

УДК 612.171.7

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИВАБРАДИНА НА СИСТОЛИЧЕСКУЮ И ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

<sup>1</sup>Кастанаян А.А., <sup>1</sup>Зубкова А.А., <sup>2</sup>Белицкий А.П., <sup>2</sup>Кузьмина М.Н., <sup>2</sup>Дятлова И.В.,  
<sup>2</sup>Шарвадзе В.В., <sup>2</sup>Саргсян А.А., <sup>1</sup>Демидова А.А.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,  
Ростов-на-Дону, e-mail: aad@aaanet.ru;

<sup>2</sup>МБУЗ «Городская больница № 20», Ростов-на-Дону

Статья посвящена изучению влияния If-ингибитор ивабрадина на систолическую и диастолическую функции левого желудочка (ЛЖ) сердца у 32 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза II–III функционального класса. Ивабрадин дополнительно назначали к длительной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антиагрегантами. Через 6 месяцев наблюдения у пациентов фракция выброса ЛЖ возросла на 14,1%. При этом продольная сократимость мышечных волокон ЛЖ также усиливалась. В результате терапии, основанной на ивабрадине, у пациентов отношение раннего диастолического наполнения ЛЖ кровью к позднему наполнению Е/А возросло на 9,3%, время изоволюметрического расслабления укорачивалось на 12,1%, что свидетельствовало о повышении эффективности диастолического расслабления миокарда ЛЖ. На фоне терапии ивабрадином у пациентов наблюдалось снижение конечно-диастолического давления в ЛЖ, что приводило к снижению трат кислорода на напряжение стенки. Установленные факты подтверждают возможность применения ивабрадина в комплексной терапии ХСН ишемического генеза.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ивабрадин, систолическая функция сердца, диастолическая функция сердца

## EVALUATION OF THE INFLUENCE OF IVABRADIN ON SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION THE LEFT VENTRICULAR IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ISCHEMIC GENESIS

<sup>1</sup>Kastanayan A.A., <sup>1</sup>Zubkova A.A., <sup>2</sup>Belickij A.P., <sup>2</sup>Kuz'mina M.N., <sup>2</sup>Dyatlova I.V.,  
<sup>2</sup>Sharvadze V.V., <sup>2</sup>Sargsjan A.A., <sup>1</sup>Demidova A.A.

<sup>1</sup>Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: aad@aaanet.ru;

<sup>2</sup>City Hospital № 20 of Rostov-on-Don, Rostov-on-Don

The article is devoted to the study of the influence of If- inhibitor ivabradin on systolic and diastolic function the left ventricular (LV) hearts in 32 patients with chronic heart failure (CHF) ischemic genesis II-III functional class. Ivabradin additionally assigned to long-term therapy treatment angiotensin-converting enzyme inhibitors and antiagregants. After 6 months of observation in patients with LV ejection fraction increased by 14,1%. At the same time, the longitudinal muscle fibers of LV contractility was also intensified. As a result of therapy based on the patients attitude ivabradin early diastolic filling of LV blood to the late filling of E/A rose by 9,3%, while isovolumetric relaxation declined at 12,1%, indicating improving diastolic myocardial relaxation LV. In the face of therapy ivabradin in patients of course has been declining-in of LV diastolic pressure that lead to a decrease in spending of oxygen on the tension side. The findings confirm the possibility of application of ivabradin in the treatment of chronic heart failure ischemic genesis.

**Keywords:** chronic heart failure, ischemic heart disease, ivabradin, systolic heart function, diastolic heart function

Тактика терапевтического воздействия у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза постоянно претерпевает изменения, что требует проведения исследований эффективности лекарственных веществ. В *рандомизированных контролируемых исследованиях INITIATIVE, BEAUTIFUL, SHIFT* показана возможность лечения больных ишемической болезнью сердца препаратом ивабрадин. Ивабрадин – препарат нового терапевтического класса, If-ингибитор селективного и специфического действия, реализующий свой эффект за счет ингибирования If-каналов клеток синусового

узла [1, 3]. Известны данные о выраженном антиишемическом эффекте ивабрадина при ИБС, а также о его положительном влиянии на систолическую дисфункцию и течение ХСН [8]. При этом оценка влияния ивабрадина на систолическую и диастолическую функции сердца на уровне всего левого желудочка и отдельных его сегментов не изучалась. Оценка свойств препарата в этом направлении является актуальной кардиологической задачей, поскольку раскроет его терапевтические возможности в отношении коррекции функций сердца при ХСН.

**Целью работы** явилось оценить у больных ХСН ишемического генеза возмож-

ности коррекции систолической и диастолической функции сердца ивабрадином в составе стандартной терапии.

### Материалы и методы исследования

В клиническое исследование было включено 32 пациента с ХСН II–III функционального класса (ФК) NYHA. Все больные ранее перенесли острый крупноочаговый инфаркт миокарда (ОИМ); повторный ОИМ наблюдался у 9 (28,1%) больных. При оценке степени тяжести ХСН у 23 (71,9%) больных выявлен II ФК, 9 (28,1%) – III ФК.

Критериями включения пациентов в исследование явились: клинические признаки ХСН II–III ФК по NYHA в течение 3 месяцев и более; ишемическая этиология ХСН, отсутствие противопоказаний к назначению ритмоурежающих препаратов сердца; частота сокращений сердца – 50 и более в мин., АД  $\geq 90/60$  мм рт. ст.; стабильное состояние пациентов. Критерии исключения составили: нестабильное клиническое состояние; гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости; клапанная патология сердца; сахарный диабет; сопутствующая соматическая патология с дыхательной либо почечной недостаточностью, инфекционные или онкологические коморбидные заболевания.

Среди больных было 20 (62,5%) мужчин и 12 (37,5%) женщин. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил  $60,2 \pm 9,9$  лет и варьировался от 32 до 82 лет.

При анализе причины развития ХСН у больных установлено, что в 84,4% ( $n = 27$ ) развитие сердечной недостаточности было связано с постинфарктным кардиосклерозом, в 15,6% ( $n = 5$ ) сочеталось с ИБС, стенокардией напряжения ФК II–IV. Диагноз ИБС устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза заболевания пациентов, ЭКГ в покое и при нагрузке, данных лабораторных исследований в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC), ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии.

Все больные имели признаки ХСН на протяжении последних 1,5–4,5 лет. Длительность ХСН чаще приходилась на период от 2 до 4 лет (59,4%) и составила в среднем  $3,2 \pm 0,7$  года.

Из сопутствующей патологии среди больных клинической группы отмечена артериальная гипертензия (87,5%), атеросклероз периферических артерий (65,6%), цереброваскулярные расстройства (53,1%). Практически у всех больных имела место наследственная отягощенность по ИБС.

До госпитализации в стационар терапия включала в 100% наблюдений ингибиторы АПФ и антиагреганты, в 53,1% ( $n = 17$ ) – липидоснижающие препараты, в 43,75% ( $n = 14$ ) – диуретики, в 21,9% ( $n = 7$ ) – нитраты, в 3,1% ( $n = 1$ ) – сердечные гликозиды. В 46,9% ( $n = 15$ ) пациенты принимали  $\beta$ -адреноблокаторы.

После первичного обследования больным клинической группы было дополнительно назначен If-ингибитор ивабрадин в дозе 5–15 мг/сутки в два приема ингибиторам АПФ и антиагрегантам, которые пациенты получали в течение длительного времени. Эффект лечения оценивали через 6 месяцев.

Все ультразвуковые исследования проводились на аппарате экспертного класса Sonos 7500 фирмы Philips в В- и М-режимах с использованием трансторакального секторального датчика 2,7–3,5 МГц, S3, матричного датчика S4. Оценку диастолической функции ЛЖ осуществляли у всех больных в режиме импульсного доплера из апикального доступа в позиции 4-камерного сердца. Допплеровское картирование движения тканей (DopplerTissueImaging – TDI) позволяло оценить функцию миокарда в продольном и радиальном направлении. У больных ИБС продольная систолическая функция миокарда изучалась по движению боковой части фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК). На спектральной доплерограмме ФК МК выделяли 3 скоростных компонента – один систолический (s) и два диастолических (e и a). На экскурсию движения ФК МК влияют анатомические особенности и функциональное состояние левого предсердия (ЛП). Для оценки соответствия скорости движения латерального края ФК МК в раннюю диастолу и объема ЛП рассчитывали отношение  $e/Slp$ [2]. Критерием диастолической дисфункции считали  $e < 8$  см/с. В норме максимальные ранняя и поздняя диастолические скорости соответствуют  $12 \pm 2,8$  см/с (e) и  $8,4 \pm 2,4$  см/с (a), а их отношение e/a в среднем равно  $1,4 \pm 0,4$ . ЭхоКГ критериями повышения давления заполнения ЛЖ в соответствии с рекомендациями ЕОК (2007) считали  $E/e > 15$  или  $8 < E/e < 15$  [5].

### Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов до лечения ко ПФК ХСН относились 23 (71,9%) больных, у 9 (28,1%) пациентов был III ФК. Через 6 мес. терапии только у 2 (6,25%) был установлен III ФК, у 20 (62,5%) пациентов наблюдали II ФК, а в 10 (31,25%) наблюдений у больных был I ФК ХСН. Таким образом, треть больных через 6 мес. терапии перешли в легкий I ФК.

На следующем этапе работы у больных клинической группы была проведена оценка систолической функции ЛЖ в динамике лечения.

У пациентов фракция выброса (ФВ) исходно варьировалась в диапазоне 41–50%, составив в среднем  $59,3 \pm 1,7\%$ . После лечения ФВ возросла на 14,1% ( $p = 0,04$ ) до среднего уровня  $54,9 \pm 1,5\%$  (табл. 1).

Таблица 1

Показатели систолической функции ЛЖ у больных клинической группы до и после лечения

| Показатель  | До лечения     | Через 6 месяцев лечения | D %  | p    |
|-------------|----------------|-------------------------|------|------|
| ФВ, %       | $48,1 \pm 1,7$ | $54,9 \pm 1,5$          | 14,1 | 0,02 |
| TDI:s, см/с | $11,0 \pm 0,4$ | $13,1 \pm 0,4$          | 19,1 | 0,04 |

Продольная сократимость мышечных волокон ЛЖ под влиянием терапии, основанной на ивабрадине, также как и глобальная сократимость ЛЖ, усиливалась. Систолическая скорость движения боковой части ФК МК возрастала с уровня  $11,0 \pm 0,4$  до  $13,1 \pm 0,4$  см/с на 19,1% ( $p = 0,04$ ). Таким образом, у больных ХСН ишемического генеза применение ивабрадина сопровождалось усилением глобальной сократимости ЛЖ и его продольной систолической функции. Благоприятное влияние I<sub>1</sub>-ингибитора ивабрадина на систолическую функцию ЛЖ можно объяснить его ритмоурежающим эффектом и соответствующим удлинением диастолы, что способствовало улучшению

баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, улучшению наполнения желудочков и повышению силы сокращения из-за предварительного удлинения мышечных волокон вследствие реализации механизма Франка–Старлинга.

Показатели трансмитрального диастолического кровотока у больных клинической группы до и после лечения представлены в табл. 2. В результате терапии, основанной на ивабрадине, у пациентов отношение E/A возросло на 9,3% ( $p = 0,05$ ), IVRT укорачивалось на 12,1% ( $p = 0,03$ ), что свидетельствовало о повышении эффективности диастолического расслабления миокарда ЛЖ.

Таблица 2

Показатели трансмитрального диастолического кровотока у больных до и после лечения

| Показатель | До лечения      | Через 6 месяцев лечения | D%    | p    |
|------------|-----------------|-------------------------|-------|------|
| E/A        | $0,71 \pm 0,0$  | $0,8 \pm 0,0$           | 12,7  | 0,05 |
| DT, мс     | $228,3 \pm 3,9$ | $219,4 \pm 5,5$         | -3,9  | 0,78 |
| IVRT, мс   | $102,5 \pm 3,5$ | $89,3 \pm 3,4$          | -12,9 | 0,03 |

При индивидуальном анализе параметров трансмитрального диастолического кровотока было установлено, что исходно у пациентов по частоте преобладал I тип диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ), связанный с замедлением релаксации миокарда ЛЖ (90,6%,  $n = 29$ ). Нормальная диастолическая функция ЛЖ наблюдалась в 9,4% ( $n = 3$ ). После лечения ивабрадином помимо достоверных изменений средних значений показателей трансмитрального диастолического кровотока наблюдалась тенденция к снижению ( $p = 0,28$ ) частоты выявления ДДЛЖ I типа – с 90,6% ( $n = 29$ ) до 81,3% ( $n = 26$ ) и увеличению ( $p = 0,28$ ) частоты выявления нормальной диастолической функции ЛЖ с 9,4% ( $n = 3$ ) до 18,7% ( $n = 6$ ).

Во время диастолы напряжение стенки желудочка определяется преимущественно уровнем преднагрузки и зависит от величины конечно-диастолического давления (КДД) крови в ЛЖ и его конечно-диастолического объема. При известных допущениях внутримикардальное напряжение,

которое развивает желудочек во время диастолы, может быть приравнено к внутрижелудочковому давлению, в частности, к КДД в желудочке. Чем больше диастолические размеры полости ЛЖ или выше КДД, тем больше напряжение стенки желудочка и выше потребность миокарда в кислороде. Значения соотношения E/e позволило судить о величине внутрижелудочкового диастолического давления.

Скоростные показатели движения латерального края ФК МК в диастолу у пациентов до и после лечения отражены в табл. 3. Исходно у больных повышение скорости движения миокарда в систолу предсердий (а) привело к незначительному снижению соотношения e/a менее 1. Соотношение e/Слп в среднем имело низкую величину  $0,67 \pm 0,02$ , что указывало на несоответствие скорости движения латерального края ФК МК в раннюю диастолу и объема ЛП. Исходно показатель E/e, косвенно отражающий диастолическое давление в ЛЖ, варьировался в нормальном диапазоне.

Таблица 3

Скоростные показатели движения латерального края ФК МК и площадь ЛП у больных до и после лечения

| Показатель           | До лечения     | Через 6 месяцев лечения | D%    | p       |
|----------------------|----------------|-------------------------|-------|---------|
| TDI:e, см/с          | $11,2 \pm 0,4$ | $14,8 \pm 0,4$          | 32,1  | < 0,001 |
| TDI:a, см/с          | $12,1 \pm 0,3$ | $13,0 \pm 0,4$          | 7,4   | 0,15    |
| TDI: e/a             | $0,96 \pm 0,1$ | $1,14 \pm 0,0$          | 18,8  | 0,05    |
| Слп, см <sup>2</sup> | $17,3 \pm 0,3$ | $14,2 \pm 0,4$          | -17,9 | < 0,001 |
| e/Слп                | $0,68 \pm 0,0$ | $1,05 \pm 0,0$          | 54,4  | < 0,001 |
| E/e                  | $5,9 \pm 0,1$  | $4,7 \pm 0,2$           | -20,3 | 0,0004  |

После лечения скорость раннего диастолического компонента движения латерального края ФК МК возросла на 32,1% ( $p < 0,001$ ), а площадь ЛП снижалась на 17,9% ( $p < 0,001$ ), что привело к нормализации соотношения  $e/S_{лп}$ , а значит, усилению адекватности скоростных показателей движения латерального края ФК МК величине объема ЛП. Соотношение  $E/e$  на фоне терапии ивабрадином снижалось на 20,3% (0,0004), что косвенно указывало на снижение давления крови в ЛЖ в диастолу.

Итак, у больных клинической группы после лечения происходило снижение КДД в ЛЖ, что приводило к снижению трат кислорода на напряжение стенки. Кроме того, улучшение показателей диастолической функции ЛЖ можно объяснить усилением коронарной перфузии миокарда ввиду удлинения диастолы при снижении ЧСС. Всестороннее изучение параметров диастолического расслабления ЛЖ показало эффективность ивабрадина в отношении снижения напряжения стенки ЛЖ в диастолу. Кроме того, было установлено благоприятное действие ивабрадина на сократительную способность миокарда ЛЖ в систолу.

Настоящая статья акцентирована на изучении продольной систолической и диастолической функций сердца путем тканевого доплеровского исследования у больных ХСН ишемического генеза под влиянием терапии, дополненной ивабрадином. Известно, что продольные волокна в субэндокардиальном слое более чувствительны к ишемии по сравнению с циркулярными волокнами при нормальном утолщении миокарда, а в ишемизированном миокарде доля продольных волокон возрастает [4]. В связи с этим ценным с научной точки зрения является получение информации о кинетике продольных мышечных волокон ЛЖ в систолу и диастолу в динамике лечения ивабрадином. Установленные благоприятные изменения продольной функции ЛЖ в систолу и диастолу являются еще одним аргументом в пользу назначения ивабрадина при ХСН.

K. Shan и соавт. в своих исследованиях показали, что систолические и ранние диастолические скорости от ФК МК у больных коронарной болезнью сердца и у практически здоровых лиц во время пробы с добутамином прямо зависят от структуры и кровобеспечения миокарда [10]. При применении ивабрадина у больных ХСН ишемического генеза пики «s» и «e» повышались, что являлось свидетельством антиишемической эффективности терапии, вероятно, за счет снижения потребностей в кислороде и зависимости миокарда от

циркуляторного обеспечения. Доказанным обстоятельством является, что систолический пик «s», регистрируемый от ФК МК на стороне боковой стенки ЛЖ, коррелирует с ФВ ЛЖ, оцениваемой во время вентрикулографии [4]. В связи с этим одним из факторов, способствующим повышению ФВ ЛЖ при лечении больных ивабрадином, являлось изменение продольной кинетики субэндокарда ЛЖ.

Патофизиологическое обоснование благоприятного действия ивабрадина на систолическую и диастолическую функции было получено P. Mulder и соавторами [9]. Замедление ЧСС с помощью ивабрадина в течение 90 дней сопровождалось в отличие от группы плацебо достоверным возрастанием инотропной и лизитропной функций ЛЖ у больных с постинфарктным кардиосклерозом за счет уменьшения содержания коллагена и увеличения плотности капилляров в миокарде [9]. Механизмы вышеуказанных благоприятных структурных изменений в миокарде под влиянием ивабрадина в настоящее время обсуждаются и требуют дальнейшего изучения. В работе Tavazzi L. с соавт. было показано, что реализация кардиопротективного эффекта ивабрадина в комплексной терапии больных ИБС обеспечивалась за счет увеличения деградации коллагена I типа и уменьшения коллагенолиза, предположительно, коллагена III типа, а также уменьшения миокардиального стресса [11]. Кроме того, в работе Fox K. было показано, что у леченных ивабрадином крыс в сердечной мышце отмечались меньшая плотность коллагена и увеличение плотности капилляров [7]. Сохраняющийся эффект в течение 3 дней после отмены препарата, по мнению авторов, свидетельствует о благоприятном эффекте ивабрадина на структуру миокарда левого желудочка и его микроциркуляторное обеспечение [7]. Кроме того, в настоящее время в экспериментальных работах было показано, что на фоне терапии ивабрадином снижается активность нейрогормонов, экспрессия рецепторов к ангиотензину II, выработка факторов роста, что приводит к уменьшению фиброза, количества коллагена [6, 12].

Исходно у всех больных ИБС была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с нарушением его активной релаксации. Терапия ивабрадином способствовала улучшению диастолической функции ЛЖ как по показателям активного расслабления (повышение  $E$ ,  $e$ , укорочение времени замедления раннего наполнения IVRT), так и по параметрам податливости ЛЖ (уменьшение максимальной скорости позднего наполнения  $A$  и увеличение отношения  $E/A$ ). Через

6 мес. лечения ивабрадином нормализация показателей диастолы сопровождалась уменьшением конечного-диастолического давления ЛЖ и площади ЛП.

Таким образом, улучшение сегментарной систолической и диастолической функций сердца, связанной с активным расслаблением и снижением КДД под влиянием ивабрадина, установленное в работе, можно объяснить следующими возможными причинами: снижение потребности в кислороде и зависимости миокарда от циркуляторного обеспечения; уменьшение фиброза, количества коллагена в миокарде, повышение податливости стенки ЛЖ; увеличение плотности капилляров в миокарде; уменьшение миокардиального стресса; сохранение способности мелких и средних сосудов к расширению; антиишемические свойства ивабрадина, сохранение способности коронарных артерий к дилатации; блокада If тока в измененных участках миокарда, ведущих к улучшению синхронизации распространения возбуждения и реполяризации по миокарду.

### Вывод

У больных ХСН ишемического генеза дополнительное назначение ивабрадина сопровождается улучшением показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка, что еще раз подтверждает возможность применения его в комплексной терапии ХСН ишемического генеза.

### Список литературы

1. Андреев Н., Галева З. Пульсурежающий и антиишемический эффекты ивабрадина // *Врач.* – 2011. – № 2. – С. 48–52.
2. Применение нового эхокардиографического морфофункционального диастолического индекса для разделения лиц с нормальным и псевдонормальным наполнением левого желудочка / В.И. Домбровский, Н.Ю. Неласов, А.С. Шишкина, Н.А. Короткий и др. // *Russian electronic journal of radiology.* – 2011. – Т.1. – № 2. – С. 19–23.
3. Лопатин Ю.М. Ингибитор If-каналов ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: время дебатов прошло, пора действовать // *Российский кардиологический журнал.* – 2012. – № 4. – С. 6–11.
4. Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. – М.: Реал Тайм, 2006. – 328 с.
5. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. – 5-е изд. – М.: Видар, 1999. – 496 с.
6. Borer J.S., Fox K., Jaillon P. Antianginal and antiischemic effects of ivabradin, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 817–823.
7. Fox K. Future perspectives of If inhibition in various cardiac conditions // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 7 (Suppl. H). – P. 33–36.

8. Jondeau G., Korewicki J., Vassitiaskas D. Effects of ivabradine in left ventricular systolic dysfunction and coronary artery disease (Abstract 2637) // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25 (Suppl.). – P. 491.

9. Mulder P., Barbier S., Chagraoui A. Long-term heart rate reducing induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1674–1679.

10. Shan K., Bick R.J., Poindexter B.J. Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans. A possible mechanism of depressed myocardial function // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2599–2607.

11. Tavazzi L., Mugelli A. Can If inhibition help in congestive heart failure? // *Dial. Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 11. – P. 30–35.

12. Vilaine J.P., Bidouard J.P., Lesage L. Anti-ischemic effects of ivabradin, a selective heart-rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs // *J. Cardiovascular. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 688–696.

### References

1. Andreichev N., Galeeva Z. *Vrach*, 2011, no. 2, pp. 48–52.
2. Dombrovskij V.I., Nelasov N.Ju., Shishkina A.S., Korotkijan N.A. idr. *Russian electronic journal of radiology*, 2011, vol.1, no. 2, pp. 19–23.
3. Lopatin Ju.M. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2012, no.4, pp. 6–11.
4. Tkachenko S.B., Beresten' N.F. [Tkaneevodooplerovskoe issledovaniemiokarda Tissue myocardial Doppler]. Moscow: Real Tajm, 2006. 328 p.
5. Fejgenbaum H. [Jehokardiografija Echocardiography]. Moscow: Vidar, 1999. 496 p.
6. Borer J.S., Fox K., Jaillon P. *Circulation*, 2003, Vol.107, pp. 817–823.
7. Fox K. *Eur.Heart. J.*, 2005, Vol. 7 (Suppl. H), pp. 33–36.
8. Jondeau G., Korewicki J., Vassitiaskas D. *Eur. Heart. J.*, 2004, vol. 25 (Suppl.), pp. 491.
9. Mulder P., Barbier S., Chagraoui A. *Circulation*, 2004, Vol. 109, pp. 1674–1679.
10. Shan K., Bick R.J., Poindexter B.J. *Circulation*, 2000, Vol.102, pp. 2599–2607.
11. Tavazzi L., Mugelli A. *Dial. Cardiovasc. Med.*, 2006, Vol. 11, pp. 30–35.
12. Vilaine J.P., Bidouard J.P., Lesage L. *J. Cardiovascular. Pharmacol.*, 2003, Vol. 42, pp. 688–696.

### Рецензенты:

Воробьев Б.И., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры внутренних болезней № 2, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Макляков Ю.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 11.04.2013.