

Piceto S., MD, Scrutinio D., MD, Bruzzi P., MD, et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) Trial // JACC. – 1995. – August. – Vol. 26. – № 2. – P. 380–7.

## Эффект приема L-карнитина при восстановлении левого желудочка после острого инфаркта миокарда

С. Илисето, д. м. н., Д. Скрутинио, д. м. н. П. Брузи, д. м. н., и др.

### Резюме

**Цели.** Данное исследование проводилось для определения влияния L-карнитина на расширение левого желудочка сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда передней локализации.

**Предпосылки.** Карнитин – это физиологически активное соединение, которое играет важную роль в выработке энергии в митохондриях миокарда. Показано, что его уровень в миокарде падает в случае ишемической болезни, при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности. Экспериментальные исследования показали, что в подобных случаях дополнительное назначение карнитина оказывает восстанавливающее действие.

**Методы.** Основной метод исследования – цифровая эхокардиография инфаркта миокарда. Исследование проводилось двойным слепым методом с плацебо-контролем и случайным разделением пациентов на подгруппы. В нем приняли участие 472 пациента. Исследуемые были поделены на 2 подгруппы, получавшие плацебо или L-карнитин в течение 24 часов после появления боли в груди. Плацебо или L-карнитин вводили в дозе 9 г в сутки внутривенно первые 5 дней, а затем перорально в дозировке 6 г в сутки в течение 12 месяцев. Объем левого желудочка и объем выброса измерялись у пациентов при выписке из больницы, а также через 3, 6 и 12 месяцев после инфаркта миокарда.

**Результаты.** Проводилось сравнение относительного увеличения объема левого желудочка сердца в обеих группах пациентов. При этом процент случаев увеличения конечных систолического и диастолического объемов в группе пациентов, принимавших L-карнитин, оказался существенно ниже. Достоверных изменений фракции выброса не было показано ни для одной из групп. Кроме того, можно отметить, что процент смертности и развития сердечной недостаточности составил 14 (6 %) для группы принимавших L-карнитин и 23 (9,6 %) для группы принимавших плацебо ( $p = NS$ ). Процент случаев развития ишемической болезни сердца в обеих группах был одинаков.

**Выводы.** Увеличение объема левого желудочка в течение первого года после острого инфаркта миокарда компенсируется приемом L-карнитина в этот период.

Острый инфаркт миокарда часто приводит к частичной дисфункции левого желудочка сердца, и вследствие этого вызывает прогрессирующее увеличение его объема (аневризма левого желудочка) [1]. Расширение левого желудочка объясняется не только возможным распространением пораженной зоны [2], но и адаптивным удлинением здоровой зоны миокарда [3]. Расширение левого желудочка после острого инфаркта миокарда можно рассматривать как ответ на локальную дисфункцию, нацеленный на восстановление нормального объема выброса. Показатели расширения левого желудочка после острого инфаркта миокарда, а в частности конечный систолический объем, являются наиболее ценными прогностическими индикаторами клинического исхода. Пациенты,

желудочек которых расширен больше, более предрасположены к сердечной недостаточности и смертельному исходу [4]. Кроме того, показано, что ограничение увеличения объема левого желудочка после острого инфаркта миокарда может оказывать существенное клиническое улучшение [5]. Именно поэтому большинство усилий было направлено на изобретение и разработку терапий по ограничению увеличения объема левого желудочка сердца после острого инфаркта миокарда. Исследования показали, что увеличение объема левого желудочка зависит от:

1) собственного размера пораженного участка (наиболее важный показатель), и при своевременной реперфузии пациентов он существенно меньше [6];

2) от степени перегрузки левого желудочка: при уменьшении степени перегрузки при помощи ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента можно избежать прогрессирующего увеличения объема левого желудочка [7–9].

Карнитин – это физиологически активное соединение, играющее важную роль в процессе выработки энергии в митохондриях миокарда. Он уменьшает накопление длинноцепочечных жирных кислот, снижая, таким образом, их вредное влияние [10, 11]. Клинические исследования показали, что уровень карнитина быстро падает при ишемии [12, 13], инфаркте

[14, 15] или при сердечной недостаточности [16, 17]. В целом показано, что дополнительный прием карнитина восстанавливает его необходимый уровень, оказывая благотворное влияние на функцию миокарда [18–22]. Учитывая данные факты, мы предположили, что своевременное назначение карнитина после острого инфаркта миокарда компенсирует развитие аневризмы левого желудочка. Для проверки этой гипотезы мы провели мультицентровое исследование двойным слепым методом с контролем плацебо и случайным подбором групп.

## Методы

В данном исследовании участвовали отделения интенсивной терапии 36 кардиологических центров в Италии. В исследовании приняли участие пациенты моложе 80 лет с диагнозом «острый инфаркт миокарда», при условии, что:

- 1) у пациента был инфаркт;
- 2) пациент был доставлен в отделение интенсивной терапии не позднее чем через 24 часа после того, как почувствовал боль в груди;
- 3) эхокардиограмма левого желудочка была детальной и ясной, имеющей четкие очертания по меньшей мере на 85 %;

4) прием карнитина мог быть начат не позднее чем через 24 часа после начала боли в груди.

Инфаркт диагностировали стандартным методом. Критерии исключения:

- 1) порок сердца или кардиомиопатия, диагностированный ранее у пациента инфаркт миокарда;
- 2) отсутствие синусового ритма;
- 3) блокада пучка Гиса;
- 4) заболевания или другие обстоятельства;
- 5) участие в других исследованиях.

## Методика эксперимента

Плацебо и L-карнитин назначали в дозировке 9 г в сутки в течение 5 дней внутривенно, а затем – по 6 г в сутки (по 2 г 3 раза в день) последующие 12 месяцев. Карнитин и плацебо были адаптированы для приема. Препаратов с прямым эффектом на метаболизм сердца не применялось. Ввиду того что исследование было начато в ноябре 1991 года и еще не были известны результаты испытания

по применению ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента [7], они применялись лишь для 8 % пациентов. Однако 78 % пациентов получали тромболитические препараты. Исследование было одобрено независимой этической комиссией, все пациенты были информированы о его проведении и дали согласие.

## Методика оценки

Главным объектом исследования был объем левого желудочка через 12 месяцев после инфаркта. Измерение производилось при помощи двумерной эхокардиографии. Результат представлялся как процент увеличения объема.

Все данные эхокардиографических измерений оцифровывались и посылались на обработку в центральную лабораторию. Передача данных в центральную лабораторию

в режиме реального времени осуществлялась по сети, параметры которой описывались ранее (23). Цифровое программное обеспечение, переводящее видеоизображение в цифровой ряд было установлено во всех 36 медицинских центрах.

Данные переводились на центральный компьютер с высокоскоростным модемом и отдельной телефонной линией. Затем в

лаборатории изображения исследовались и обсчитывались.

## Статистический анализ

### *Первичный анализ.*

Первоочередной задачей было сравнение объемов левого желудочка сердца, а также конечных систолических и диастолических объемов в обеих подгруппах после 12 месяцев исследования. Данные о пациентах, умерших в период исследования, не учитывались. Изменения нормировались и подвергались ковариационному анализу. Ранее было многократно показано, что нормированное

### *Вторичный анализ.*

Изменения, нормированные по базовым значениям, в обеих исследуемых подгруппах после выписки из госпиталя, а также 3 и 6 месяцами позднее также подвергались ковариационному анализу. Ввиду продолжительности анализа, а также из-за смертей и отзывов пациентов анализировались

### *Размер выборки.*

Исследование было спланировано таким образом, чтобы достоверно определить 5-процентную разницу объема левого желудочка в 12-месячном исследовании с 80-процентной вероятностью и  $p < 0,05$ . Ввиду того, что ранее было показано,

### *Воспроизводимость.*

Для оценки воспроизводимости эхокардиографического измерения конечных систолического и диастолического объемов 30 случайно отобранных кардиограмм были обсчитаны 3 раза одним и тем же кардиологом, который проводил все измерения в рамках данного исследования. Затем эти измерения были перепроверены. Отклонения трехкратного измерения были рассчитаны для каждого

отклонение является подходящим инструментом для уменьшения случайных отклонений. Величину базовой линии не удалось определить для 35 пациентов ввиду проблем с эхокардиографическими измерениями или с перекодированием данных. Метод вычисления значения базовой линии был описан ранее [25, 26].

различные выборки пациентов. Сравнение процентных изменений объема левого желудочка между различными группами пациентов производилось t-методом Стьюдента для непарных данных. Все значения были отобраны с условием, что  $p < 0,05$ .

что стандартный объем выброса левого желудочка может колебаться в пределах 15 %, было необходимо, чтобы в исследовании приняли участие минимум 280 пациентов. Их количество было увеличено до 400 с целью повышения достоверности эксперимента.

исследуемого. Исходя из этих данных, были рассчитаны средняя и стандартная погрешности для 30 человек. Средние конечные объемы систолы и диастолы составили  $45,28 \pm 2,047$  и  $88,29 \pm 2,336$  мл соответственно. Программное обеспечение, использованное в данном исследовании, было описано ранее [25, 27].

## Результаты

В исследовании приняли участие 472 пациента, 239 – получали плацебо, 233 – L-карнитин. Прием был начат в течение 12,7–7,17 часа после появления боли в груди. Из данных 472 пациентов данные 348 были использованы для анализа, т. к. их кардиограммы были признаны годными для анализа. Причины отсева 128 пациентов: 48 умерли, 45 отказались, 35 имели неадекватно обработанные кардиограммы. Базовая линия и другие

эхокардиографические показатели указаны в таблице 1. Эхокардиография была проведена через  $11,6 \pm 6,93$  часа после начала боли в груди. Число пациентов, данные которых были использованы при окончательном анализе, сравнимо с общим числом пациентов, принимавших участие в исследовании (348 и 472 соответственно). Список препаратов, предписанных при выписке, указан в таблице 2.

## Результаты эхокардиограммы

Усредненные значения изменений конечных систолического и диастолического объемов и объема выброса для обеих групп пациентов указаны в таблице 3. Измерения проводились при выписке, а также через 3, 6 и 12 месяцев.

В группе пациентов, принимавших L-карнитин, конечные систолический и диастолический объемы были значительно меньше по прошествии 3, 6 и 12 месяцев после выписки из госпиталя и при этом на момент выписки были незначительно меньше. Объем

выброса левого желудочка в обеих группах существенно не различался. В группе пациентов, принимавших L-карнитин, увеличение левого желудочка, о чем можно судить по увеличению конечных систолического и диастолического объемов через 3, 6 и 12 месяцев после выписки, было менее выражено, чем в группе, принимавшей плацебо (табл. 3, рис. 1). Объем фракции выброса в обеих группах изменился одинаково (табл. 4).

## Клинические результаты

Клинические данные обеих групп пациентов за весь период исследования показаны в таблице 5. Данные нельзя считать статистически достоверными, однако в группе принимавших карнитин число смертей было

ниже. Число пациентов со случаями ишемии в обеих группах было одинаково.

В ходе исследования ни у одного из пациентов не было отмечено случая ухудшения самочувствия ввиду приема препарата.

## Обсуждение

Предотвращение аневризмы левого желудочка после инфаркта миокарда – первоочередная задача врачей. Как показал ряд исследований, для этого эффективно применение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента [28–34]. Различия в эффективности лечения, как показали различные исследования, зависят от того, как скоро началось лечение (в течение часов, дней или только после госпитализации), от природы ингибитора, дозы, а также сопутствующей терапии. Однако применение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента в ряде случаев было прекращено ввиду побочных эффектов, таких как снижение давления, кашель, понос и общее ухудшение самочувствия, что существенно ограничивает их клиническое применение. Данное исследование показало, что своевременное назначение L-карнитина эффективно при профилактике аневризмы левого желудочка после острого инфаркта миокарда. Пациенты группы, принимавшей карнитин, имели существенно более низкие конечные систолический и диастолический объемы по прошествии 3, 6 и 12 месяцев после выписки из госпиталя, по сравнению с пациентами группы, получавшей плацебо.

Кроме того, 8 % пациентов получали ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, при этом полученные результаты были аналогичны опубликованным и обсуждавшимся ранее [5, 30, 34, 35]. Предотвращение аневризмы левого желудочка после инфаркта миокарда может объясняться ролью карнитина в метаболизме и его последующим функциональным воздействием. Карнитин является важным фактором, участвующим в выработке энергии в миокарде, он отвечает за перенос и метаболизм жирных кислот – первоочередной субстрат для получения энергии. Он переносит жирные кислоты из цитозоля в митохондрии, где происходит  $\beta$ -окисление, кроме того, он убирает вредные метаболиты. Недостаток карнитина проявляется при острой ишемии [12–15] и хронической сердечной недостаточности [16], однако нельзя сказать, является ли он их причиной или следствием. Клинические и экспериментальные данные показывают, что в случае его дефицита дополнительное назначение L-карнитина существенно улучшает состояние сердечно-сосудистой системы [18, 19] и предупреждает ишемию [20–22].

Также были опубликованы экспериментальные данные исследования на крысах с передним

острым инфарктом миокарда [36]. Прием производных карнитина значительно снизил уровень увеличения левого желудочка (117 % в контрольной группе по сравнению с 36 % в группе, получавшей пропионилкарнитин). Аналогичные результаты были получены в работе с крысами, получавшими эналаприл. Это может объясняться тем, что клетки, окружающие некротизированную зону, в этом случае остаются живыми, хотя и не

функциональными. На экспериментальной модели было показано [37], что карнитин снимает механическую дисфункцию в случаях ишемии и реперфузии. Восстановительное действие карнитина на миокард после инфаркта может иметь клиническое значение, т. к. пациенты, у которых некротизированную область окружают живые клетки, менее подвержены риску аневризмы левого желудочка [38].

## Методологические рассуждения

Существенной деталью данного исследования является тот факт, что уровень карнитина в моче и крови не повышался. Как бы то ни было, другие клинические исследования [12–17] показали, что при различных патологиях уровень карнитина в тканях падал, т. к. он выводился с мочой. Причем это происходило довольно быстро [12]. Снижение уровня карнитина в коронарных сосудах при ишемии было показано в работах Bartels [39].

По образцу предыдущих работ для конечного анализа были взяты клинические данные лишь тех пациентов, у которых были полные и корректные данные эхокардиографии. Отдельно необходимо отметить, что исследование и лечение было начато в очень короткий срок после инфаркта ( $11,6 \pm 6,9$  часов).

В данном исследовании были взяты данные лишь тех пациентов, чьи кардиограммы были четкими и детальными. Более того, все данные кардиографии оцифровывались и обрабатывались одним и тем же сотрудником. В данном исследовании были рассмотрены лишь пациенты с передним острым инфарктом миокарда, и не факт, что эти данные можно экстраполировать на другие типы инфарктов. Ввиду того что в

исследовании изучалась эффективность раннего применения карнитиновой терапии, то возможно, что еще более раннее ее применение будет иметь позитивный эффект при предупреждении ишемии [37]. И, возможно, что минимизация задержки при назначении и применении карнитиновой терапии в комплексе с реперфузионной позволит сократить ишемическое повреждение и его последующее негативное влияние.

Несмотря на то что результат не был запланированным, данное исследование показало, что в группе пациентов, принимавших карнитин, смертность была ниже (14 против 24 случаев контрольной группы). Стоит отметить, что между группами не наблюдалось различий в частоте появления ишемии.

Возможно, в дальнейшем лечебный эффект карнитина на миокард после острого инфаркта будет исследован более детально и с большими выборками с последующим заключением о вкладе метаболических терапий при лечении острого инфаркта миокарда.

## Заключение

Прием карнитина оказывает значительное восстанавливающее действие на функцию и структуру левого желудочка в течение первого года после переднего острого инфаркта миокарда. Восстановительное действие выражается в том, что объем левого желудочка не увеличивается значительно. Данный положительный эффект обнаруживается уже через 3 месяца. Это очень важно, так как, по ранее опубликованным данным [5], увеличение объема левого желудочка – яркий прогностический показатель будущих

негативных последствий инфаркта. Однако возможное клиническое применение данного природного вещества [40] при лечении последствий инфаркта миокарда должно пройти детальные клинические испытания. На данный момент предполагается, что возможный механизм действия карнитина заключается в оптимизации клеточного окислительного метаболизма и восстановлении нормального уровня карнитина в кардиомиоцитах.

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование (n = 472) в том числе тех, для кого были получены эхокардиограммы (n = 348)

Показатели	Все пациенты		Пациенты с обработанными данными эхокардиограмм	
	Карнитин n = 233	Плацебо n = 239	Карнитин n = 176	Плацебо n = 172
<b>Возраст (лет)</b>	60 ± 11	58 ± 12	58 ± 11	56 ± 12
<b>Пол (м/ж)</b>	195/38	204/35	150/26	151/21
<b>История болезни</b>				
Повышенный холестерин	59 (25 %)	70 (29 %)	50 (28 %)	49 (28 %)
Гипертония	97 (42 %)	88 (37 %)	71 (40 %)	57 (33 %)
Курящие	108 (46 %)	124 (52 %)	84 (48 %)	98 (57 %)
Имели аортокоронарное шунтирование или ангиопластику	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)	–	3 (1,7 %)
ЧСС	81 ± 19	81 ± 16	80 ± 17	80 ± 15
Систолическое давление	139 ± 25	136 ± 23	139 ± 24	136 ± 23
Диастолическое давление	87 ± 14	89 ± 13	87 ± 14	54 ± 14
<b>Тип недостаточности</b>				
1	177 (76 %)	182 (76 %)	145 (82 %)	140 (81 %)
2	51 (22 %)	54 (23 %)	29 (17 %)	32 (19 %)
3	5 (2 %)	2 (0,8 %)	2 (1 %)	–
4	–	1 (0,2 %)	–	–
Пик СК (У/литр)	1,948 ± 1,962	1,972 ± 1,816	1,944 ± 1,581	2,120 ± 1,883
Пик СК-МВ	246 ± 310	229 ± 225	244 ± 312	265 ± 234
Тромболиз	185 (79 %)	185 (77 %)	141 (80 %)	138 (80 %)
≤ 3 часа	119 (51 %)	125 (52 %)	89 (51 %)	98 (57 %)
> 3 часов	66 (28 %)	60 (25 %)	52 (29 %)	40 (23 %)
Q пик	160 (69 %)	164 (69 %)	127 (72 %)	123 (71 %)
Время ЭКГ (мин)	737 ± 424	651 ± 405	750 ± 431	660 ± 415
EDV(мл)	87 ± 24	85 ± 23	87 ± 24	85 ± 23
ESV (мл)	46 ± 15	45 ± 16	45 ± 16	44 ± 16
EF (%)	48 ± 7	48 ± 7	49 ± 6	49 ± 7

Все данные – среднее ± стандартное отклонение, СК – креатинкиназа, ESV – конечный систолический объем, EDV – конечный диастолический объем, EF – объем фракции выброса.

Таблица 2. Сопутствующая терапия

Препараты	Карнитин, число (%) пациентов	Плацебо, число (%) пациентов
Наперстянка	24 (10,3)	23 (9,6)
Диуретики	40 (17,2)	44 (18,4)
Противотромбозные препараты	163 (70)	167 (69,9)
Антикоагулянты	65 (27,9)	63 (26,4)
АСЕ-ингибиторы	16 (6,9)	20 (8,4)
β-блокаторы	75 (32,2)	91 (38,1)
Нитраты	137 (58,8)	142 (59,4)
Антагонисты кальция	59 (25,3)	56 (23,4)
Противоаритмические препараты	19 (8,2)	11 (4,6)

Таблица 3. Сравнение данных двумерной эхокардиографии при выписке и в течение 12-месячного периода обследования

Данные	Карнитин- группа	Плацебо- группа	Нормированная разница	Стандартное отклонение	P
При выписке	n=202	n=206			

EDV	90,9±2,33	91,7±2,03	-2,54*	1,790	0,15
ESV	47,8±1,16	48,8±1,53	-2,02*	1,334	0,13
EF	48,1±0,47	48,1±0,52	+0,11	0,548	0,83
<b>На 3-й месяц исследования</b>	n=185	n=179			
EDV	92,3±1,67	97,2±2,03	-5,35	2,299	0,02
ESV	47,8±1,18	52,3±1,56	-4,85	1,716	0,007
EF	48,9±0,49	47,4±0,56	+1,42	0,676	0,03
<b>На 6-й месяц исследования</b>	n=175	n=176			
EDV	95,5±1,97	99,1±2,14	-5,01	2,316	0,03
ESV	49,8±0,51	53,3±1,53	-4,29	1,613	0,008
EF	48,4±0,50	47,3±0,55	+1,19	0,692	0,08
<b>На 12-й месяц исследования</b>	n=176	n=172			
EDV	99,3±2,06	105,4±2,37	-7,23	2,849	0,01
ESV	55,0±1,63	58,9±1,75	-4,49	2,179	0,03
EF	45,8±0,57	45,2±0,52	+0,52	0,720	0,46

\*отмечено достоверное негативное воздействие приема препарата на конечное значение параметра ( $p < 0,05$ )

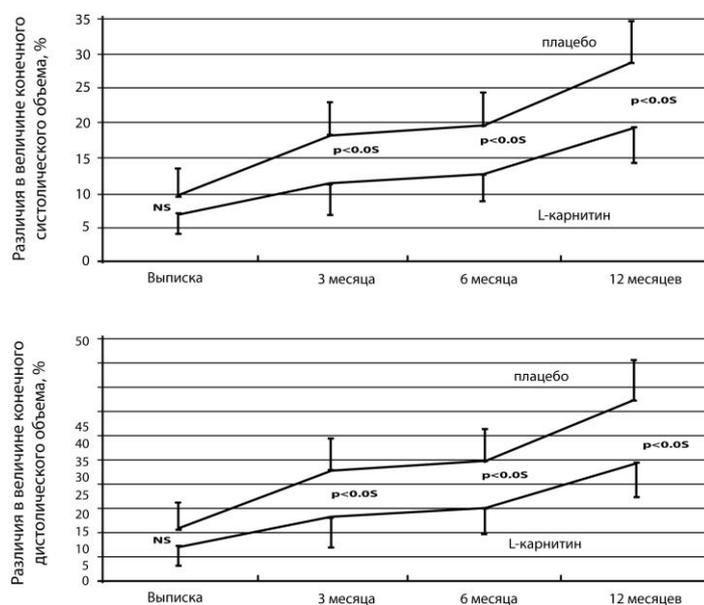


Рис. 1. Различия (%) конечного систолического и диастолического объемов у обеих групп пациентов при выписке, на 3, 6 и 12-й месяцы (доверительный интервал 95 %) относительно базовых значений (в начале госпитализации)

Таблица 4. Различия (%) конечного систолического и диастолического объемов у обеих групп пациентов при выписке, на 3, 6 и 12-й месяцы относительно базовых значений (в начале госпитализации)

	<b>Карнитин-группа</b>	<b>Плацебо-группа</b>	<b>P</b>
<b>Выписка</b>	n = 202	n = 206	
EDV	6,9 ± 1,4	9,6 ± 1,7	0,21
ESV	7,7 ± 1,7	11,0 ± 0,8	0,21
EF	0,6 ± 0,9	0,4 ± 1,0	0,86
<b>На 3-й месяц исследования</b>	n = 185	n = 179	

EDV	11 ± 2,2	18,0 ± 2,5	0,04
ESV	12,6 ± 3,1	22,5 ± 3,2	0,02
EF	2,1 ± 1,2	-0,7 ± 1,2	0,09
<b>На 6-й месяц исследования</b>	n = 175	n = 176	
EDV	12,7 ± 2,1	19,5 ± 2,3	0,02
ESV	15,1 ± 2,8	22,5 ± 3,2	0,01
EF	1,01 ± 1,2	-1,9 ± 1,2	0,09
<b>На 12-й месяц исследования</b>	n = 176	n = 172	
EDV	19,1 ± 2,7	28,5 ± 3,1	0,02
ESV	29,0 ± 3,9	39,9 ± 4,2	0,05
EF	-5,0 ± 1,2	-5,6 ± 1,2	0,70

Таблица 5. Клинические события во время исследования

	<b>Л-Карнитин</b> [количество (% пациентов)]	<b>Плацебо</b> [количество (% пациентов)]
<b>В госпитале</b>		
Смерть	11 (4,7 %)	14 (5,9 %)
Сердечная недостаточность	42 (18 %)	38 (15,1 %)
Отек легких	11 (4,7 %)	11 (4,6 %)
Шок	5 (2,1 %)	7 (2,9 %)
Ранняя постинфарктная стенокардия	26 (11,1 %)	23 (9,6 %)
Повторный инфаркт	6 (2,6 %)	5 (2,1 %)
Все вышеперечисленное	72 (30,9 %)	70 (29,3 %)
<b>В последующий период</b>		
Смерть	10 (4,3 %)	13 (5,4 %)
Сердечная недостаточность	4 (1,7 %)	10 (4,2 %)
Нестабильная стенокардия	21 (9 %)	21 (8,8 %)
Повторный инфаркт	5 (2,1 %)	5 (2,1 %)
Аортокоронарное шунтирование	33 (14,2 %)	31 (13 %)
Коронарная ангиопластика	23 (9,9 %)	24 (10 %)
Все вышеперечисленное	70 (30 %)	71 (29,7 %)

## Приложение

### Научная комиссия:

Antonino Brusea, *Torino*; Salvatore Caponnetto, *Genova*;

Angelo Cherchi, *Cagliari*; Massimo Chiariello, *Napoli*;

Armando Dagianti, Filippo Milazzotto, *Roma*;

Sergio DaUa Volta, *Padova*;

Giorgio Feruglio, *Udine*; Maurizio Guazzi, Antonio Lotto, *Milano*;

Bruno Magnani, *Bologna*; Giorgio Mattioli, *Moclena*;

Mario Mariani, *Pisa*; Eligio Piccolo, *Mestre*;

Paolo Rizzon, *Bari*; Paolo Rossi, *Novara*;

Odoardo Visioli, *Brescia*.

### Центральная комиссия:

Sabino Ilceto, Vito Marangelli, Giuseppe

Santoro, Gaetano D'Ambrosio, *Bari*.

### Комиссия по этике:

Antonio Iandolo, Giuseppe Brindicci, Nicola Simonetti,

Emanuele Scardicchio, Francesca Avolio, *Bari*.

### Медицинские центры, принимавшие участие в исследовании:

Francesco Girardi, Giuliano Ciociola, *Acquaviva*;

Luigi Colonna, Carlo D'Agostino, Francesco Bovenzi,

Paolo Rizzon, Vito Marangelli, *Bari*;

Bruno Magnani, Marinella Ferlito, Paolo Ortolanai,

*Bologna*;

Odoardo Visioli, Mario Gargano, Giovanni La Canna, *Brescia*;

Angelo Chercni, Luigi Meloni, Federico Balatta,

*Cagliari*; Salvatore Mangiameli, Giaeomo Chiaranda,

Angela Lazzaro, *Catania*;

Aleardo Maresta, Flaviano Jacopi, *Faenza*;  
Aldo Ieri, Marco Sansoni, *Fucecchio*;  
Salvatore Caponnetto, Giovanni Gnecco, *Genova*;  
Pasquale Marsili Claudio Corridoni, *L'Aquila*; Francesco  
Bacca, Francesco Spirito, *Lecce*;  
Mario Sanguinetti, Roberto Mantovani, *Lugo*;  
Luciano Tantalò, Giancarlo Calculli, *Matera*;  
Eligio Piccolo, Bruno De Piccoli, Fausto Rigo, *Mestre*;  
Antonio Lotto, Filippo Nador, Scrgio Chierchia,  
Giuseppe Pizzetti, *Milano*;  
Giorgio Manioli, Anna Vittoria Mattioli, *Modena*;  
Massimo Chiarillo, Gabriele Conforti, Franco Rengo,  
Dario Leosco, Salvatore Sederino, *Napoli*;  
Paolo Rossi, Gianni Sarasso, *Novara*;  
Carmelo Cernigliaro, Sergio DaUa Volta, Roldano  
Scognamiglio, Nicoletta Frigato, *Padova*;  
Angelo Rained, Luigi Messina, Marcello Traina,  
*Palermo*;

Giuseppe Botti, Antonello Zoni, Walter Serra, Mario De  
Blasi, *Parma*;  
Luigi Corea, Ketty Savino, *Perugia*;  
Mario Mariani, Caterina Palagi, Giovanna Mengozzi,  
*Pisa*; Domenico Zanunini, Hero Alberto Vi ~ntin,  
*Pordenone*;  
Enrico Adornato, Pasquale Monea, *Reggio Calabria*;  
Armando Dagianti, Lueiano Agati, Filippo Milazzotto,  
Salvatore Fabio Vajola, Enrico Natale, *Roma*;  
Paolo Giani, Vittorio Giudici, *Seriate*;  
Antonio Brusca, Serena Bergerone, Giorgio Golzio, *Totino*;  
Francesco Fuflanello, Roberto Accardi, *Trento*;  
Franco Leo, Antonio Galati, GianCarlo Piccinni,  
*Tdcase*;  
Giorgio Feruglio, Rosanna Ciani, *Udine*;  
Mario Vincenzi, Maurizio Sartori, *Hcenza*.

## Литература

1. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81:1161–72.
2. Hutchins G.M., Bulkley B.H. Infarct expansion versus extension. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1127–32.
3. Pfeffer M.A., Pfeffer J.M. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation* 1987; 75 Suppl IV: IV-93–97.
4. White H.D., Norris R.M., Brown M.A., Brandt P.W.T., Whitlock R.M.L., Wild C.I. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44–51.
5. St John Hutton M., Pfeffer M.A., Plappert T., Rouleau J.-L., Moye L.A., Dagenais G.R., Lamas G.A. et al., for the SAVE Investigators. Quantitative two-dimensional echocardiography measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994; 89: 68–75.
6. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; 79: 441–4.
7. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., Basta L., Brown E.I., Cuddy T.E. et al., for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
8. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 115–22.
9. AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–8.
10. Opie L.H. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979; 97: 375–88.
11. Rebouche C.J., Engel A.G. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 533–40.
12. Shag A.L., Thomsen J.H., Fols J.D., Bitter N., Klein M.I., Koke J.R., Huth P.J. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during ischaemia and anoxia. *Arch Biochem Biophys* 1978; 187: 25.
13. Suzuki Y., Kawikawa T., Kobayashi A. et al. Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. *Jpn Circ J* 1981;45:687–94.
14. Spagnoli L.G., Corsi M., Villaschi S. et al. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. *Lancet* 1982; i: 1419–20.
15. Rizzon P., Biaseo G., Boscia F., Rizzo U., Minafra F., Bortone A., Siliprandi N., Procopio A., Bagiella E., Corsi M. High doses of t-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur Hear J* 1989; 10: 502–8.
16. Suzuki Y., Masumura Y., Kobayashi A. et al. Myocardial carnitine deficiency in chronic heart failure. *Lancet* 1982; 1: 116.
17. Regitz V., Shug A.L., Fleck E. Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Am J Cardiol* 1990; 65: 755–60.
18. Ferrari R., Cocchini F., Di Lisa F. et al. The effect of L-carnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease. *Olin Trials J* 1984; 21: 40–58.
19. Fujiwara M., Nakano T., Tamoto S., Yamada Y., Fukai M., Ashida H., Shimada T., Ishikara T., Sehi I. Effect of L-carnitine in patients with ischemic heart disease. *J Cardiol* 1991;21:493–504.
20. Kawikawa T., Suzuki Y., Kobayashi A., Hayashi H. et al. Effect of L-carnitine on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *Jpn Heart J* 1984; 25: 587–97.
21. Kobayashi A., Masamura Y., Yamazaki N. L-Carnitine treatment for chronic heart failure--experimental and clinical study. *Jpn Circ J* 1992; 56: 86–94.
22. Thomsen J.H., Shug A.L., Yap V.U. et al. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of carnitine. *Am J Cardiol* 1979; 43: 300–6.
23. Iliceto S., D'Ambrosio G., Scutrinio D., Marangelli V., Boni L., Rizzon P. A digital network for long-distance echocardiographic image and data transmission in clinical trials: the CEDIM study experience. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 583–92.
24. Fleiss J.L. Analysis of covariance and the study of change. In: *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley, 1986: 186–219.
25. BMDP statistical software, Release 7.0, 1993.
26. Little ILA., Rubin D.B. *Statistical analysis with missing data*. New York: Wiley, 1986.
27. SPSS for Windows, Release 5.02, 1993.
28. Pfeffer M.A., Lamas G.A., Vaughan D.E., Parisi A.F., Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 319: 80–6.
29. Sharpe N., Murphy J., Smith H., Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; i: 255–9.
30. Sharpe N., Smith H., Murphy J., Greaves S., Hart H., Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 337: 872–6.
31. Nabel E.G., Topoi E.J., Galeana A., Elles S.G., Bates E.R., Werns S.W., Walton J.A., Muller D.W., Schwaiger M., Pitt B. A randomized placebo-controlled trial of combined early intravenous captopril and recombinant tissue-type plasminogen activator therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 647–73.
32. Oldroyd K.G., Pye M.P., Ray S.G., Christie J., Cobbe S.M., Dargie H.J. Effects of early captopril administration on infarct expansion, left ventricular remodeling and exercise capacity after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 68: 713–8.
33. Gotzsche C.-O., Sogaard P., Ravkilde J., Thygesen K. Effects of captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 156–60.
34. Bonarjee V.V.S., Carstensen S., Caidahl K., Nilsen D.W.T., Edner M., Bcrning J. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1004–9.

35. Foy S.G., Crozier I.G., Turner J.G., Richards A.M., Frampton C.M., Nicholls M.G., Ikram H. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the «PRACTICAL» study) *Am J Cardiol* 1994; 73: 1180–6.
36. Micheletti R., Di Paola E., Schiavone A., English E., Benatti P., Copasso J., Anversa P., Bianchi G. Propionyl-L-carnitine limits chronic ventricular dilation after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol* 1993; 264 (Heart Circ Physiol 33): H1111-7.
37. Liedtke A.J., DeMaison L., Nellis S.H. Effects of L-propionylcarnitine on mechanical recovery during reflow in intact hearts. *Am J Physiol* 1988; 255: H169–76.
38. Nidorf S.M., Siu S.C., Galambos G., Weyman A.E., Picard M.H. Benefit of late coronary reperfusion on ventricular morphology and function after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 683–91.
39. Barreals G.L., Remme W.J., Pillay M., Schönfeld D.H.W., Kruyssen D.A.C.M. Effects of L propionyl carnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 74: 125–30.
40. Pepine C.J. The therapeutic potential of Carnitine in cardiovascular disorders. *Clin Therapeut* 1991; 13: 3–22.