

Infarctul miocardic acut: posibilitățile asocierii Mildronatului la tratamentul de bază

A. Grosu, *L. David, T. Cuzor, M. Rizov

Emergency Department and Cardiac Rhythm Disorders, Institute of Cardiology, Chisinau
29, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37369562264. e-mail: likadav27@yahoo.com
Manuscript received January 23, 2012; revised February 03, 2012

Articol înaintat spre publicare de către reprezentanța S.A. "Grindeks" din Moldova

Acute myocardial infarction: association of Mildronate with basic therapy

The effects of Mildronate used along with basic acute myocardial infarction (AMI) therapy on the clinical, electrocardiographic and echocardiographic parameters of AMI patients (pts) were studied. **Material and methods.** The study enrolled 60 pts with AMI: 35 pts in the study group I, and 25 in the control group II. Besides the basic AMI treatment according to the respective National Protocol, group I subjects received Mildronate 1.0 gr/day by i/v perfusion for the first 7 days, then orally in tablets for the next 6 weeks. Blood pressure, cardiac rhythm, clinical and ECG signs of myocardial ischemia, manifestations of heart failure, ECG and EchoCG changes, and patients' exercise capacity were evaluated. **Results.** Pts in group I less frequently developed ventricular tachyarrhythmia, ventricular extrasistolia, atrial fibrillation, recurrent myocardial ischemia and showed in a smaller proportion in hospital progression for heart failure. Faster changes of the ST segment towards the isoelectric line, a positive evolution of the left ventricle size, improvement of the regional wall kinetics and a better exercise capacity by a 6 minute walk test were determined in pts treated with Mildronate. No adverse reactions during the treatment with Mildronate were observed. **Conclusions.** Use of Mildronate along with basic acute myocardial infarction treatment showed a positive effect on the echocardiographic post-infarct changes of the left ventricle and a favorable influence on the patient's clinical situation and their exercise capacity.

Key words: miocardial infarction, metabolic therapy, Mildronat.

Острый инфаркт миокарда: возможности сочетанного применения милдроната с базисной терапией

Исследовали эффекты сочетанного использования Милдроната и комплексной базисной терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) на клинические, электрокардиографические и эхокардиографические параметры больных с ОИМ. **Материал и методы.** В исследование включили 60 больных с ОИМ: 35 – в основную, I группу и 25 – во II группу, контроля. Лечение ОИМ проводилось согласно соответствующему Национальному Протоколу. В то же время больные I группы получали Милдронат по 1 гр/день в виде в/в введения в течение первых 7 дней, затем в таблетках до 6 недель. Изучали показатели артериального давления, частоту и характер сердечного ритма, клинические и ЭКГ признаки ишемии миокарда, проявления сердечной недостаточности, динамику ЭКГ и ЭхоКГ изменений, толерантность к физической нагрузке. **Результаты.** У пациентов I группы реже наблюдали желудочковые тахикардии и экстрасистолию, приступы мерцательной аритмии, эпизоды ишемии миокарда, прогрессирование сердечной недостаточности за время госпитализации. В этой группе отмечали более быструю динамику сегмента ST, положительную эволюцию эхокардиографических показателей и улучшение регионарной сократимости левого желудочка, увеличение толерантности к нагрузке по данным теста ходьбы в течение 6 минут. Терапия Милдронатом переносилась хорошо, побочных реакций не было зафиксировано. **Выводы.** Использование Милдроната в сочетании с комплексной базисной терапией острого инфаркта миокарда сопровождалось положительным влиянием на постинфарктные эхокардиографические показатели левого желудочка, имело благоприятное воздействие на клиническое состояние больных и на толерантность к нагрузке.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, метаболическая терапия, Милдронат.

Introducere

Boala ischemică a cordului constituie cauza majoră a morbidității și mortalității în lume, o proporție considerabilă revenind infarctului miocardic acut. Ultimul reprezintă necroza mușchiului cardiac, ca urmare a ischemiei acute, cauzată de ocluzia completă sau parțială a unei artere coronariene. Perturbările metabolice din ischemia miocardică se manifestă prin tulburări ionice, reducere progresivă a cantității fosfaților macroergici, acumularea produșilor metabolici potențial toxici, cum ar fi lactatul, ionii H⁺, radicalii liberi de oxigen, toate conducând la afectare morfologică și, în final, la moarte celulară [1, 2]. În condiții normale aprovizionarea miocardului cu energie (ATP) este asigurată pe două căi metabolice: oxidarea acizilor grași liberi (AGL) și oxidarea glucozei. Sursa

energetică principală în lipsa ischemiei este AGL, care asigură 60-80% din producția ATP, restul 20-40% provenind din metabolismul glucozei. Catabolismul AGL furnizează o cantitate mai mare de energie, în comparație cu cea a glucozei, la unitate de substrat utilizat, dar în același timp, oxidarea AGL necesită mult mai mult oxigen față de oxidarea glucozei, fapt pentru care în condiții de ischemie miocardică glucoliza ar fi calea metabolică potențial benefică. Totodată deficitul de oxigen în cardiomiocite duce la acumularea metaboliților intermediari ai catabolismului AGL (acil-karnitina, acil-KoA, NADH) cu proprietăți nocive, care inhibă piruvat-dehidrogenaza, suprimând astfel oxidarea glucozei și contribuind la acumularea piruvatului. Ultimul se transformă în lactat, care alături de H⁺ determină dezvoltarea acidozei intracelulare și perturba-

rea funcției miocitului. Tulburările metabolice avansează odată cu progresarea ischemiei, consecință fiind moartea celulelor ca urmare a leziunii membranelor celulare [1, 2].

Strategiile terapeutice de bază în infarctul miocardic acut au ca scop ameliorarea aprovizionării miocardului cu oxigen (revascularizarea chimică sau mecanică, agenții antiplachetari, inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei) sau reducerea necesității cordului în oxigen (beta-blocatori, nitrați). Pornind de la faptul că aprovizionarea energetică a miocardului ischemiat este considerabil compromisă, terapia axată pe ameliorarea metabolismului energetic modificat ar putea aduce beneficii suplimentare. În acest context este oportună tentativa înlocuirii substratului furnizor de energie în miocardul ischemiat prin blocarea oxidării AGL și favorizarea oxidării glucozei. Acest efect îl posedă agenții din clasa inhibitorilor p-FOX, reprezentată și de medicamentul Mildronat. Ultimul limitează transportul și acumularea în mitocondrii a formelor active ale AGL, frânează beta-oxidarea acestora, previne acumularea produselor metabolice intermediare, care au un efect toxic. Blocarea transportării AGL în miocit favorizează utilizarea glucozei ca pe o sursă energetică, ceea ce în contextul patofiziologic al accidentului coronarian acut ar putea avea un impact benefic asupra metabolismului miocardului ischemiat [3, 4].

Studiul realizat a avut ca scop evaluarea efectului tratamentului metabolic cu Mildronat asociat la terapia de bază a infarctului miocardic acut (IMA) asupra parametrilor clinici, electrocardiografici și ecocardiografici la bolnavii cu IMA.

Material si metode

În studiu au fost incluși 60 de pacienți cu infarct miocardic acut (35 de pacienți în lotul I, de studiu și 25 – în lotul II, mar-tor) spitalizați în unitatea coronariană a Clinicii de cardiologie, după 12 și 48 de ore de la debutul bolii. Diagnosticul de IMA a fost stabilit în baza criteriilor definite de ghidul Societății Europene de Cardiologie (2008), fiind luate în calcul tabloul clinic, modificările ECG și markerii de necroză miocardică. Bolnavii au fost tratați conform protocolului național de abordare a infarctului miocardic acut [5]. Pacienților lotului I de studiu, din prima zi de spitalizare, pe lângă tratamentul de bază (aspirină, clopidogrel, beta-blocant, statine, la necesitate - inhibitor al enzimei de conversie a angiotenzinei, nitrat, diuretic), li s-a administrat Mildronat în doză de 1,0 g/zi în soluție de 10% i.v., lent, timp de 7 zile, apoi oral, în pastile a câte 500 mg, în două prize, timp de 6 săptămâni.

Au fost urmărite și evaluate: tensiunea arterială, ritmul și frecvența cardiacă, prezența ischemiei miocardice (clinic și ECG), semnele clinice de insuficiență cardiacă, evoluția modificărilor ECG și EchoCG, capacitatea de efort.

ECG a fost efectuată la internare, peste 12 și 24 de ore, ulterior fiind repetată în fiecare zi pe parcursul spitalizării și la finele supravegherii fiind evaluate: ritmul cardiac, evoluția în timp a segmentului ST-T (revenirea acestuia la linia isoelectrică), prezența aritmiilor. În primele 24 de ore, bolnavii au fost monitorizați osciloscopic în vederea depistării tulburărilor de ritm. Examenul ecocardiografic a fost efectuat în

prima zi după spitalizare la aparatul Sim-5000 (Italy 1989), în regim M-mode, B-mode și Doppler pulsatil, fiind evaluate dimensiunea atriilor, diametrele și volumele telediastolic și telesistolic ale ventriculului stâng (VS), fracția de ejeecție a VS (prin metoda Teicholtz și metoda Simpson modificată (arie-lungime), gradul de regurgitare mitrală. Înainte de externare (în medie 10 zile) și la finele supravegherii, pe lângă parametrii menționați a fost analizată cinetica parietală segmentară în toate incidențele, conform criteriilor Societății Americane de Ecocardiografie, fiind folosită metoda standard a segmentării miocardului VS în 17 segmente. Severitatea ischemiei s-a apreciat prin gradație de la 1 la 5 (1 – normokinezie; 2 – hipokinezie; 3 – akinezie; 4 – diskinezie; 5 – anevrism). Suma punctajului segmentelor evaluate s-a divizat la numărul acestora, calculându-se indicele cineticii parietale (ICP). Examinarea a fost efectuată la aparatul Nemio CV (Toshiba 2009).

Înainte de externare bolnavii au fost supuși unui test de mers de 6 minute (TM6M), efectuat în prima jumătate a zilei, în cadrul programului obișnuit de tratament. Testul a fost repetat la finele studiului (2 luni).

Pacienții au fost supravegheați timp de 2 luni. Au fost evaluate starea clinică a bolnavului, prezența acceselor de angor pectoral, a semnelor clinice de insuficiență cardiacă, clasa NYHA, modificarea parametrilor ecocardiografici, toleranța la efort.

Analiza statistică: pentru compararea valorilor medii a fost folosit „t-test”, iar pentru compararea proporțiilor - testul „chi” pătrat. Semnificația statistică a fost reprezentată de valori p < 0,05.

Rezultate

Vârsta medie, distribuția conform sexului și caracteristica clinică (factorii de risc, comorbidități cardiovasculare) a bolnavilor la includerea în studiu nu s-au deosebit semnificativ între grupuri și sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica clinică a bolnavilor la includere în studiu

	Grupul I n = 35	Grupul II n = 25	P
Bărbați	74,3	76	NS
Femei	25,7	24	
Vârsta medie, ani	63,6 ± 1,6	64,1 ± 1,4	NS
IMC	28,1 ± 3,8	27,8 ± 3,3	NS
Fumător	42,8	40	NS
Istoric medical:			
Hipertensiune arterială	62,7	68	NS
Angor pectoral	32,3	36	NS
Infarct miocardic	17,1	16	NS
Antecedente de insuficiență cardiacă	20	25	NS
Diabet zaharat	20	16	NS
Afectarea arterelor membr. inf	11,4	8	NS
Accident vascular cerebral	14,3	12	NS

Legendă: IMC – indicele masei corpului.

Proporția pacienților cu infarct miocardic, cu și fără unda Q, cât și distribuția după teritoriul localizării focarului, au fost asemănătoare în grupurile comparate. Nu au fost constatate

deosebiri importante în tabloul clinic la internare și după tratamentul administrat în spital (tab. 2). Totodată, la bolnavii din grupul I au fost urmărite mai rar, în comparație cu grupul martor, tahiaritmii ventriculare (2,85% vs 16% $p = 0,05$), extrasistolie ventriculară (17,1% vs 48% $p = 0,03$), fibrilație atrială (0% vs 12% $p = 0,02$). În lotul cu Mildronat pacienții au prezentat mai rar ischemie miocardică recurentă, accese anginoase după primele 48 de ore de la spitalizare; a fost observată tendința existenței unui număr mai mic de subiecți cu avansarea insuficienței cardiace în timpul spitalizării (tab. 2).

Tabelul 2

Caracteristica clinică a bolnavilor la internare și pe parcursul spitalizării

	Grupul I n = 35	Grupul II n = 25	P
FCC	73,2 ± 9,5	75,4 ± 10,6	NS
TAS	124,7 ± 11,5	126,2 ± 12,6	
TAD	77,2 ± 6,5	78,4 ± 7,3	NS
Ritmul cardiac: sinusal	91,5	92	
fibrilație atrială	8,5	8	NS
Killip clasa > II	17,1	20	NS
Infarct miocardic cu unda Q	60	68	
fără unda Q	40	32	NS
Localizare:			
- inferior	22,8	32	
- anterior	65,8	60	NS
- circular	11,4	8	
Tahiaritmii ventriculare	2,85	16	0,05
Bloc AV tranzitor/stabil	5,7/0	8/0	NS
Fibrilație atrială paroxistică	0	12	0,02
Recidiv de infarct miocardic	0	4	NS
Angină pectorală în spital	5,7	20	0,05
Avansarea IC	14,3	24	NS
IC NYHA clasa > 2 (la externare)	16,5	20	NS
Colesterol tot., mmol/l	5,4 ± 0,1	5,6 ± 0,1	NS
LDL-colesterol	3,4 ± 0,1	3,6 ± 0,1	NS
Trigliceride	1,8 ± 0,05	2,02 ± 0,1	NS
Tratamentul în spital:			
Aspirină	100	100	NS
Beta-blocant	97	100	NS
IECA	94,3	90	NS
Statină	100	100	NS
Deces în spital	8,6	12	NS

Legendă: AV – atrioventricular; FiA – fibrilație atrială; FCC – frecvența contracțiilor cardiace; IC - insuficiență cardiacă; TAS – tensiune arterială sistolică; TAD – tensiune arterială diastolică; TV – tahicardie ventriculară; VS – ventricul stâng.

Analiza evoluției în timp a segmentului ST-T a constatat o dinamică mai rapidă de revenire la linia isoelectrică la pacienții din grupul de studiu, în comparație cu lotul martor (6,8 ± 0,9 vs 10,2 ± 1,5 zile $p < 0,05$).

Parametrii ecocardiografici, la prima examinare, nu s-au deosebit statistic semnificativ la bolnavii din cele două grupuri de studiu, semnalând o lărgire a cavității ventriculului stâng în diastolă, fiind compromisă funcția sistolică cu o reducere moderată a fracției de ejecție, tulburări de cinetică regională, regurgitare mitrală. Rezultatele celor trei examene ecocardiografice, efectuate conform protocolului pe parcursul

studiului, au fost analizate în ansamblu. În ambele grupuri s-a constatat reducerea dimensiunii atriului stâng, al diametrului și volumului telediastolic VS, creșterea fracției de ejecție VS, reducerea gradului de regurgitare mitrală (tab. 3), dinamica parametrilor prezentând o diferență statistic semnificativă între grupuri în favoarea lotului cu Mildronat ($p < 0,05$).

Analiza modificărilor cineticii parietale regionale, pe parcursul supravegherii în cele două grupuri (I – de studiu și II – martor), a înregistrat reducerea numărului de segmente cu hipokinezie (cu 39% vs 19,4%) și akinezie (cu 10% vs 6%), pe lângă majorarea celor cu normokinezie (cu 40,1% vs 20,9%, respectiv). Cifra segmentelor cu diskinezie și akinezie nu s-a modificat în timp. Indexul de contractilitate parietală s-a micșorat în grupul de studiu de la 1,95 ± 0,09 la 1,75 ± 0,06 ($p < 0,01$) și în grupul martor - de la 1,96 ± 0,08 la 1,86 ± 0,04 ($p < 0,05$).

Tabelul 3

Dinamica parametrilor ecocardiografici în grupurile examinate

	Grupul I (n = 32)		Grupul II (n = 20)	
	Inițial	2 luni	Inițial	2 luni
AS mm	49,2 ± 1,2	47,1 ± 1,1	50,0 ± 1,3	48,7 ± 1,2
DTD VS mm	55,3 ± 1,3	52,5 ± 1,1*	54,8 ± 1,4	53,1 ± 1,09
VTD VS ml	171,4 ± 12,1	148,4 ± 11,7*	165 ± 11,1	155,1 ± 10,6
Fracția de ejecție VS, %	46,8 ± 1,4	51,5 ± 1,2**	47,3 ± 1,1	49,1 ± 1,2*
Regurgitare mitrală, %				
grad 0-I	10	20	10	15
grad II	65	65	60	65
grad >II	25	15	30	20

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

TM6M la externare din spital a constatat o capacitate de efort relativ mai înaltă la subiecții grupului de studiu, în comparație cu cei din grupul martor (275 ± 10,5 m vs 260 ± 14,3 m $p > 0,05$), diferența dintre rezultate atingând o semnificație statistică la 2 luni (358 ± 12,4 m vs 324 ± 11,2 m $p < 0,05$).

Rata de mortalitate intraspitalicească nu s-a deosebit în cele două grupuri (8,6% vs 12% $p > 0,05$). Toți bolnavii din grupul I, care au supraviețuit în spital și au fost externați, au rămas în viață către finele studiului (2 luni). În lotul martor, după externare din spital au decedat 2 persoane (una – subit și cealaltă – prin insuficiență cardiacă).

La vizita de control (2 luni) prezența acceselor de angor pectoral a fost constatată în proporție mai mare la bolnavii din grupul martor (40% vs 15,5% $p < 0,05$). Ultimii au relatat mai frecvent episoade de aritmie cardiacă (clinic sugestive pentru extrasistolie).

Discuții

În cadrul studiului realizat, reacții adverse la tratamentul cu Mildronat nu au fost urmărite, administrarea medicamentului a fost suportată bine de toți bolnavii. Analiza datelor clinice a constatat lipsa influenței medicamentului asupra valorilor tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace.

La bolnavii cu IMA, care pe lângă tratamentul de bază au administrat și Mildronat, au fost constatate mai puține tulburări de ritm în faza acută a bolii. Comparativ cu grupul

martor, la ei au fost semnificativ mai rar documentate aritmii ventriculare (tahicardie ventriculară, extrasistolie ventriculară) și au lipsit accesele de fibrilație atrială. Date similare privind efectul Mildronatului asupra aritmiilor la pacienții cu boală coronariană, cu insuficiență cardiacă cu sau fără diabet zaharat sunt raportate și de alți autori [6, 7, 8]. Efectele urmărite sunt expresia acțiunii de citoprotecție a Mildronatului, demonstrată și în experiment. Blocând transportul AGL neoxidați, această substanță medicamentoasă previne leziunea membranei cardiomiocitului, o stabilizează, reduce acumularea în celulă a unor produși metabolici toxici și contribuie la adaptarea funcționării acesteia în condiții de ischemie. În experiment a fost demonstrat că Mildronatul a micșorat de 5 ori conținutul carnitinei și acilcarnitinei, cunoscute pentru efectul nociv asupra membranei celulare [9, 10].

La pacienții grupului de studiu a fost observată o capacitate mai bună de efort în TM6M, în comparație cu cei din lotul martor, această diferență desemnându-se clar la examenul de la finele studiului. Datele literaturii de specialitate indică sporierea beneficiului recuperării fizice, asociate cu administrarea Mildronatului manifestată prin creșterea capacității de efort, îmbunătățirea stării generale și a calității vieții la pacienții cu infarct miocardic [11, 12].

Analiza datelor examenelor ecocardiografice consecutive a evidențiat o ameliorare a parametrelor în ambele grupuri, în perioada postinfarct, prezentată prin micșorarea dimensiunilor atriului stâng, diametrului și volumului telediastolic ale ventriculului stâng, creșterea fracției de ejeție, reducerea regurgitării mitrale. Totodată, modificarea în timp a indicilor evaluați a fost mai convingătoare și a atins o semnificație statistică în grupul bolnavilor, care au administrat Mildronat, efect relatat și de alți autori [8, 11, 13]. Îmbunătățirea funcției de contracție a ventriculului stâng a fost reflectată și de evoluția tabloului cineticii regionale parietale a VS în perioada de supraveghere, care a demonstrat creșterea ratei segmentelor normocinetice din contul celor hipocinetice. Ameliorarea stării funcționale a cordului se poate datora restabilirii funcționale a segmentelor viabile ale miocardului hibernant și reducerii proporției porțiunii ischemiate. Efectele observate s-ar putea datora implicării Mildronatului în metabolismul energetic al miocitelor în condiții de ischemie. Mecanismul de acțiune se realizează prin diminuarea sintezei carnitinei și a precursorului acesteia – gamma-buterobetaina, ceea ce duce la reducerea transportării prin membrana mitocondriilor a AGL și activează sistemul alternativ de generare a energiei – oxidarea glucozei, care utilizează mai econom oxigenul pentru sinteza ATP. În același timp se asigură transportarea ATP la componentele celulei și se realizează adaptarea metabolismu-

lui miocitului la funcționarea în condiții de ischemie. Acumularea gamma-buterobetainei ca urmare a blocării reversibile a gamma-buterobetainhidrolazei de către Mildronat stimulează sinteza oxidului nitric, ameliorarea funcției endoteliale, reducerea agregării plachetare, vasodilatația [3, 4].

Asocierea Mildronatului la tratamentul de bază al infarctului miocardic acut s-a realizat în lotul cercetat cu ameliorarea indicilor funcționali ai miocardului ventriculului stâng postinfarct, îmbunătățirea stării clinice și a capacității de efort a pacienților, ceea ce sugerează necesitatea unor studii asupra unor grupuri mai mari de bolnavi și cu o durată mai prelungită pentru a confirma beneficiile raportate.

Bibliografie

1. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. 2007;1161-1179.
2. Wang W, Lopaschuk G. Metabolic therapy for the treatment of ischemic heart disease: reality and expectations. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2007;5:1123-34.
3. Бобров ВА, Боброва ЕВ, Медведенко ОН, и др. Метаболическая терапия: целесообразно ли ее применение при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Мистецтво лікування*. 2011;79:72-76.
4. Дамброва М, Дайя Д, Лиєпинш Е, и др. Биохимические механизмы действия Милдроната при ишемии. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2003;126:3-6.
5. Infarctul miocardic acut. Protocol clinic național. Chișinău, 2009.
6. Кучеренко ОД, Рачинский ИД. Антиаритмические эффекты Милдроната у больных ИБС и сахарным диабетом 2-го типа. *Врач. Практика*. 2005;4:54-57.
7. Стаценко М, Беленкова С, Спорова О. Применение Милдроната в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Тер. Архив*. 2007;79:51-8.
8. Svanidze T, Gorgoshidze M, Tsintsadze I, et al. Effects of metabolic triad (25% polarizing solution, mildronat, preductal MR) in acute myocardial infarction. *Georgian Med News*. 2006;131:37-40.
9. Liepinsh E, Vilskersts R, Loca D, et al. Mildronate, an inhibitor of carnitine biosynthesis, induces an increase in gamma-butyrobetaine contents and cardioprotection in isolated rat hearts infarction. *J Cardiovasc Pharmacology*. 2006;48:314-9.
10. Vilskersts R, Liepinsh E, Kuka J, et al. Myocardial infarction size-limiting and antiarrhythmic effects of Mildronate in the rat heart. *Cardiovasc Drug Ther*. 2009;23:281-8.
11. Беленкова С, Старкова Г, Говоруха О, и др. Влияние Милдроната на морфофункциональные параметры сердца и качество жизни в комплексной терапии сердечной недостаточности у постинфарктных больных. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(4, приложение):35.
12. Зуева О, Шарова В, Зуев С, и др. Эффективность ранней физической реабилитации больных острым инфарктом миокарда на фоне миокардиальной цитопротекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(6, приложение):155.
13. Зуева О. Применение ингибитора карнитинзависимого окисления жирных кислот Милдроната в комплексном лечении больных острым инфарктом миокарда. *Фундаментальные исследования*. 2004;4:33-34.