параметров систолы и диастолы ЛЖ: пикового времени заполнения ЛЖ и пикового времени изгнания крови из ЛЖ.

**Заключение.** Использование милдроната у больных ХСН оказывает положительное влияние на функцию сердца.

**Ключевые слова:** корректоры метаболизма, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, внутрисердечная гемодинамика

**РФК 2007;4:25-31**

## The possibility of usage of metabolic correction therapy in patients with ischemic heart disease and heart failure

I.V. Sergienko, M.E. Bugriy, T.V. Balahonova, G.A. Tkachev, V.B. Sergienko

Russian Cardiological Research Complex of Rosmedtechnology, Moscow

**Aim.** To estimate an effect of metabolic corrector mildronate on cardiac hemodynamics and endothelium function in patients with ischemic heart disease (IHD) and heart failure (HF)

**Material and methods.** 60 patients with IHD and HF of I-III functional class according to NYHA were included into the study. 30 patients of the main group received mildronate at a daily dose of 1000 mg during 3 months additionally to standard therapy. Patients of the control group took standard therapy only. Cardiac function was estimated by 4D Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography. The endothelium function was measured as endothelium dependent vasodilation.

**Results.** During 3 months mildronate therapy resulted in increase of left ventricular (LV) ejection fraction, peak filling and peak ejecting rate of LV.

**Conclusion.** Metabolic corrector mildronate has positive effect on cardiac function in patients with IHD and CHF.

**Key words:** metabolic corrector, ischemic heart disease, heart failure, cardiac hemodynamics

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4: 25-31**

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди причин смертности в России. Большинство пациентов с ИБС перенесли один или несколько инфарктов миокарда с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что в 2002 г. в России 8,1 млн человек страдали ХСН. Следует отметить, что более 3-х млн из них имели III-IV функциональный класс (ФК) заболевания [1], т.е. практически терминальную ХСН. По данным крупного исследования ЭПОХА, в 2003 г. каждый второй пациент с ХСН был госпитализирован в стационар в связи с декомпенсацией [1,2].

Почти у 70% больных явления недостаточности кровообращения связаны с наличием ИБС [1]. Смертность больных с клинически выраженной ХСН в течение года

достигает 26–29 % - ежегодно в России умирает от 880 до 986 тысяч больных ХСН [3].

В национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН от 2007 г. к основным средствам лечения ХСН (степень доказанности А) относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды. Также используют антагонисты рецепторов ангиотензина II, причём не только при непереносимости ингибиторов АПФ, но и в сочетании с ними. К дополнительным средствам (степень доказанности В) относят статины и непрямые антикоагулянты. К вспомогательным средствам (степень доказанности С) относят периферические вазодилататоры, дигидропиридины, некоторые

антиаритмические препараты, аспирин, негликозидные инотропные стимуляторы [4].

В настоящее время в комплексной терапии ХСН начинают использовать корректоры метаболизма или цитопротекторы, хотя достаточных убедительных данных по их эффективности нет. Достоверно известно только, что при назначении этих препаратов течение ХСН не ухудшается. Имеются отдельные исследования, доказывающие эффективность цитопротекторов у данной категории больных [4].

Теоретическим обоснованием работы послужил тот факт, что в условиях ишемии изменяется метаболизм миокарда: недостаток кислорода ведёт к накоплению свободных жирных кислот, ацилкарнитина и ацил-коэнзима А в митохондриях [5]. Это приводит к нарушению транспортной функции мембраны – частичному блокированию  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикула (кальциевый насос),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы сарколеммы ( $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  насосы) и аденин-нуклеотид-транслоказы (АТФ-насос) [6] и, следовательно, к снижению сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ). Использование милдроната, который является частичным структурным аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина (ГББ, предшественника синтеза карнитина) ведёт к увеличению количества ГББ и уменьшению количества карнитина. Соответственно, происходит увеличение концентрации NO (его синтез индуцируется ГББ) и снижается уровень жирных кислот в митохондриях (снижение количества карнитина препятствует переносу жирных кислот через мембрану митохондрий). Увеличение концентрации NO положительно влияет на функцию эндотелия.

Ранее мы продемонстрировали положительное влияние терапии милдронатом на кровоснабжение миокарда ЛЖ у больных ИБС (рис. 1, см. цветное фото на вклейке) [7].

При количественной обработке результатов было вы-

явлено достоверное снижение глубины дефекта перфузии (рис. 2).

Нами проводится исследование по влиянию терапии метаболическими корректорами на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ИБС. Начальные данные этой работы уже опубликованы [8]. Было показано, что терапия милдронатом приводит к снижению холестерина липопротеидов низкой плотности и С-реактивного белка.

Цель работы – определить, какой эффект оказывает терапия милдронатом на параметры центральной гемодинамики и функцию эндотелия у больных ИБС и ХСН.

## Материал и методы

В проспективное одноцентровое открытое контролируемое исследование включено 60 пациентов (52 мужчины и 8 женщин, средний возраст  $60 \pm 7,8$  лет) с ИБС и перенесённым инфарктом миокарда, наличием НК I-III ФК по NYHA. Пациенты были разделены на две группы: основную ( $n=30$ ) и группу сравнения ( $n=30$ ).

Больные основной группы на фоне подобранной в соответствии с Национальными Рекомендациями ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН терапии получали дополнительно милдронат в капсулах в дозе 1000 мг в сутки (500 мг утром и 500 мг вечером до 18 часов). Больные группы сравнения продолжали приём подобранной терапии. Период терапии в основной группе и наблюдения в группе сравнения составил 3 мес.

В обеих группах не выявлено различий и в индексе массы тела: в основной группе он составил в среднем  $27,1 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup>, в контрольной –  $29,3 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>.

Обе группы были также сопоставимы по числу и частоте встречаемости факторов риска. У 14 (47%) пациентов из группы сравнения и у 16 (53%) из основной группы имела артериальная гипертония; 6 (20%) человек из группы сравнения и 8 (27%) чело-

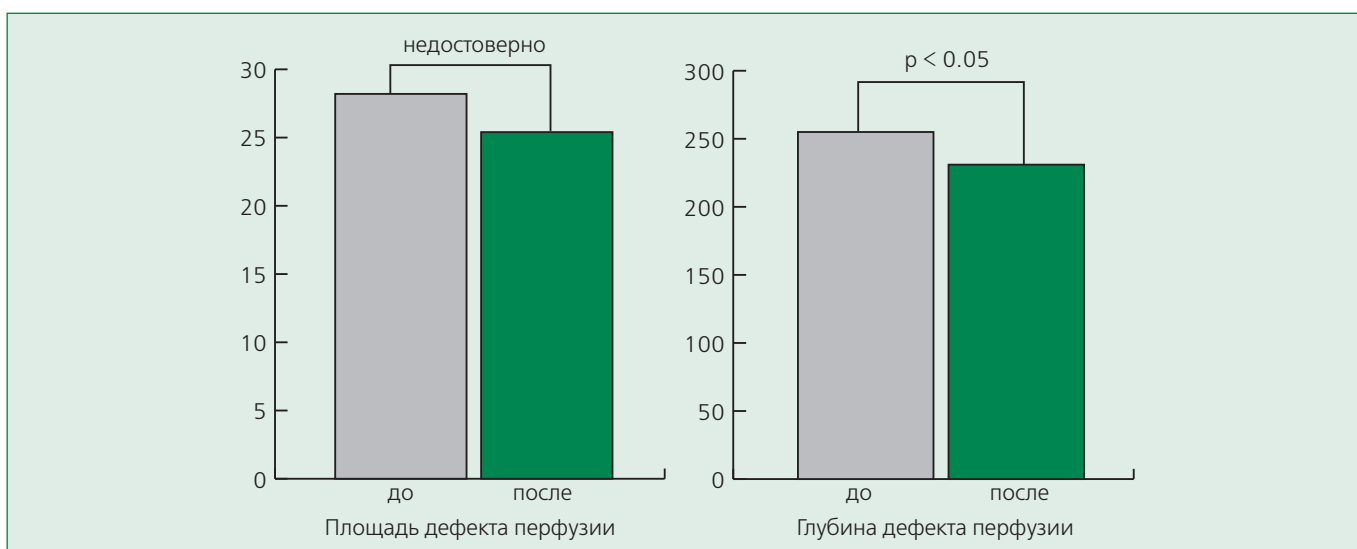


Рис. 2. Динамика площади и глубины дефекта перфузии у больных ИБС на фоне терапии милдронатом

век из основной группы курили; гиперлипидемия выявлена у 23 (77 %) больных группы контроля и 25 (83 %) основной группы. По результатам коронарной ангиографии у больных имелось поражение от 1-й до 6-ти коронарных артерий, в среднем  $2,1 \pm 1,2$  коронарных артерий.

Группы были сопоставимы и по получаемой стандартной терапии. По поводу основного заболевания все 60 больных получали аспирин, статины, ингибиторы АПФ и диуретики, 26 (87 %) (основная группа) и 28 (93 %) (группа сравнения) пациентов получали  $\beta$ -блокаторы, по 8 (26 %) человек в каждой группе принимали нитраты. Сердечные гликозиды и другие препараты с положительным ионотропным действием не использовались. Не допускалась смена основной терапии, за исключением приёма короткодействующих нитратов.

Все больные основной группы и группы сравнения ранее проходили инвазивное лечение (12 больных основной группы и 13 группы сравнения – операцию коронарного шунтирования, 18 основной группы и 17 группы сравнения – транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику).

Критериями исключения были острый инфаркт миокарда (менее чем за 6 мес до включения в исследование), нестабильная стенокардия, приём милдроната или триметазидина менее чем за 6 мес до включения, операция коронарного шунтирования или коронарной ангиопластики менее чем за 6 мес до включения, гемодинамически значимые пороки сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, нарушения ритма сердца 4-5 классов по Лауну.

Методами контроля служили общеклиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография (ЭХО КГ), четырёхмерная равновесная радионуклидная вентрикулография миокарда левого и правого желудочков (4D РВГ), оценка потокзависимой вазодилатации (ПЗВД), определение уровня  $\text{NO}_3$  в крови.

Эхокардиография. Методом ЭХО КГ оценивались фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), размер аорты (АО). ФВ ЛЖ определялась по методу Симпсона.

4D РВГ. Исследование выполнялось с использованием меченных  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом эритроцитов. Проводилась запись 64-х проекций с вращением детекторов на  $180^\circ$ . Детекторы располагались под углом  $90^\circ$  друг к другу. Использовался энергетический коллиматор высокого разрешения. Проводилась запись 40 нормальных сердечных циклов для каждой проекции. При ЭКГ синхронизации каждый сердечный цикл разбивался на 16 кадров. Оцениваемыми параметрами были ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, а также пиковая скорость изгнания (peak ejecting rate - PER) и пиковая скорость наполнения (peak filling rate - PFR) ЛЖ и ПЖ, сред-

нее время наполнения ЛЖ и ПЖ (mean filling rate – MFR/3), пиковая скорость наполнения по 2-му пику (peak filling rate 2 – PFR/2).

ПЗВД. В режиме двухмерного сканирования фиксировались изменения в диаметре плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (потокзависимая реакция). Плечевая артерия сканировалась в продольном сечении на 5 см выше локтевого сгиба; изображение фиксировалось последовательно в покое и в течение реактивной гиперемии. Для каждого из пациентов рассчитывалась потокзависимая вазодилатация как характеристика потокзависимого ответа, равная отношению диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое. Эти изменения представлены в процентах от исходного диаметра.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программ Excel и Medcalc с использованием критериев t Стьюдента и Вилкоксона, точного теста Фишера для качественных показателей.

## Результаты

Не отмечено побочных явлений при приёме милдроната. Не было выявлено достоверных изменений в общем и биохимическом анализах крови, отсутствовали значимые изменения ЭКГ.

Результаты ЭХО КГ до и после окончания исследования у больных обеих групп приведены в табл. 1.

Достоверных изменений размеров камер сердца в группе сравнения и основной группе исходно и через 3 мес выявлено не было.

Наличие зон нарушенной сократимости миокарда ЛЖ отмечено у всех пациентов. У 22-х больных основной группы имелся гипокинез, у 2-х - акинез, у 4-х – сочетание зон гипокинеза и зон акинеза, у 2-х – сочетание зон гипокинеза и дискинеза. В группе сравнения гипокинез выявлен у 25-ти больных, акинез и гипокинез - у 4-х, гипокинез и дискинез - у 1-го. Через 3 мес терапии милдронатом (основная группа) или наблюдения (группа сравнения) зоны нарушенной сократимости миокарда ЛЖ и их локализация не изменились.

За 3 мес у больных группы контроля по данным 4D РВГ не выявлено достоверных изменений объёмов желудочков сердца, ФВ ПЖ и ЛЖ, а также временных параметров систолы и диастолы ЛЖ. Полученные данные представлены в табл. 2.

В табл. 3 приведены данные о динамике объёмов ЛЖ и ПЖ, ФВ и временных параметров у больных основной группы.

Отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ (рис. 3, см. цветное фото на вклейке), PER ЛЖ и PFR ЛЖ (рис. 4), достоверно уменьшился КСО ЛЖ.

По данным доплеровского исследования ПЗВД, нарушение функции эндотелия исходно выявлено у 9

Таблица 1. Данные ЭХО КГ у больных основной группы и группы сравнения исходно и после 3-месячной терапии милдронатом или 3-месячного наблюдения

| Показатель  | Основная группа |             | Группа сравнения |             |
|-------------|-----------------|-------------|------------------|-------------|
|             | Исходно         | Через 3 мес | Исходно          | Через 3 мес |
| АО (см)     | 3,45±0,32       | 3,53±0,34   | 3,4±0,74         | 3,32±1,6    |
| ЛП (см)     | 3,7±0,44        | 3,62±0,41   | 3,5±1,1          | 3,44±1,2    |
| КДР ЛЖ (см) | 6,0±0,37        | 5,83±0,27   | 5,9±0,54         | 6,0±1,15    |
| КСР ЛЖ (см) | 4,1±0,47        | 4,2±0,67    | 4,2±0,7          | 4,4±1,2     |
| ФВ ЛЖ (см)  | 43,8±5,3        | 44,0±5,84   | 41,7±4,1         | 43,7±6,2    |

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики у больных группы сравнения

| Показатель       | Исходно    | Через 3 месяца |
|------------------|------------|----------------|
| КДО ЛЖ (мл)      | 151,2±34,1 | 167,4±68,3     |
| КСО ЛЖ (мл)      | 97,3±24,1  | 95,8±31,2      |
| ФВ ЛЖ (%)        | 43,6±19,3  | 47,9±23,6      |
| КДО ПЖ (мл)      | 125,8±43,7 | 142,6±43,2     |
| КСО ПЖ (мл)      | 79,2±31,0  | 78,4,3±31,2    |
| ФВ ПЖ (%)        | 38,4±19,2  | 39,8±22,0      |
| PER ЛЖ (КДО/с)   | -2,1±1,2   | -2,3±1,3       |
| PFR ЛЖ (КДО/с)   | 1,7±0,4    | 1,9±0,8        |
| PFR/2 ЛЖ (КДО/с) | 0,9±0,4    | 1,0±0,9        |
| MFR/3 ЛЖ (КДО/с) | 1,5±0,7    | 1,6±0,7        |

Таблица 3. Динамика показателей центральной гемодинамики в основной группе

| Показатель       | Исходно    | Через 3 мес | p     |
|------------------|------------|-------------|-------|
| КДО ЛЖ (мл)      | 153,4±53,7 | 162,4±63,7  | >0,05 |
| КСО ЛЖ (мл)      | 101,2±55,1 | 89,9±39,5   | <0,05 |
| ФВ ЛЖ (%)        | 37,9±20,1  | 45,8±15,4   | <0,01 |
| КДО ПЖ (мл)      | 128,6±26,4 | 145,6±41,2  | >0,05 |
| КСО ПЖ (мл)      | 77,2±24,7  | 82,1±37,9   | >0,05 |
| ФВ ПЖ (%)        | 40,9±11,8  | 44,1±17,2   | >0,05 |
| PER ЛЖ (КДО/с)   | -1,9±1,0   | -2,5±1,1    | <0,01 |
| PFR ЛЖ (КДО/с)   | 1,6±0,7    | 2,09±0,5    | <0,05 |
| PFR/2 ЛЖ (КДО/с) | 1,2±0,5    | 1,2±0,3     | >0,05 |
| MFR/3 ЛЖ (КДО/с) | 1,3±0,6    | 1,3±0,8     | >0,05 |

(30%) больных основной группы и у 7 (23%) группы сравнения. В основной группе, в среднем, до начала терапии процент потокзависимой вазодилатации составил  $5,01 \pm 1,74\%$ . После проведения терапии отмечена лишь тенденция к увеличению данного показателя;  $5,31 \pm 2,38\%$  ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения ПЗВД

составила  $4,87 \pm 2,51\%$  исходно и  $4,73 \pm 2,16\%$  через 3 мес ( $p > 0,05$ ).

На фоне терапии милдронатом достоверно повысился уровень  $\text{NO}_3$  в сыворотке крови (рис. 5).  $\text{NO}_3$  является метаболитом  $\text{NO}$ , концентрацию которого в крови определить трудно из-за быстрого превращения в

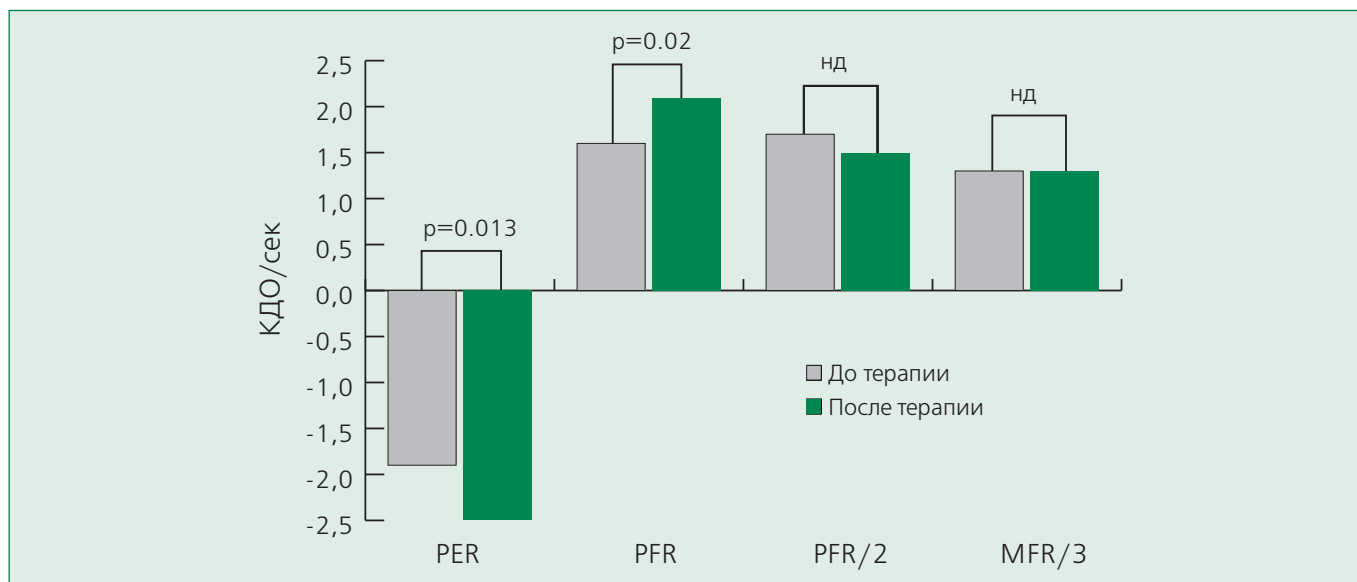


Рис. 4. Влияние терапии милдронатом на временные параметры центральной гемодинамики

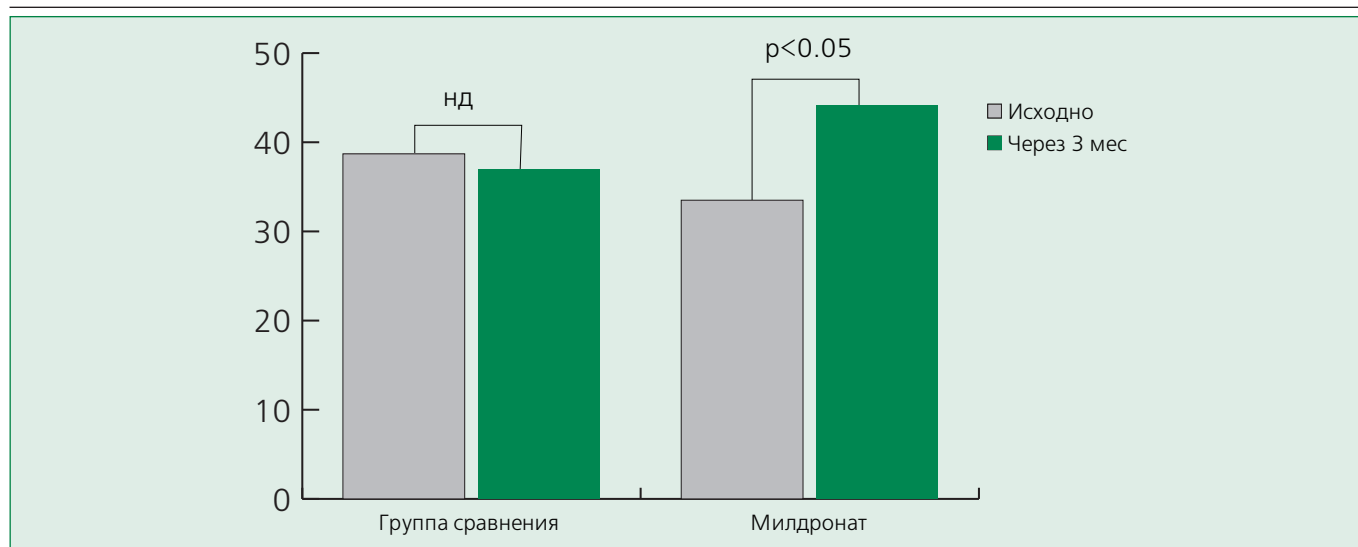


Рис. 5. Возрастание уровня NO<sub>3</sub> в крови на фоне терапии милдронатом

NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>. Исходно уровень NO<sub>3</sub> составил 33,5±10,0 мкМ/л, на фоне терапии – 44,1±32,3 мкМ/л (p<0,05). Уровень NO<sub>3</sub> в группе сравнения значимо не изменился – 38,7±11,2 мкМ/л и 36,9±24,7 мкМ/л (p>0,05).

Таким образом, терапия милдронатом в течение 3 мес у больных ИБС и НК привела к достоверному увеличению ФВ ЛЖ и оказала положительное влияние на некоторые временные параметры систолы и диастолы ЛЖ. Отмечена тенденция к улучшению функции эндотелия и увеличение уровня оксида азота на фоне терапии милдронатом.

## Обсуждение

Использование корректоров метаболизма в схемах лечения пациентов с ХСН началось в 90-х годах [9]. Положительное влияние милдроната на сократимость миокарда ЛЖ продемонстрировано в контролируемом параллельном двойном слепом рандомизированном исследовании. В исследуемую группу было включено 117 пациентов в возрасте 30–80 лет с ХСН I–III ФК, вызванной ИБС. Об эффективности терапии судили по улучшению показателей сократимости миокарда ЛЖ. Динамику сократимости миокарда оценивали по наличию изменений систолической и диастолической функций ЛЖ. Для описания диастолической функции ЛЖ использовали следующие параметры: время изоволюмического расслабления, линейную скорость потока раннего наполнения диастолического ЛЖ, линейную скорость потока позднего диастолического наполнения ЛЖ. Были выявлены увеличение фракции выброса ЛЖ и улучшение временных показателей систолы и диастолы ЛЖ [10].

Терапия милдронатом приводит к улучшению качества жизни у больных ХСН II–IV ФК. Улучшение качества жизни отмечено через 30 дней после приёма милдроната в дозе 1 г. в сутки [11]. Эти данные подтверж-

даются результатами многоцентрового двойного слепого плацебо - контролируемого исследования. В исследование были включены 120 больных с НК II ФК. Во всех случаях причиной развития ХСН была ИБС. Критериями оценки являлись клиническая картина, центральная гемодинамика. Выполнялся 6-минутный тест с ходьбой для определения толерантности к физической нагрузке. На фоне 6-недельного лечения милдронатом увеличилась сократимость миокарда ЛЖ и повысилась толерантность к физической нагрузке. У 78% больных снизился ФК ХСН [12].

Добавление другого метаболического корректора триметазидина к стандартной терапии у больных с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ сопровождается увеличением ФВ ЛЖ, улучшением показателей скорости раннего диастолического расслабления, времени изоволюмического расслабления и пиковой скорости кровотока в легочных венах [13]. Увеличение ФВ ЛЖ при добавлении корректоров метаболизма к стандартной терапии ХСН показано и в других работах. В ряде случаев авторы отмечали начало влияния корректоров метаболизма на ФВ через 12 мес лечения [14]. Следует отметить, что в подобных исследованиях ФВ оценивалась методом ЭХО КГ. Использование 4D РВГ позволяет выявлять более «тонкие» изменения и оценивать ряд параметров, недоступных для определения при ЭХО КГ. Описано положительное влияние корректоров метаболизма не только на систолическую, но и на диастолическую функцию ЛЖ [15]. Причиной ХСН в данных работах были коронарогенные заболевания.

Наша работа подтвердила, что милдронат положительно влияет на центральную гемодинамику у больных с коронарогенной ХСН. 4D РВГ, как наиболее точный метод оценки показателей центральной гемодинамики, позволила продемонстрировать, что добавление милдроната в дозе 1000 мг в сутки больным с ХСН

уже через 3 мес приводит к увеличению ФВ ЛЖ и возрастанию пикового времени заполнения ЛЖ, а также пикового времени изгнания крови из ЛЖ. Иными словами, милдронат оказывает положительное влияние как на систолическую, так и на диастолическую функцию ЛЖ.

В настоящее время доказано, что диастолическая дисфункция в ишемизированном миокарде развивается раньше систолической. Диастолическая дисфункция является следствием нарушения диссоциации актин-миозиновых комплексов, что ведет к изменению скоростных параметров наполнения желудочка, которые можно определить только методом равновесной вентрикулографии, основанной на анализе кривой «активность/время». Такие параметры, как максимальная скорость наполнения, скорость наполнения за первую треть диастолы, предсердный вклад в наполнение желудочка, позволяют судить о нарушении диастолической функции и вносят существенный вклад в уточнение диагноза, оценку эффективности лечения и прогноза [16].

С целью определения влияния милдроната на функцию эндотелия при лечении ХСН проведено обследование 105 больных ХСН I-III ФК [17]. Период наблюдения составил 30 дней. Функцию эндотелия сосудов оценивали по показателям доплерографии плечевой

артерии в пробе с реактивной гиперемией и по состоянию системы NO; исследовали стабильный пул метаболита окиси азота NO<sub>2</sub>. Исходно у больных ХСН отмечали признаки дисфункции эндотелия сосудов: уменьшение концентрации оксида азота в плазме крови и накопление его метаболита в эритроцитах, снижение эндотелийзависимой вазодилатации, склонность сосудов к спазму; у четверти больных – возникновение вазоконстрикторных реакций в пробе с реактивной гиперемией. Включение милдроната в базисную терапию ХСН приводило к нормализации NO-системы и восстановлению вазорегулирующей функции эндотелия сосудов [17].

## Закключение

Использование милдроната у больных ХСН оказывает положительное влияние на параметры центральной гемодинамики и улучшает временные параметры систолы и диастолы ЛЖ. Его применение может оказать позитивный эффект, когда исчерпаны возможности стандартной терапии. Оценка влияния терапии милдронатом на прогноз, качество жизни и смертность больных ХСН требует проведения продолжительных клинических исследований. Настоящая работа показывает, что милдронат может быть использован в клинической практике при лечении больных ИБС в сочетании с ХСН.

## Литература

- Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная недостаточность. 2004;5(1):4-7.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Eur Heart J. 2003;24(5):442-63.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы: исследование ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса. По результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность, 2006, №7 (4), стр 164-171
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2007;8(1):4-41.
- Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. Circ Res 1996;79:940-8.
- Altarejos JY, Taniguchi M, Clanachan AS, Lopaschuk GD. Myocardial ischemia differentially regulates LKB1 and an alternate 5'-AMP-activated protein kinase. J Biol Chem 2005;280:183-90.
- Сергиенко И.В., Наумов В.Г. Малахов В.В. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера. Кардиология 2005;(2):43-5.
- Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Рационал фармакотер кардиол 2007;(3):10-4.
- 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;11:207-12.
- Dzerve V, Matisone D., Kukulis I. et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (the first report). Seminars in Cardiology 2005;11(2):56-64.
- Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. Тер арх 1999;(8):10-12.
- Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000;(6):32-6.
- Rosano G., Vitale C., Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. Cardiovasc Diabetol 2003;2:16.
- El Kady T., El-Sabban K., Gabaly M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Drugs 2005;5(4):271-8.
- Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. Heart 2005;91:161-5.
- Scheiner J., Sinusas A., Wittry M.D. et al. Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography Society of nuclear medicine procedure guidelines manual. June 2002. Available from URL: [http://interactive.snm.org/docs/pg\\_ch01\\_0403.pdf](http://interactive.snm.org/docs/pg_ch01_0403.pdf)
- Гейченко В.П., Курята А.В., Мужиль О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом. Росс кардиол журн 2005;(4):68-72.

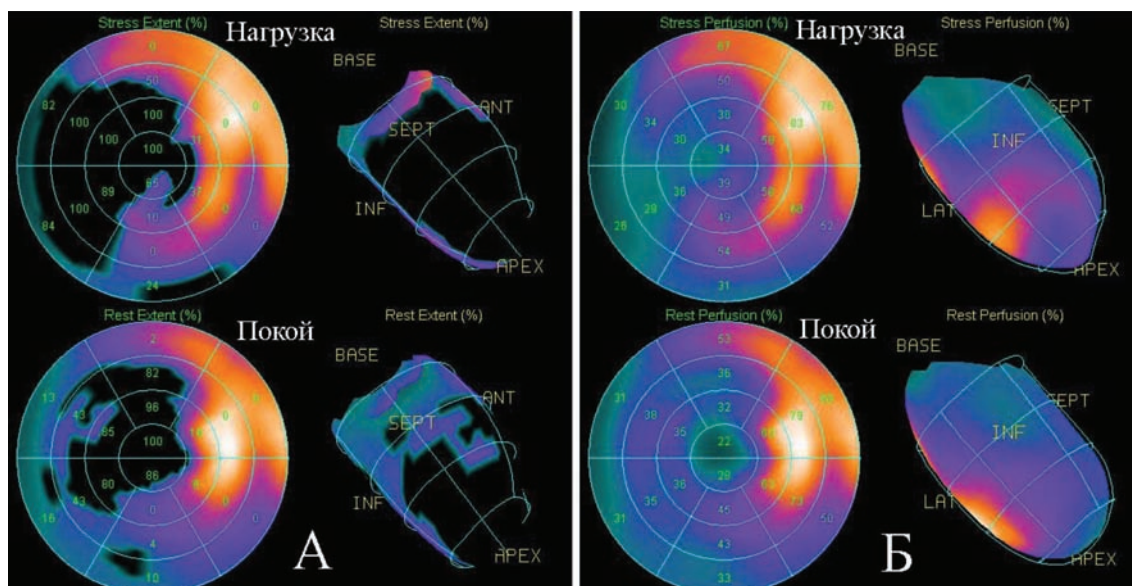


Рис. 1. Влияние терапии милдронатом на перфузию миокарда левого желудочка (слева - до терапии, справа - на фоне приема милдроната). На представленных изображениях в системе полярных координат, полученных при нагрузке и в покое, видно уменьшение дефекта перфузии ниже-боковой локализации.

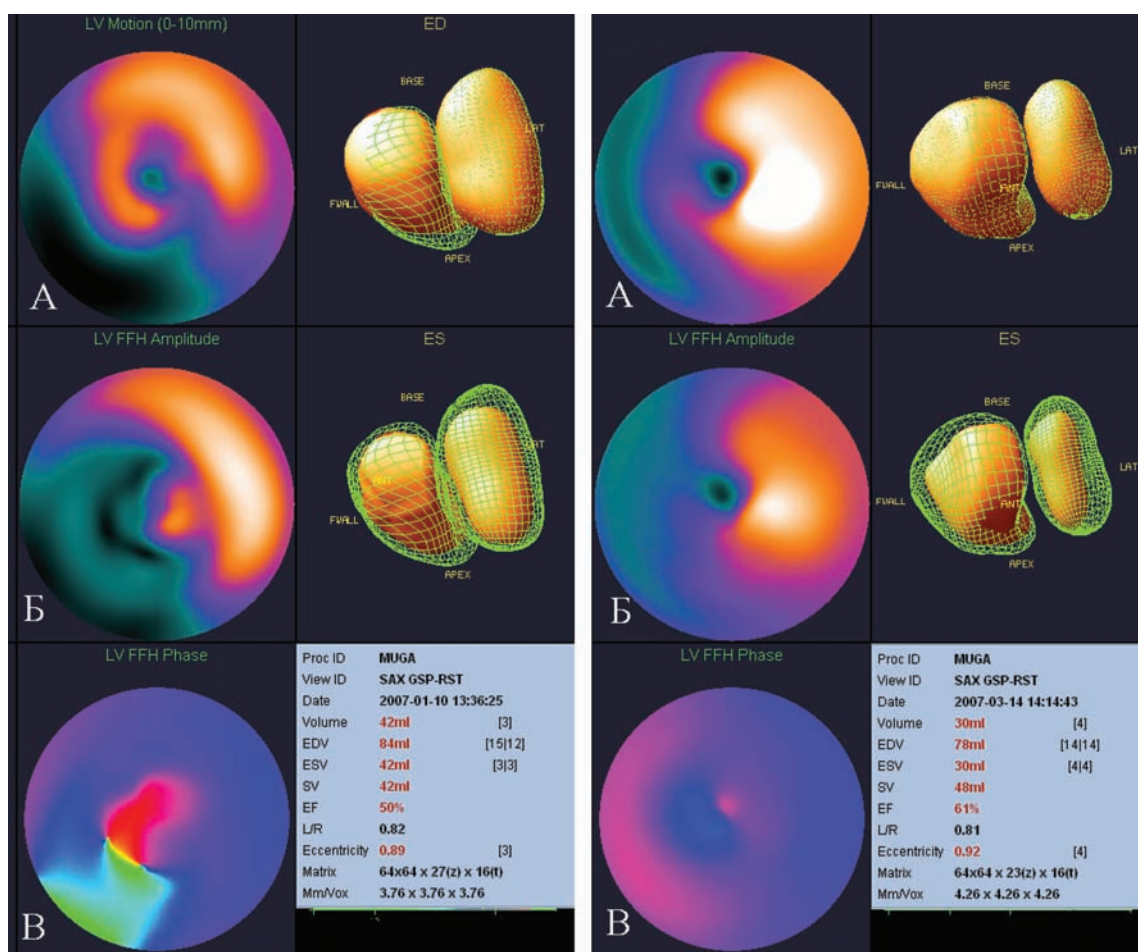


Рис. 3. Клинический пример. Данные 4D PBF.

Параметры центральной гемодинамики на фоне терапии милдронатом (слева – до терапии, справа – на фоне приёма милдроната).

А. Отображение локального движения стенок ЛЖ;

Б. Отображение амплитуды движения стенок ЛЖ;

В. Отображение синхронности сокращения отделов ЛЖ