

Эффективность милдроната на постгоспитальном этапе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда

Михин В. П.*, Кольцова О. Н.

Курский государственный медицинский университет. Курск, Россия

Цель. Изучить влияние милдроната в составе комплексной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в период постгоспитальной реабилитации на восстановление систоло-диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и физическую толерантность (ФТ).

Материал и методы. Открытое рандомизированное исследование 2 групп (гр.) мужчин — контрольной (ГК) и основной (ОГ) (по 50 человек, 53,8±2,7 лет), перенесших за 4 нед. до включения ИМ (в 70% Q-ИМ, в 30% — трансмуральный) со стабильной постинфарктной стенокардией II ФК и фракцией выброса (ФВ) > 35%. Медикаментозная терапия, включала метопролол 75-150 мг/сут., изосорбидмононитрат 40 мг/сут., аспирин 100 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., atorвастатин 20-40 мг/сут., эналаприл 2,5-5 мг/сут. в обеих гр., в ОГ дополнялась приемом Милдроната 1,5 г/сут. в течение 3-х мес. Период наблюдения 1 год. Оценивали ФТ: велоэргометрия — ВЭМ, тест с 6-минутной ходьбой — тбмх. Методом доплерэхокардиографии изучали систоло-диастолическую функцию ЛЖ с расчетом ФВ, скорости раннего и позднего трансмитрального потоков (Е, А), величины DT_E , времени изоволиметрического расслабления (IVRT) ЛЖ, конечного диастолического давления

(КДД) с выделением I ($E/A < 1$; $DT_E > 0,220$ мс) и II ($E/A > 1,5$; $DT_E < 0,150$ мс) типов диастолической дисфункции (ДД).

Результаты исследования. Применение Милдроната ускоряло восстановление ФТ, увеличивая пороговую мощность при ВЭМ, скорость и пройденный путь при тбмх. Милдронат улучшал параметры систоло-диастолической функции ЛЖ как при I, так и II типе ДД: повышал ФВ, снижал КДД. При I типе ДД — увеличивались E/A, IVRT, снижалось DT_E . При II типе ДД изменения носили позитивный, но иной характер: E/A сократилось, IVRT возрастало.

Заключение. Включение Милдроната в комплексную терапию больных ИМ в период постгоспитальной реабилитации ускоряет восстановление ФТ, оказывает позитивное влияние на состояние параметров систоло-диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: цитопротекторы, милдронат, инфаркт миокарда, физическая толерантность, диастолическая функция левого желудочка.

Поступила 22/03-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 57-61

Mildronate effectiveness in post-hospital rehabilitation of patients with myocardial infarction

Mikhin V.P.*, Koltsova O.N.

Kursk State Medical University. Kursk, Russia

Aim. To study the effects of mildronate, as a component of complex therapy, on left ventricular (LV) systolic and diastolic function and exercise capacity (EC) in myocardial infarction (MI) patients undergoing post-hospital rehabilitation.

Material and methods. This open, randomized study included 2 groups (50 men in each group; mean age 53,8±2,7 years): the control group (CG) and the main group (MG), which suffered MI in 4 weeks prior to the study inclusion (70% with Q-wave MI and 30% with transmural MI), and had stable post-infarction angina, Functional Class (FC) II, and ejection fraction (EF) >35%. In both groups, pharmaceutical therapy included metoprolol (75-150 mg/d), isosorbide mononitrate (40 mg/d), aspirin (100 mg/d), clopidogrel (75 mg/d), atorvastatin (20-40 mg/d), and enalapril (2,5-5 mg/d). The MG patients additionally received mildronate (1,5 g/d) for 3 months. The follow-up period was 1 year. EC was assessed using veloergometry (VEM) and 6-minute walk test (6MWT). LV systolic and diastolic function was assessed with the use of Doppler echocardiography. The following parameters were calcu-

lated: EF, DT_E , LV isovolumetric relaxation time (IVRT), and end-diastolic pressure (EDP). Two types of diastolic dysfunction (DD) were defined: Type I ($E/A < 1$; $DT_E > 0,220$ ms) and Type II ($E/A > 1,5$; $DT_E < 0,150$ ms).

Results. Mildronate therapy facilitated EC recovery, improved VEM threshold capacity, and increased 6MWT velocity and distance. In addition, mildronate improved LV systolic and diastolic function in both types of DD, by increasing EF and reducing EDP. In type I DD, E/A and IVRT increased, while DT_E decreased. In Type II DD, the changes were also positive, but different: E/A decreased, while IVRT increased.

Conclusion. Adding mildronate to the complex therapy of MI patients at the post-hospital rehabilitation stage facilitates EC improvement and benefits LV systolic and diastolic function.

Key words: Cytoprotectors, mildronate, myocardial infarction, exercise capacity, left ventricular diastolic function.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 57-61

Постгоспитальная реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), является в настоящее время одной из ведущих проблем современной кардиологии, определяющей в итоге степень утраты трудоспособности и качества жизни (КЖ) [1]. Снижение систоло-диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у таких больных определяется площадью и глубиной некроза миокарда, а восстановление функциональной активности миокарда в период реабилитации во многом зависит от обратимости процессов гибернации миокарда в периинфарктной зоне, а также функциональной способности интактных участков миокарда, нарушения в которых определяются энергетическим внутриклеточным дисбалансом на фоне хронической ишемии миокарда [2]. В этой связи включение милдроната (Милдронат®, Гриндекс, Латвия и Фармстандарт, Россия) в состав комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) в период постгоспитальной реабилитации представляется оправданным, учитывая способность препарата Милдронат, блокирующего синтез карнитина из γ -бутиробетаина, за счет конкурентного ингибирования фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, снижать карнитин-зависимый транспорт жирных кислот (ЖК) в митохондрии и тормозить их β -окисление, что приводит к сокращению потребности клетки в кислороде и увеличивает ее устойчивость в период ишемии [3-5]. Также была доказана противоишемическая эффективность Милдроната при стабильной стенокардии [6], остром ИМ [7-9] и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [10,11], установлена способность препарата улучшать сократительную функцию миокарда при указанной патологии [12].

Цель исследования – изучить эффективность Милдроната в составе комплексной терапии больных, перенесших ИМ в период постгоспитальной реабилитации и его влияние на восстановление систоло-диастолической функции ЛЖ и физическую толерантность (ФТ).

Материал и методы

Под наблюдением находились две группы (гр.) мужчин: основная (ОГ) – 50 человек и контрольная (ГК) – 50 человек в возрасте 45-60 лет (средний возраст $53,8 \pm 2,7$ лет), перенесших 4 нед. назад ИМ и проходивших стационарное лечение в сосудистом центре. При послышной рандомизации пациентов использовали метод греко-латинских квадратов, стратификационные критерии: возраст, глубина ИМ, проведение тромболитика, тип диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. В 70% случаев отмечался Q-ИМ, в 30% – трансмуральный. В 25% случаев проводили госпитальный тромболитик (в 12 случаях в ОГ, в 13 случаях – в ГК). У всех больных наблюдалась постинфарктная стенокардия на уровне II

функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Из исследования исключали пациентов с рецидивирующим течением ИМ и фракцией выброса (ФВ) $< 35\%$, а также пациентов, у которых в период наблюдения развился острый коронарный синдром (ОКС): 1 пациент из ОГ и 2 – из ГК выбыли в связи с развитием ОКС в период 5-6 мес. наблюдения. Доля выбывших из исследования больных составила 3%.

Медикаментозная терапия, включавшая метопролол 75-150 мг/сут., пролонгированные нитраты (изосорбид-мононитрат 40 мг/сут.), аспирин (100 мг/сут.), клопидогрел (75 мг/сут.), аторвастатин (20-40 мг/сут.), эналаприл (2,5-5 мг/сут.) сочеталась с программой физической реабилитации. Доза антиангинальных средств подбиралась в первые 2 нед. наблюдения и оставалась неизменной. При возникновении ангинальных болей использовались сублингвальные нитраты, частота назначения которых учитывалась.

Обе гр. больных получали указанную традиционную терапию, которая в ОГ дополнялась Милдронатом 1,5 г/сут. в течение 3 мес., с последующим наблюдением до 1 года. ФТ определялась на фоне проводимой терапии методом парных велоэргометрий (ВЭМ) с оценкой пороговой мощности (W) и выполненной работы (A) на последнем этапе и тестом с 6-минутной ходьбой (т6мх) с расчетом скорости (V) и пройденного пути (S).

Систоло-диастолическая функция ЛЖ оценивалась методом доплерэхокардиографии (ДЭхоКГ) (Vivid-S5, GE; 2,5 мГц) с определением ФВ по Симпсону, скорости раннего и позднего трансмитрального потоков (E, A), величины DT_E , времени изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT), конечного диастолического давления (КДД). При этом выделялось два типа ДД – I тип, гипертрофический, при котором $E/A < 1$; $DT_E > 0,220$ мс, и II тип, псевдонормальный, с $E/A > 1,5$; $T_E < 0,150$ мс [13]. ФТ и систоло-диастолическая функция ЛЖ оценивалась при включении в исследование, ежемесячно в период терапии Милдронатом и на 4, 6, 12 мес. наблюдения.

Статистическая обработка результатов исследования производилась стандартными методами параметрической статистики с использованием программы Statistica 6.0 и приложения ANOVA.

Исследование проводилось на кафедре внутренних болезней Курского государственного медицинского университета, в рамках научной работы, выполняемой на кафедре. Проведение исследования по данному протоколу одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты и обсуждение

При оценке исходного состояния ФТ включенных в исследования больных отмечались достаточно невысокие показатели как при ВЭМ, так и т6мх. Регистрировалось невысокое значение ФВ. У всех больных отмечалась ДД ЛЖ I либо II типа. При этом достоверных различий между ОГ и ГК по указанным параметрам не наблюдалось ($p > 0,05$).

Таблица 1

Показатели ФТ больных ИМ в ОГ (милдронат – 1) и ГК (2), (M±m)

Параметры	Исходно	Период лечения			Период отмены цитопротектора			
		1 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	2 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	3 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	4 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	6 мес. n ₁ =49; n ₂ =48	12 мес. n ₁ =49; n ₂ =48	
W, кгм/сек	1	78,4±3,7	89,2±3,5*	94,7±3,4*	96,9±3,3*	95,2±4,2*	81,7±3,2*	83,8±3,5*
	2	75,3±3,2	77,6±3,9	81,4±2,9	82,7±3,4	83,4±3,1	81,1±3,9	87,2±4,2
A, кгм	1	2471,4±121,1	2893,1±118,3*	3108,1±131,2*	3387±134,2*	3111,4±109,6*	2901,3±100,4*	3014,1±93,6*
	2	2218,7±103,6	2394,1±115,8	2314,1±107,8	2411,2±98,7	2501,4±104,2	2481,2±108,7	2579,1±116,4

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

Таблица 2

Показатели тбмх больных ИМ в ОГ (милдронат – 1) и ГК (2), (M±m)

Параметры	Исходно	Период лечения			Период отмены цитопротектора			
		1 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	2 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	3 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	4 мес. n ₁ =50; n ₂ =50	6 мес. n ₁ =49; n ₂ =48	12 мес. n ₁ =49; n ₂ =48	
S, м	1	381,7±8,7	459,7±9,8*	490±11,2*	487,1±9,4*	478,3±8,5*	440,2±7,4*	447,3±8,3*
	2	421,4±9,8	441,9±10,7*	432,6±11,0*	444,2±9,4*	439,2±10,7*	453,6±9,3*	458,1±8,9*
V, м/с	1	0,76±0,02	0,79±0,02	0,84±0,02*	0,85±0,02	0,86±0,02	0,83±0,02	0,82±0,02
	2	0,71±0,02	0,74±0,02	0,75±0,01	0,76±0,01	0,78±0,02	0,78±0,02	0,77±0,01

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

Таблица 3

Показатели систоло-диастолической функции ЛЖ у больных ИМ с I типом ДД в ОГ (милдронат – 1) и ГК (2), (M±m)

Параметры	Исходно	Период лечения			Период отмены цитопротектора			
		1 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	2 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	3 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	4 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	6 мес. n ₁ =24; n ₂ =24	12 мес. n ₁ =24; n ₂ =24	
E, (см/с)	1	60,4±2,1	61,9±2,2	66,4±2,0*	69,8±2,1*	70,6±2,2*	71,1±2,0*	69,9±2,1*
	2	62,8±2,1	64,0±2,2	63,8±2,0	64,3±2,1	67,4±2,1*	68,3±2,0*	70,3±2,1*
A, (см/с)	1	67,2±2,0	65,6±1,4	62,1±1,2*	60,3±1,4*	59,2±1,3*	58,2±1,2*	61,9±1,3*
	2	69,1±2,0	70,2±1,6	68,1±2,0	66,3±2,2	64,2±1,4*	63,2±1,2*	64,0±1,3*
E/A, (усл.ед.)	1	0,89±0,02	0,95±0,02*	1,03±0,01*	0,89±0,02	0,95±0,02*	1,03±0,01*	0,96±0,02*
	2	0,90±0,04	0,92±0,04	0,89±0,04	0,89±0,02	0,95±0,02*	1,03±0,01*	0,90±0,04
IVRT, (сек)	1	0,108±0,004	0,110±0,003	0,117±0,003*	0,118±0,004*	0,119±0,003*	0,118±0,003*	0,120±0,003*
	2	0,111±0,003	0,113±0,003	0,112±0,003	0,112±0,004	0,114±0,003	0,118±0,003*	0,119±0,003*
DT _E , (сек)	1	0,245±0,002	0,241±0,003	0,233±0,003*	0,218±0,002*	0,211±0,003*	0,214±0,003*	0,218±0,003*
	2	0,236±0,003	0,241±0,003	0,230±0,002	0,234±0,002	0,233±0,004	0,223±0,003*	0,220±0,003*
КДД, (мм рт.ст.)	1	17,07±0,67	15,9±0,46*	14,07±0,31*	12,03±0,40*	11,9±0,56*	12,8±0,30*	13,04±0,31*
	2	16,05±1,03	16,21±1,03	16,51±2,04	17,07±0,83	15,9±0,563*	14,07±0,31*	16,36±1,03
ФВ,%	1	61,±2,2	64,8±1,7	66,8±1,5*	66,2±1,5*	68,7±1,6*	68,8±1,3*	64,9±1,4*
	2	57,2±1,3	56,3±1,1	60,0±2,2	59,2±1,3	60,2±1,7	62,8±1,3*	61,9±1,3*

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

Оценка изменения ФТ больных, включенных в исследование, показала (таблица 1), что в обеих гр. она возрастала. Однако, у пациентов, принимавших Милдронат, прирост пороговой мощности опережал его рост в ГК: к 1 мес. терапии в ОГ прирост составил 20,8%, в ГК – 4%, к 3 мес. терапии 23,6% и 9,8%, соответственно. Величина А также в ОГ нарастала быстрее и к 3 мес. составила 37%, в ГК – 8,8%; различия между гр. достоверны, по критерию χ^2 (p<0,05). Период последствий составил 1 мес., после чего значение W несколько уменьшилось.

Анализ результатов тбмх показал, что Милдронат способствовал более выраженному

и раннему приросту ФТ, чем в ГК (таблица 2). В частности, значение S возрастало к 2 мес. лечения на 27% в ОГ, в ГК – на 6,7%, величина V на 10,5% и 5,6%, соответственно, различия между гр. достоверны, по критерию χ^2 (p<0,05).

Анализ результатов оценки изменения параметров систоло-диастолической функции ЛЖ показал, что у больных ОГ, применявшей в составе терапии Милдронат, при обоих типах диастолической дисфункции ЛЖ наблюдался больший прирост ФВ. В частности, при I типе: к 1 и 2 мес. терапии прирост составил 9,5% и 8,5%, соответственно, в ОГ и лишь 3,5% к 2 мес. лечения в ГК (таблица 3). При

Показатели систоло-диастолической функции ЛЖ у больных ИМ со II типом ДД в ОГ (милдронат – 1) и ГК (2), (M±m)

Параметры	Исходно	Период лечения			Период отмены цитопротектора			
		1 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	2 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	3 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	4 мес. n ₁ =25; n ₂ =25	6 мес. n ₁ =25; n ₂ =24	12 мес. n ₁ =25; n ₂ =24	
E, (см/с)	1	90,2±1,7	91,2±2,0	86,0±1,9*	85,2±1,8*	84,3±1,6*	85,7±1,5*	84,2±1,4*
	2	89,7±1,6	88,2±2,1	91,3±1,8	90,7±1,6	92,6±2,0	88,8±1,8	91,8±1,6
A, (см/с)	1	48,2±1,4	50,4±1,7	56,6±1,5*	62,1±1,2*	59,9±1,3*	57,9±1,2*	56,2±1,0*
	2	49,1±1,1	50,4±1,0	51,2±1,24	52,6±1,1	53,1±2,3	55,0±1,5	52,1±1,7
E/A, (усл.ед.)	1	1,87±0,04	1,81±0,03	1,52±0,05*	1,37±0,03*	1,41±0,05*	1,48±0,02	1,50±0,04
	2	1,83±0,03	1,75±0,03	1,78±0,04	1,72±0,02	1,74±0,04	1,61±0,03	1,76±0,03
IVRT, (сек)	1	0,053±0,003	0,060±0,004	0,071±0,003*	0,076±0,003*	0,076±0,003*	0,075±0,003*	0,070±0,004*
	2	0,057±0,003	0,055±0,005	0,056±0,004	0,052±0,005	0,054±0,003	0,061±0,005	0,054±0,004
DT _E , (сек)	1	0,146±0,006	0,169±0,007*	0,182±0,005*	0,162±0,004*	0,163±0,006*	0,053±0,003	0,060±0,004
	2	0,158±0,005	0,151±0,007	0,147±0,008	0,149±0,005	0,162±0,007	0,051±0,003	0,049±0,004
КДД, (мм рт.ст.)	1	21,8±1,1	19,5±1,0	18,3±0,9*	18,1±0,8*	19,1±0,9*	18,1±0,8*	19,1±0,9*
	2	20,6±0,9	20,1±0,9	19,4±0,7	19,8±0,8	21,1±0,8	19,1±0,8*	19,4±0,9
ФВ,%	1	47,4±1,7	53,2±1,9*	55,1±1,6*	56,3±1,4*	55,0±1,2*	46,2±2,6	45,8±2,0
	2	49,2±1,8	50,4±1,7	51,0±1,6	47,4±1,7	53,2±1,9	49,4±1,6	52,12±1,6

Примечание: * – p<0,05 достоверность различий с параметрами до пробы.

II типе ДД (таблица 4) прирост к 1 и 2 мес. терапии в ОГ составил 12% и 16%, соответственно, в ГК — лишь 3-4% по критерию χ^2 (p<0,05).

У всех больных в ОГ наблюдалось устойчивое снижение КДД с 1 мес. терапии, в то время как в ГК эти изменения были менее значимы (таблицы 3, 4).

При анализе параметров трансмитрального потока под влиянием Милдроната наблюдалось более значимое и ускоренное восстановление диастолической функции при I типе: величина E/A к 3 мес. терапии возрастала на 16%, в ГК — достоверно не изменилась. Увеличение значения E/A происходило преимущественно за счет увеличения максимальной скорости потока раннего наполнения E). Величина IVRT в ОГ возросла на 9,3%, в ГК — не изменилась. Значение DT_E, напротив, снизилось в ОГ на 13,9%, в ГК — достоверно не изменилось.

При II типе ДД изменения указанных параметров носили позитивный характер, хотя и отличались от I типа, что закономерно с учетом характера дисфункции ЛЖ* [13]. При этом величина восстановления ДД, характерная для II типа в ОГ опережала изменения в ГК по критерию χ^2 (p<0,05) (таблица 4): значение E/A сократилось в ОГ на 26%, в ГК — на 6%, IVRT возросло в ОГ на 43%, в ГК снизилось на 8%.

Отмена Милдроната не приводила к ощутимому ухудшению параметров систоло-диастолической функции ЛЖ. Однако, в ОГ больных с II типом ДД (таблица 4) отмена препарата сопровождалась некоторым снижением ФВ к 6 и 12 мес. наблюдения,

что, вероятно, связано с прекращением кардиопротективного эффекта Милдроната на фоне его отмены, возросшей в период приема препарата ФТ и более выраженных нарушениях резерва поддержания сократительной функции ЛЖ у этой гр. больных.

Полученные результаты достоверно большего восстановления сократительной и диастолической функции ЛЖ, послужившие причиной увеличения ФТ, обусловлены увеличением энергетического внутриклеточного обмена в миокарде под влиянием Милдроната [14], что, вероятно, привело к восстановлению гибернирующих участков сердечной мышцы и улучшило метаболизм в ишемизированных зонах миокарда, в т.ч. и перинфарктных.

Заключение

Таким образом, включение Милдроната в комплексную терапию больных ИМ в период постгоспитальной реабилитации ускоряет восстановление ФТ, оказывает позитивное влияние на состояние параметров систоло-диастолической функции ЛЖ, способствует снижению КДД. Эффект последствия Милдроната после его отмены в период 6-12 мес. наблюдения в отношении ФВ сохраняется только у больных с I типом ДД., при II типе ДД эффект последствия в отношении ФВ ускользает. Полученные результаты достоверно свидетельствуют о высокой эффективности Милдроната у больных ИБС, перенесших ИМ, в период постгоспитальной реабилитации и перспективности применения Милдроната у этой категории больных.

* Позитивным при II типе ДД является изменение в сторону I типа, а при I типе ДД — в сторону нормального, что объясняет разнонаправленный характер позитивных изменений внутрисердечной гемодинамики при I и II типе ДД.

Литература

1. Oganov R.G., Maslennikova G.N. Mortality from cardiovascular and other non-inflammatory diseases in Russian able-bodied population. Cardiovascular therapy and prevention 2002; 3:4-8. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 3: 4-8).
2. Galenko-Jaroshevsky P.A., Sheich-Zade Yu. R., Mikhin V.P., Bogus S.K. Antiarrhythmic drugs and education. Yug, 2012. 426s. Russian (Галенко-Ярошевский П.А., Шейх-Заде Ю.Р., Михин В.П., Богус С.К.. Антиаритмические средства, просвещение. Юг 2012; 426 с).
3. Arutjunov G.P., Dmitriev D.V., Melent'ev A.S. Experience of application of a preparation mildronate for treatment of a sharp heart attack of a myocardium. Klin geront 1996; 1: 3-7. Russian (Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. Клин геронт 1996; 1: 3-7).
4. Veveris M.M., Cirule H.Z. Research of antiarrhythmic activity of mildronate. Jeksperim i klinich farmakoter. 1991; 19: 23-9. Russian (Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната. Эксперим и клинич фармакотер 1991; 19: 23-9).
5. Diaz M, Frei B, Vita J, Keaney J. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997; 337: 408-16.
6. Baluda M.V., Vikentyev V.V., Fomina V.M. et al. Central hemodynamics changes in patients with coronary heart disease, stable effort angina, treated with mildronate. Russ J Cardiol 2007; 4 (66):48-51. Russian (Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом. Российский кардиологический журнал 2007; 4 (66): 48-51).
7. Vinogradov A.V., Arutjunov G.P., Dmitriev D.V. The results of mildronate use in acute myocardial infarction. Jeksperim i klinich farmakoter. 1991; 19: 135-139. Russian (Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В. Результаты применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Эксперим и клинич фармакотер 1991; 19: 135-9).
8. Mikhin V.P., Tjurikov P.Yu. Estimation of clinic-metabolic effectiveness of mildronate in patients with stable exertional angina (pectoris). Vestn. SPbGMA Mechnikov I.I. 2004; 3:57-59. Russian (Михин В.П., Тюриков П.Ю. Оценка клиничко-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения. Вестн СПбГМА им. И.И. Мечникова 2004; 3: 57-9).
9. Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Tjurikov P.Yu. Dysfunction of vascular endothelium and its correction by cytoprotectors in patients with stable exertional angina (pectoris) and arterial hypertension. Russ J Cardiol 2009; 6 (80):34-38. Russian (Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2009; 6 (80):34-8).
10. Dzerve V, Kukulis I., Matisone D. et al. The influence of mildronate on myocardial contractility in patients with chronic heart failure: the results of clinical study. Medizinskie novosti 2007; 6:80-84. Russian (Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования. Мед новости 2007; 6: 80-4).
11. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. The influence of mildronate in combination therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate and lipid metabolism, oxidative stress index. Russ J Cardiol 2010; 2 (82):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 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал 2010; 2 (82): 45-51).
12. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. Cytoprotector mildronate in correcting myocardial dysfunction among stable angina patients after coronary revascularization. Russ J Cardiol 2009; 2 (76): 54-8. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. Российский кардиологический журнал 2009; 2(76): 54-8).
13. Guidelines on ultrasound diagnostic. Ed. Mitkov V.V. Vizir, 2007; 5:123-124. Russian (Руководство по ультразвуковой диагностике. Ред. В.В.Митьков. Визир 2007; 5:123-4).
14. Drapkina O.M., Kozlova E.I. New methods of anti-ischemic therapy optimization. Russ J Cardiol 2010; 1 (81): 82-4. Russian (Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии. Российский кардиологический журнал 2010; 1 (81): 82-4).