

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛЬДОНИЯ В УМЕНЬШЕНИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

А.А. Абдуллаев*, А.Д. Магомедова, У.А. Исламова, З.Р. Умаханова

Дагестанская государственная медицинская академия. 367000, Махачкала, пр. Р. Гамзатова, 1

Цель. Изучить влияние мeldonия в составе комплексной терапии пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) на нарушения реполяризации желудочков и электрическую нестабильность сердца.

Материал и методы. В открытое рандомизированное неконтролируемое исследование включено 46 пациентов с ИИ в остром периоде. Пациенты рандомизированы в две группы. В течение 10 дней со дня поступления в клинику в 1-й группе (n=25) в составе стандартной терапии назначали мeldonий (Милдронат; Гриндекс, Латвия; Фармстандарт, Россия) в дозе 1,0 г/сут однократно внутривенно. Во 2-й группе (n=21) применяли только стандартную терапию. Исходно и через 10 дней у них зарегистрированы ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, поздние потенциалы желудочков (ППЖ), показатели суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, проводили тропониновый тест.

Результаты. В 1-й группе отмечен более выраженный, чем во 2-й группе позитивный эффект на клиническое состояние пациентов с ИИ, реполяризацию желудочков сердца, уменьшение частоты (с $3,7 \pm 0,5$ до $2,1 \pm 0,4$; $p < 0,05$) и длительности (с $6,6 \pm 1,3$ до $4,0 \pm 1,1$ мин; $p < 0,05$) эпизодов безболевого ишемии миокарда и ППЖ (с 48 до 32%).

Заключение. Включение мeldonия в стандартную терапию у пациентов с ИИ в остром периоде может оказать положительное влияние на клиническое состояние, реполяризационные нарушения на ЭКГ, частоту регистрации ППЖ и эпизодов безболевого ишемии миокарда. Это может оказать позитивное влияние на электрическую стабильность и профилактику аритмий сердца.

Ключевые слова: мeldonий, ишемический инсульт, электрическая нестабильность сердца, тропонин, аритмии сердца

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):43-48

The efficacy of meldonium in reduction of cardiac electrical instability in patients with ischemic stroke

A.A. Abdullaev*, A.D. Magomedov, U.A. Islamova, Z.R. Umahanova

Dagestan State Medical Academy. R. Gamzatova ul. 1, Makhachkala, 367000 Russia

Aim. To study meldonium effect in the combination therapy for ventricular repolarization disorders and cardiac electrical instability in patients with ischemic stroke.

Material and methods. Patients (n=46) with acute phase of ischemic stroke were included in a randomized, open-label, uncontrolled study. Patients were randomized into two groups. Group 1 patients (n=25) had been receiving meldonium (Mildronate; Grindex, Latvia; Pharmstandard, Russia), 1.0 g/day intravenously once daily, as a part of standard therapy for 10 days since admission to the hospital. Group 2 patients (n=21) had standard therapy alone. A standard 12-lead ECG, ventricular late potentials (VLP), 24-hour Holter monitoring, troponin test were performed at the baseline and after 10 days.

Results. Patients of the group 1 as compared to the group 2 demonstrated more significant positive effect on the clinical condition of patients with ischemic stroke, ventricular repolarization, reduction of frequency (from 3.7 ± 0.5 to 2.1 ± 0.4 ; $p < 0.05$) and duration (from 6.6 ± 1.3 to 4.0 ± 1.1 min; $p < 0.05$) of painless myocardial ischemia episodes and VLP (from 48 to 32%).

Conclusion. Adding meldonium to standard therapy in patients with acute phase of ischemic stroke can have a positive effect on the clinical condition, repolarization disorders on ECG, frequency of VLP and episodes of painless myocardial ischemia detection. This may have a positive effect on the electrical stability and prevention of cardiac arrhythmias.

Key words: meldonium, ischemic stroke, cardiac electrical instability, troponin, cardiac arrhythmias

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):43-48

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): aligadzhia@yandex.ru

В структуре смертности от болезней кровообращения ведущее место занимают ИБС (68%) и мозговой инсульт (27%) [1]. Нарушение кровоснабжения головного мозга инициирует каскад метаболических реакций, среди которых ключевое место занимают процессы свободно-радикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов активными формами кислорода. Ишемия и повреждение ткани мозга приводят к некомпенсированной активации процессов перекисного окисления липидов, что вызывает гибель нейронов вследствие апоптоза и некроза. При инсульте сердце и мозг имеют два взаимосвязанных аспекта: с одной сто-

роны, инсульт развивается в результате заболеваний сердца, с другой, – дисфункция сердца наблюдается при остром инсульте [2-4]. Для него наиболее характерны изменения конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, в частности, выраженное увеличение продолжительности и амплитуды зубца Т, его уширение, инверсия, увеличение зубца U, слияние зубцов Т и U. Отмечается удлинение интервала QT. Возможны подъем или депрессия сегмента ST, создающие картину «псевдоинфарктной» кривой. Тропонин является высокочувствительным и специфичным маркером некроза миокарда, его уровень повышается у некоторых пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения в 10% случаев [5].

Одной из частых причин смерти при ишемическом инсульте (ИИ) могут быть различные нарушения сердечного ритма или острая ишемия миокарда, в связи с чем актуальность приобретает своевременная и ранняя диагностика электрической нестабильности сердца, и ее вторичная профилактика. В последние годы все более широкое развитие получает метод электрокардиографии высокого разрешения (ЭКГ ВР), позво-

Сведения об авторах:

Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общеврачебной практики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ДГМА

Магомедова Асият Давудовна – аспирант той же кафедры

Исламова Уммет Абдулхакимовна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Умаханова Зоя Рашидбековна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ДГМА

ляющий диагностировать поздние потенциалы желудочков (ППЖ) [6-7].

Несмотря на появление новых антиангинальных препаратов, постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, эффективность традиционных лекарственных препаратов является недостаточной. Включение мельдония (Милдронат; Гриндекс, Латвия; Фармстандарт, Россия) в состав комплексной терапии пациентов с ИИ представляется оправданным [8-9], учитывая его способность блокировать синтез карнитина из гамма-бутиробетаина за счет конкурентного ингибирования фермента гамма-бутиробетаин-гидроксилазы, снижать карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии и тормозить их окисление. Это приводит к сокращению потребности клетки в кислороде и увеличивает ее устойчивость в период ишемии [10-12]. Также была доказана противоишемическая эффективность Милдроната при стабильной стенокардии [13] и хронической сердечной недостаточности, при которой установлена способность препарата улучшать сократительную функцию миокарда [14,15].

Цель исследования – изучить эффективность мельдония в составе комплексной терапии пациентов с ИИ в устранении нарушений реполяризации желудочков и уменьшении электрической нестабильности сердца.

Материал и методы

В открытое рандомизированное неконтролируемое исследование включено 46 пациентов с острым ИИ, наблюдавшихся в неврологическом отделении Республиканской больницы №2. Характер и локализация ИИ у всех больных были подтверждены при компьютерной томографии.

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании после ознакомления с условием его проведения. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное письменное согласие пациента либо его законного представителя на участие в исследовании; подтвержденный компьютерной либо магнитно-резонансной томографией ИИ; нарушение реполяризации желудочков на ЭКГ (подъем сегмента ST более 2 мм; депрессия сегмента ST более 1 мм; отрицательный, симметричный зубец T; уширенный, необычно высокой амплитуды положительный зубец T).

Критерии исключения из исследования: а) отказ больных от участия в исследовании; б) аллергические реакции на препарат мельдония в анамнезе; в) участие в любом другом исследовании; г) наличие в анамне-

зе заболеваний разных систем в стадии декомпенсации; д) алкоголизм.

Критерии выхода из исследования: а) появление побочных действий лекарственных препаратов; б) отказ от продолжения исследования и лечения; в) несоблюдение режима приема лекарственных препаратов.

Пациенты, соответствующие вышеперечисленным критериям, методом случайных чисел были рандомизированы в две группы. Средние дозировки препаратов стандартной терапии (антигипертензивные препараты, антиоксиданты, антикоагулянты, антиагреганты) в обеих группах существенно не отличались.

Больным 1-й группы (n=25) в дополнение к стандартной терапии назначали мельдоний (Милдронат; Гриндекс, Латвия; Фармстандарт, Россия) в дозе 1,0 г/сут однократно внутривенно. Больные 2-й группы (n=21) получали только стандартную терапию (антигипертензивные препараты, нейропротекторы, антиоксиданты, антикоагулянты, антиагреганты). Испытуемое контролируемое лечение и наблюдение проводили в течение 10 дней. Степень тяжести ИИ выявляли по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [16].

Всем больным регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях в динамике, проводили суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) по Холтеру. У каждого из пациентов оценивали число и продолжительность эпизодов безболевой ишемии, динамику частоты сердечных сокращений, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии. Исходно сразу при поступлении и повторно через 24 ч из локтевой вены производили забор 5 мл крови для определения уровня тропонина I в плазме крови иммуноферментным методом с помощью набора реактивов «Siemens» (Россия). Референсные значения, установленные для используемого набора реагентов, составили 0-0,3 нг/мл.

Помимо оценки результатов общеврачебного и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин) исходно и через 10 дней лечения всем пациентам регистрировали ЭКГ ВР на скорости 50 и 25 мм/с с помощью компьютерной программы «Полиспектр-анализ» компании «НейроСофт» (Иваново) в течение 5 мин в положении лежа. Исследуемыми параметрами являлись: общая продолжительность усреднённого фильтрованного комплекса QRS – TotQRS; продолжительность колебаний с амплитудой менее 40 мкВ в конечной части комплекса QRS – LAS40 и среднеквадратичная амплитуда его последних 40 мс – RMS40. Наличие поздних потенциалов желудочков (ППЖ) определяли по двум критериям из трёх: TotQRS>114 мс, LAS40>38 мс и RMS40<20 мкВ.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Выбор методов статистической

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=21)
Мужчины, n (%)	17 (68,0)	15 (71,4)
Средний возраст, лет	60,5±10,6	61,8±11,5
АГ (всего), n (%)	17 (68,0)	15 (71,4)
1-я степень	5 (20,0)	3 (14,3)
2-я степень	4 (16,0)	6 (28,6)
3-я степень	8 (32,0)	6 (28,6)
Продолжительность АГ, лет	8,7±2,3	9,5±3,0
Сахарный диабет, n (%)	5 (20,0)	4 (19,0)
Индекс массы тела, n (%)		
25-30 кг/м ²	8 (32,0)	6 (28,6)
>30 кг/м ²	2 (8,0)	1 (2,1)
Курение, n (%)	11 (44,0)	9 (42,9)
Гиперхолестеринемия, n (%)	14 (56,0)	12 (57,1)
Низкая физическая активность, n (%)	9 (36,0)	10 (47,6)
Данные представлены в виде M±m, если не указано иное		

обработки определялся характером распределения признаков, типом данных и дизайном исследования. Результаты представлены в виде средних значений и стандартной ошибки среднего (M±m). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали U-критерий Манна-Уитни, для зависимых групп – t-критерий Вилкоксона. Статистическую значимость различий или эффект сдвига, обусловленный лечением, оценивали на уровне p≤0,05.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Сформированные в результате рандомизации группы были сравнимы по возрасту, полу, избыточной массе тела, фоновым и сопутствующим заболеваниям, уровню артериального давления (АД) и основным биохимическим параметрам (холестерин, креатинин, мочевины, аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы).

По данным компьютерной томографии, у 44 (95,7%) больных с ишемическим инсультом поражения мозга локализовались в больших полушариях, у двоих (4,3%) – в мозжечке, у 17 (37,0%) – в левом и у 29 (63,0%) – в правом полушариях мозга. У 14 (30,4%) пациентов очаги инфаркта мозга локализовались в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии слева, у 24 (52,2%) – справа, у двоих – в бассейне кровоснабжения левой средней и левой задней мозговых артерий, у 3 – в правых средней и задней мозговых артериях, у двоих больных – в бассейне кровоснабжения правой задней мозговой артерии, и у одного инфаркт мозга локализовался в левой задней мозговой артерии.

В обеих группах наблюдения пациентов с ишемическим инсультом выявлено улучшение клинического состояния, устранение реполяризационных нарушений на ЭКГ, уменьшение уровня содержания маркеров некроза, продолжительности и частоты регистрации эпизодов безболевого ишемии миокарда, ППЖ, опреде-

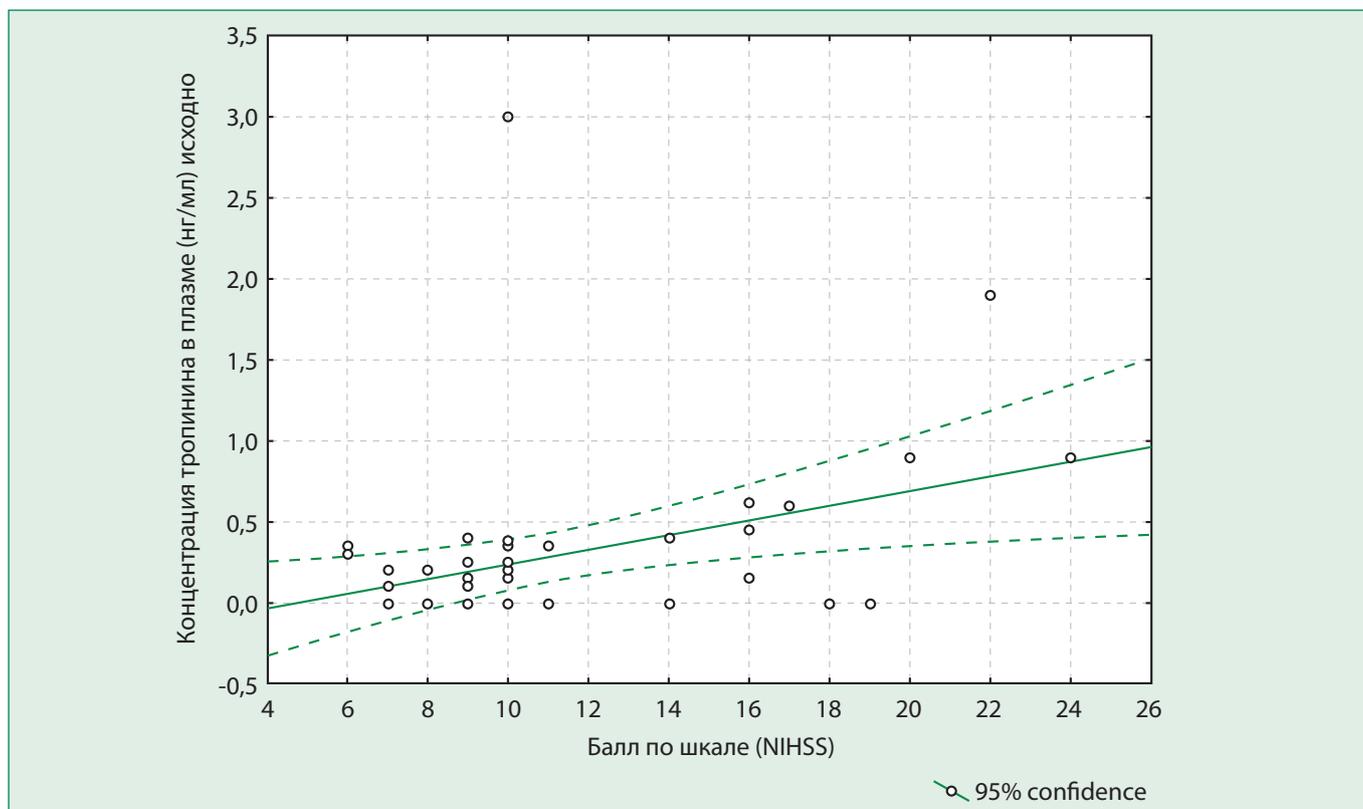


Рисунок 1. Исходная зависимость между уровнем содержания тропонина I и тяжестью состояния пациентов

Таблица 2. Сравнительная динамика ЭКГ у пациентов с ишемическим инсультом

Показатель	Динамика в группах				Межгрупповые различия	
	1-я группа		2-я группа		1-я группа	2-я группа
	Z	p	Z	p	Z	p
Подъем ST более 2мм	1,826	0,068	0,913	0,361	-1,379	0,168
Депрессия ST более 1 мм	1,604	0,109	1,604	0,109	-0,276	0,783
Отрицательный зубец T	1,775	0,076	2,023	0,043	-0,176	0,860
Высокоамплитудный зубец T	1,826	0,068	0,535	0,593	-2,051	0,040

p – статистическая значимость межгрупповых различий по критерию Вилкоксона

Таблица 3. Сравнительная динамика ЭКГ ВР у пациентов с ишемическим инсультом (M±m)

Показатель	1-я группа (n=25)			2-я группа (n=21)		
	Исходно	Через 10 дней	Темп прироста, %	Исходно	Через 10 дней	Темп прироста, %
Tot QRS, мс	123,0±16,0	117,7±11,3	-7,6	126,6±2,1	112,4±9,7	-1,5
LAS40, мс	43,4±9,4	41,0±7,2	-7,7	41,3±2,0	38,6±8,9	-4,8
RMS40, мкв	16,4±8,1	17,6±5,8	6,8	18,1±2,3	20,0±6,1	3,3
ППЖ, n (%)	12(48)	8(32)	-33,4	10(48)	9(43)	-9,0

TotQRS – общая продолжительность усреднённого фильтрованного комплекса QRS; LAS40 – продолжительность колебаний с амплитудой менее 40 мкВ в конечной части комплекса QRS, RMS40 – среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS, ППЖ – поздние потенциалы желудочков

Таблица 4. Сравнительная динамика показателей СМЭКГ по Холтеру у пациентов с ишемическим инсультом (M±m)

Показатель	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=21)	
	Исходно	Через 10 дней	Исходно	Через 10 дней
Эпизоды безболевого ишемии, n	3,7±0,5	2,1±0,4*	3,4±0,6	3,1±0,5
Длительность безболевого ишемии, мин	6,6±1,3	4,0±1,1*	6,1±1,2	5,2±1,4
Депрессия сегмента ST, мм	1,8±0,1	1,4±0,2	1,7±0,5	1,6±0,3
Наджелудочковая экстрасистолия >30 в 1 ч, n (%)	8 (32)	3 (12)*	6 (29)	4 (19)
Желудочковая экстрасистолия >30 в 1 ч, n (%)	13 (52)	8 (32)	12 (57)	10 (48)

*p<0,05 по сравнению с исходным значением

ляющих электрическую нестабильность сердца. Более выраженные положительные изменения клинического состояния и других лабораторных и электрофизиологических показателей имели место у больных 1-й группы, о чем также свидетельствовало уменьшение числа баллов по шкале NIHSS, отражающее позитивную динамику тяжести состояния пациентов.

В течение 10-дневного лечения мельдонием (Милдронат) существенных изменений показателей углеводного, липидного обмена и системного воспаления не выявлено. У одного больного было зарегистрировано побочное явление в виде транзиторного снижения артериального давления. Однако коррекция антигипертензивной терапии позволила продолжить лечение и не уменьшать дозы препарата. Умер один пациент с обширным инфарктом, охватывающим лобно-теменно-височную область мозга.

Незначительное повышение уровня содержания тропонина I (0,35-1,9 нг/мл) в 1-е сут определялось у 12 (26,1%) больных, на 2-й день этот показатель

колебался в пределах 0,35-1,45 нг/мл. Повышение уровня тропонина I до 1,9 нг/мл отмечалось у одного больного с обширным инфарктом мозга и летальным исходом. Средний уровень тропонина I при поступлении составил 0,28±0,53 нг/мл, через сут – 0,23±0,3 нг/мл. Динамика по непараметрическому критерию Вилкоксона имела статистически значимый характер (p=0,006). Более статистически значимая динамика уровня тропонина I имела место в 1-й группе (p=0,028), тогда как во 2-й этот показатель существенно не изменился (p=0,082). Связь между тяжестью состояния больных по шкале NIHSS и уровнем тропонина I исходно была статистически значимой (gamma=0,31; p=0,0096) (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у большинства больных имеется незначительное увеличение в плазме крови содержания тропонина I, которое повышается в динамике у больных с тяжелым инсультом. У большинства больных с острым инсультом определяется повышенное содержание маркера нек-

роза миокарда без клинических признаков острого коронарного синдрома. В 1-й группе больных отмечен больший положительный эффект: нарушения реполяризации желудочков были устранены у 21 (84%) пациента, в то время как во 2-й группе – у 6 (28%) ($\chi^2=12,3$; $p=0,0005$).

На ЭКГ (табл. 2) у 10 (21,7%) пациентов наблюдались незначительные подъёмы сегмента ST в правых грудных отведениях, у шести (13,0%) – косонисходящая депрессия сегмента ST > 1 мм на протяжении более 0,1 с в I и aVL отведениях. У 20 (43,5%) пациентов регистрировался отрицательный и у 26 (56,5%) – остроконечный высокоамплитудный зубец T. Выявлено, что статистически значимая зависимость имеется лишь между подъемом сегмента ST в грудных отведениях при поступлении и содержанием тропонина I через 24 ч ($p=0,043$).

Исходно (табл. 3) существенной разницы средних значений всех показателей ЭКГ ВР у пациентов обеих групп не обнаружено. В 1-й группе наблюдалось более выраженное изменение показателей ЭКГ ВР: уменьшилась продолжительность усредненного фильтрованного комплекса QRS, колебаний с амплитудой менее 40 мкВ в конечной части комплекса QRS и увеличилась среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS. Следовательно, уменьшение числа пациентов, у которых регистрировались ППЖ, более выражено, чем во 2-й группе.

У пациентов 1-й группы (табл. 4) по результатам СМЭКГ статистически значимо уменьшились средняя длительность и число эпизодов безболевой ишемии миокарда ($p<0,05$), депрессия сегмента ST и частота регистрации экстрасистолий. Во 2-й группе также произошли несущественные положительные сдвиги: уменьшились число и средняя длительность эпизодов безболевой ишемии миокарда, а также число больных с суправентрикулярными и желудочковыми экстрасистолами ($p>0,05$).

Обсуждение

При гипоперфузии мозга выявляются: замедление мозгового кровообращения, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполяризация клеток и клеточных мембран, активация микроглии, которая начинает вырабатывать нейротоксины, что наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток и появлению маркеров некроза миокарда в крови [2-4, 17]. Данные теоретические предпосылки позволили сформулировать в последние годы требование к идеальному нейропротектору, как средству, ослабляющему действие гипоксии путем поддержания

энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования, способствующего активации аэробного пути окисления глюкозы. Наиболее близок к этому требованию р-fox ингибитор свободных жирных кислот мельдоний - 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат, который, являясь обратимым ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, уменьшает интенсивность бета-окисления свободных жирных кислот посредством предотвращения поступления их в митохондрии. Ограничение транспорта через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов [9-12].

Как и всем р-FOX-ингибиторам, мельдонию присуща высокая антиишемическая эффективность. В нашем исследовании он статистически значимо уменьшил продолжительность и число эпизодов безболевых ишемий миокарда, частоту экстрасистолий у пациентов с ишемическим инсультом, что способствует повышению электрической стабильности сердца. Это согласуется с результатами других исследований последних лет при стенокардии [13, 18, 19], аортокоронарном шунтировании [20]. Отмечено положительное действие его на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов.

В настоящее время установлено, что субстратом возникновения и регистрации ППЖ служат электрофизиологическая и анатомическая неоднородность миокарда, когда здоровые кардиомиоциты перемежаются с ишемизированными или с участками некроза и фиброза на фоне повторных обострений длительно текущей ИБС [6-7]. В нашем исследовании у пациентов с ишемическим инсультом мы попытались снизить электрическую нестабильность сердца добавлением к стандартной терапии мельдония (Милдронат). Основная задача заключалась в предупреждении ишемии и повреждения миокарда, которые могли создать электрофизиологическую неоднородность миокарда при обострении ИБС в сочетании с уже развившимся инфарктом мозга.

Абсолютное большинство работ посвящено анализу значения ППЖ в оценке риска развития фатальных аритмий. Так, R. Pedretti и соавт. [21] отметили, что наличие ППЖ повышает вероятность развития жизнеопасных нарушений ритма в пять раз, а увеличение инструментального критерия ($QRSD>106$ мс) повышает значение относительного риска в девять раз. Регистрация ППЖ, выступающих в качестве маркеров ишемии миокарда, имеет предсказательную ценность в отношении

развития нарушений ритма, повышает уровень прогнозирования нежелательного развития заболевания и позволяет выделить группу лиц с повышенным риском смерти. С их помощью можно дополнить диагностику процессов, происходящих в кардиомиоцитах, оценить их динамику [10].

Заключение

Таким образом, включение мельдония (Милдронат) в стандартную терапию у пациентов с ишемическим инсультом в остром периоде способно при-

вести к улучшению клинического состояния, устранению реполяризационных нарушений на ЭКГ, уменьшению частоты регистрации поздних потенциалов желудочков и эпизодов безболевого ишемии миокарда. Это может внести весомый вклад в повышение электрической стабильности и профилактику аритмий сердца.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Shalnova SA, Deev AD. Coronary heart disease in Russia: prevalence and treatment (according to clinical and epidemiological studies). Therapeutic Archive 2011, (1): 7-12. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический Архив 2011; (1): 7-12).
- Dubenko OE, Rakov IA. Stroke and cardiac dysfunction. Medicine Urgent states in 2011, (1-2): 124-32. Russian (Дубенко О.Е., Ракова И.А. Инсульт и кардиальная дисфункция. Медицина Неотложных Состояний 2011; (1-2): 124-32).
- Limankina IN. Tsebrokardialnyy sindrom. Bulletin of Arrhythmology 2009; 58: 26-34. Russian (Лиманкина И.Н. Цереброкardiaльный синдром. Вестник Аритмологии 2009; 58: 26-34).
- Samuels, M.A. The Brain-Heart Connection. Circulation 2007; 116: 77-84.
- Fure B., Bruun Wyller T., Trommessen B. Electrocardiographic and troponin changes in acute ischemic stroke. J Intern Med 2006; 259(6): 592-7.
- Latfullin IA, Kim ZF, GM Teptin Ventricular late potentials. Bulletin of Arrhythmology 2008; 53: 44-55. Russian (Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М. Поздние потенциалы желудочков. Вестник Аритмологии 2008; 53: 44-55).
- Samsonov EV, Gendlin GE, Storozhakov GI, et al. ventricular late potentials of the heart - an independent factor negative prognosis in chronic heart failure? Heart Failure 2001; 2 (5): 221-3. Russian (Самсонов Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожак Г.И. и др. Поздние потенциалы желудочков сердца – независимый фактор отрицательного прогноза при хронической недостаточности кровообращения? Сердечная Недостаточность 2001; 2(5): 221-3).
- Belovol AN, Knyazkova II. Prospects for pharmacological correction of hypoxia in kardionevrologii and neurology. Liky of Ukraine 2009; 2 (128): 65-72. Ukrainian (Беловол А.Н., Князькова И.И. Перспективы фармакологической коррекции гипоксии в кардионеврологии и неврологии. Ліки України 2009; 2(128): 65-72).
- Mihin VP, Pozdnjakov YM, Hlebodarov FE et al. Mildronat in cardiology practice - the results, new directions and perspectives. Cardiovascular Therapy and The prevention 2012; 11 (1): 96-103. Russian (Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е. и др. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012; 11(1): 96-103).
- Maksimova MYu, Kistenev BA, Domashenko MA et al. Clinical efficacy and antioxidant activity mildronata in ischemic stroke. Russian Cardiological Journal 2009, 4 (78): 55-63. Russian (Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. Российский Кардиологический Журнал 2009; 4(78): 55-63).
- Suslina ZA, Maximova MY, Fedorova TN. Chronic cerebrovascular disease: clinical efficacy and antioxidant mildronata. Physician 2007; (4): 3-7. Russian (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната. Врач 2007; (4): 3-7).
- Artyushkova EV. Increased levels of gamma-butyrobetaine – pharmacological target for the correction of endothelial dysfunction. Kuban Medical Science Bulletin 2009; (4): 72-4. Russian (Артошкова Е. В. Увеличение уровня гамма-бутиробетина – фармакологическая мишень для коррекции эндотелиальной дисфункции. Кубанский Научный Медицинский Вестник 2009; (4): 72-4).
- Vilnis Dzerve, MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I». Medicina (Kaunas) 2011; 47(10): 544-51.
- Statcenko ME, Turkina SV, Belenkova SV, et al. Influence mildronata comprising combination therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress indicators. Russian Cardiology Journal 2010; (2): 45-51. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский Кардиологический Журнал 2010; (2): 45-51).
- Kalvins I., Visokinckas A., Bogdanas G. et al. Application of mildronat in geriatric patients with heart failure. Therapeutic Archive 2006, (9): 75-7. Russian (Калвинш И., Високинскас А., Богданас Г. и др. Применение милдроната в гериатрии у пациентов с сердечной недостаточностью. Терапевтический Архив 2006; (9): 75-7).
- Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20: 864-70.
- Barber M., Morton J.J., Macfarlane P.W. et al. Elevated troponin level are associated with sympathoadrenal activation in acute ischemic stroke. Cerebrovascular diseases 2006; 23(4): 260-6.
- Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Lukina YuV et al. Influence of mildronat on the effectiveness of antianginal therapy in patients with stable angina pectoris. Rational Pharmacother Card 2005; (2): 37-42. Russian (Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лукина Ю.В. и др. Влияние милдроната на эффективность антиангинальной терапии больных стабильной стенокардией напряжения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005; (2): 37-42).
- Sergienko I.V., Kuharchuk V.V., Gabrusenko S.A. et al. Assessing the impact of combination therapy on lipid mildronate factors of inflammation and endothelial function in patients with coronary heart disease. Rational Pharmacother Card 2007; (3):10-14. Russian (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. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;(3):10-14)
- Gordeev IG, Luchinkina EE, Lusov VA. Antioxidant effect of cardioprotector mildronat in patients undergoing coronary revascularization. Russian Cardiological Journal 2009; 1 (75): 31-7. Russian (Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Люсов В. А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. Российский Кардиологический Журнал 2009; 1(75): 31-7).
- Pedretti R., Laporta A., Etro M.E. et al. Influence of thrombolysis on signal-averaged electrocardiogram and late arrhythmic events after myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69: 866-72.

Поступила: 04.02.2014
Принята в печать: 18.02.2014