

Доказательства терапевтической эффективности препарата Милдронат при постинфарктной дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности

Коронарогенная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) — ишемическая кардиомиопатия — является наиболее частой причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Возникающее после инфаркта миокарда ремоделирование ЛЖ в виде патологических изменений его полости (дилатация), формы (сферизация) и массы (гипертрофия) сопровождается снижением эффективности его функционирования в виде снижения фракции выброса (ФВ) — процентного отношения объема крови, выбрасываемого желудочком в систолу, к объему крови, находящемуся в желудочке в конце его заполнения в диастолу. Снижение ФВ ЛЖ до <50% свидетельствует о его умеренной, а до <40% — о его выраженной систолической дисфункции [2].

Оговоренная международными стандартами фармакотерапия пациентов с ФВ ЛЖ <40%, направленная на смягчение либо устранение клинических симптомов ХСН, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных, подразумевает неограниченно долгое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ (либо сартанов — при непереносимости последних), бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, а также в определенных клинических ситуациях ивабрадина и дигоксина [2]. Несмотря на использование вышеуказанного арсенала терапевтических средств, клинический прогноз таких больных остается серьезным: смертность в течение 5 лет с момента установления диагноза достигает 75%, при этом до 50% пациентов ежегодно попадают в стационар с декомпенсацией кровообращения [3, 4]. В сложившейся ситуации

вполне оправдан поиск средств, дополнительное назначение которых могло бы способствовать дальнейшему улучшению клинического состояния пациентов и течения заболевания.

В пользу использования препарата Милдронат (мельдоний) как средства терапии коронарогенной ХСН имеется ряд патофизиологических предпосылок.

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической систолической дисфункцией ЛЖ, несмотря на нередко наблюдающуюся трансформацию клинических проявлений заболевания (частичное или полное «вытеснение» типичных ангинозных болей симптомами левожелудочковой недостаточности), в большинстве случаев продолжают регистрироваться эпизоды ишемии миокарда, которые часто носят бессимптомный характер и усугубляют нарушения сократимости ЛЖ [5].

2. Прямым следствием перманентной активации симпатoadреналовой системы, присущей ХСН, является активация захвата кардиомиоцитами свободных жирных кислот (ЖК) [6] с дальнейшей реализацией «сценария», характерного для миокарда, находящегося в состоянии ишемии: перегрузка митохондрий активированными формами ЖК, нарушение синтеза и транспорта АТФ с последствиями в виде оксидантного стресса, повреждения клеточных мембран с одновременной активацией анаэробного гликолиза и перегрузкой кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} [7-9]. В отличие от классической модели острой ишемии, при ХСН вышеуказанные изменения не носят нарастающего характера и поэтому не достигают критического уровня, однако являются перманентными и вносят существенный вклад в хронический процесс

деградации сердечной мышцы [7]. В связи с этим важно напомнить о том, что риск смертельного исхода при ХСН тем более высок, чем ниже миокардиальное соотношение фосфокреатин/АТФ, рассматриваемое как наиболее чувствительный маркер адекватности его энергообеспечения [10].

3. Существенную роль в формировании систолической дисфункции ЛЖ у больных ИБС играет феномен гибернации, или «спящего», миокарда, заключающийся в хроническом «выключении» из полноценного акта сокращения значительного числа кардиомиоцитов, находящихся в зоне перманентно сниженного коронарного кровотока. С патофизиологических позиций гибернация миокарда представляет собой адаптивный феномен, направленный на сохранение жизнеспособности клеток в условиях выраженного хронического нарушения их энергетического метаболизма. Для гибернации миокарда характерно стойкое усиление анаэробного гликолиза, повышенный уровень образования свободных радикалов, активация процесса «программированной» гибели кардиомиоцитов (апоптоза) при сохранении способности отвечать на инотропную стимуляцию [11, 12]. «Включение» жизнеспособных гибернационных зон миокарда в акт сокращения за счет продолжительного приема средств, нормализующих их энергетический метаболизм, является обоснованным подходом к коррекции систолической дисфункции ЛЖ, обусловленной ИБС [13]. С другой стороны, поскольку гибернация миокарда рассматривается как состояние неполной адаптации к его гипоперфузии (характеризующееся постепенным развитием необратимых структурных изменений — апоптоза, некроза, фиброза [14]), оптимизация энергетического метаболизма гибернационных кардиомиоцитов представляется перспективной также и с позиций замедления прогрессирования ремоделирования ЛЖ, свойственного ХСН.

Исходя из вышеизложенного, присущий Милдронату механизм оптимизации энергообмена миокарда (рис. 1) выглядит привлекательно с точки зрения потенциального терапевтического влияния на структурно-функциональное состояние миокарда при ХСН, прежде всего обусловленной ИБС. Убедительное подтверждение этому получено в серии экспериментальных исследований с использованием различных моделей развития СН, результаты которых вкратце сводятся к следующему.

1. У крыс с СН, вызванной индуцированным (перевязкой либо лигированием крупной венечной артерии) обширным инфарктом миокарда, Милдронат в сопоставимой с каптоприлом степени ограничивает размер инфарктированной зоны и замедляет процесс развития дилатации ЛЖ [15-17].

2. В моделях постинфарктной СН Милдронат достоверно увеличивал продолжительность жизни животных [15, 18]. В одном из этих исследований увеличению средней продолжительности выживания крыс с 79 дней (контроль) до 103 дней на фоне приема препарата сопутствовало достоверно более высокое содержание макроэнергетических соединений в миокарде тех из них, которые получали Милдронат [15].

3. Показано, что активация аэробного углеводного пути энергообразования в декомпенсированном постинфарктном миокарде крыс сопровождается нормализацией внутриклеточного обмена Ca^{2+} [19], в частности улучшением работы важнейшего ионного насоса, регулирующего сердечный цикл — Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума [20].

4. У животных после инфаркта миокарда, индуцированного лигированием венечной артерии, Милдронат ограничивает постинфарктную гипертрофию миокарда, уменьшая при этом сопутствующее увеличение экспрессии натрийуретического пептида и рецепторов ангиотензина II 1 типа в миокарде [21].

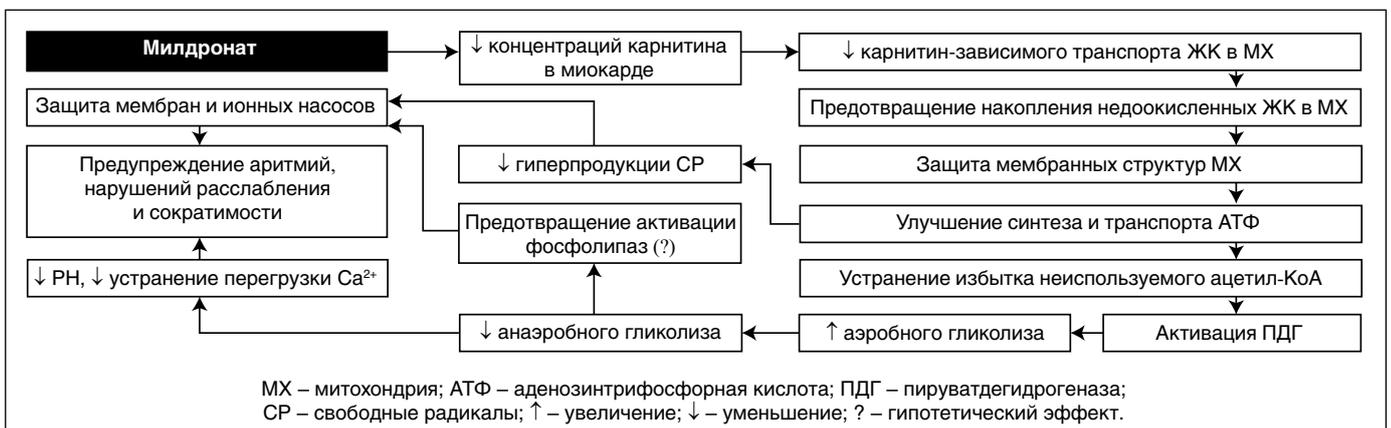


Рис. 1. Схема терапевтического действия препарата Милдронат на ишемизированный миокард [42]

5. В экспериментальных моделях гипертрофии ЛЖ Милдронат в сопоставимой с каптоприлом мере ограничивал процесс увеличения массы миокарда и давления наполнения ЛЖ [19, 22], а в модели гипертрофии правого желудочка способствовал сохранению в сопоставлении с контролем силы его сокращения и ограничивал гипертрофию [23].

Как и у пациентов со стенокардией, опыт клинической оценки эффективности препарата Милдронат при ХСН имеет более чем 20-летнюю историю. В 1993–1997 гг. было выполнено первое значительное по объему (120 пациентов) исследование, в котором применяли Милдронат при ХСН на фоне ИБС. В данное (2 центра) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты с легкими симптомами СН (II функционального класса – ФК по NYHA) и умеренно сниженной ФВ ЛЖ (в среднем – 44%), большинство из которых (80%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда. С помощью нагрузочного тестирования (ВЭМ), эхокардиографии и холтеровского мониторирования электрокардиограммы сравнивали эффективность и безопасность 6-недельной терапии в пяти группах пациентов: трех основных, принимавших Милдронат в разных суточных дозах (0,5; 1,0 и 1,5 г), группе дигоксина и группе плацебо. Результаты показали, что прием препарата Милдронат в вышеуказанных дозах ассоциировался с переходом в I ФК у 63–78% пациентов, а в дозах 1,0 и 1,5 г в сутки – с достоверным повышением, в отличие от приема дигоксина, продолжительности ВЭМ-теста. Повышение ФВ ЛЖ отсутствовало на фоне приема плацебо, а на фоне лечения всеми тремя дозами было сопоставимым с таковым на фоне приема дигоксина. При этом в группе пациентов, принимавших Милдронат в суточной дозе 1 г, отмечено достоверное снижение суммарного числа желудочковых эктопических сокращений за сутки. Переносимость терапии была высокой, принимая во внимание отсутствие достоверных различий в частоте развития побочных явлений в течение периода наблюдения между пациентами, принимавшими Милдронат, и пациентами из группы плацебо [24].

В конце 1990 г. А.В. Недошивин и соавт. изучали влияние препарата Милдронат в дозе 1,0 г в сутки, присоединявшегося к базисному лечению (представленному преимущественно диуретиками и вазодилататорами), на показатели эхокардиографии и переносимость физической нагрузки у пациентов с коронарогенной ХСН II–III ФК по NYHA и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ <45%). В отличие

от пациентов группы сравнения, после 30 дней терапии наблюдались достоверное увеличение ФВ, уменьшение объемов ЛЖ, возрастание толерантности к нагрузке [25]. Поскольку способность выполнять физические нагрузки пациентами с ХСН является ключевой детерминантой качества их жизни [26], с данными представленной выше работы хорошо согласуются результаты другого исследования тех же авторов, показавших, что у пациентов с симптомной (II–III ФК по NYHA) систолической ХСН Милдронат, применяемый в той же дозе – 1 г в сутки, ассоциируется с достоверным улучшением 6 из 8 балльных показателей качества жизни, оценивавшихся по стандартному опроснику SF-36. Интересно, что улучшение коснулось в том числе и показателя МН (Mental Health), отражающего состояние психического здоровья, учитывающего как наличие тревоги и/или депрессии, так и эмоциональный статус [27].

В начале 2000-х гг. в Латвии и Литве было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в трех параллельных группах, целью которого была оценка эффективности и безопасности препарата Милдронат в сочетании с двумя дозами лизиноприла (5 и 20 мг) в сравнении с лизиноприлом в дозе 20 мг у пациентов с ХСН на фоне ИБС и эхокардиографически верифицированной дисфункцией ЛЖ. После трехмесячного приема пациентами соответствующих трех групп вышеуказанных препаратов было обнаружено статистически значимое преимущество обоих видов сочетанного лечения препаратом Милдронат и лизиноприлом над монотерапией лизиноприлом в отношении влияния на ФВ ЛЖ, переносимость нагрузки, клиническую симптоматику и качество жизни пациентов. Примечательно, что вышеозначенное преимущество комбинированного лечения проявлялось не только при сравнении эффекта комбинации Милдронат 1000 мг в сутки + лизиноприл 20 мг в сутки с эффектом фиксированной дозы лизиноприла 20 мг в сутки, но и при сопоставлении эффектов монотерапии лизиноприлом 20 мг с таковыми при назначении комбинации Милдронат 1000 мг в сутки + лизиноприл 5 мг в сутки. Таким образом, именно добавление препарата Милдронат в изучаемую комбинацию, а не величина дозы входящего в нее лизиноприла, обеспечило ее преимущество перед монотерапией ИАПФ [28, 29].

С позиций ныне действующего стандарта фармакотерапии систолической ХСН результаты приведенных выше исследований имеют определенное

ограничение, заключающееся в отсутствии ключевого ее компонента — бета-блокатора — в базисной схеме лечения. По этой причине они не в полной мере приложимы к условиям современной клинической практики. Однако проведенные в последующие годы исследования препарата Милдронат у пациентов с постинфарктной систолической дисфункцией ЛЖ, уже получавших современное стандартное лечение, позволили констатировать сохранение его ранее продемонстрированных благоприятных клинико-гемодинамических эффектов также и на фоне более совершенной, практикуемой в настоящее время базисной терапии таких пациентов.

Так, в исследовании И.В. Сергиенко и соавт. (2007), охватившем 60 постинфарктных пациентов с ФВ ЛЖ <40% и получавших базисную терапию бета-блокаторами, ИАПФ, спиронолактоном, аспирином и статинами, проводилась оценка внутрисердечной гемодинамики с помощью четырехмерной равновесной радионуклидной вентрикулографии с технецием-99m пирофосфатом до и после 6-недельного приема препарата Милдронат в дозе 1000 мг в сутки; пациенты группы сравнения в течение того же периода получали только базисное лечение. В отличие от пациентов последней группы, в конце срока наблюдения в группе, получавшей Милдронат, отмечали существенное (с 37,9 до 46,0%) достоверное ($p=0,01$) возрастание ФВ ЛЖ и пиковой скорости изгнания из него крови. Одновременно в группе приема препарата Милдронат имело место достоверное уменьшение пиковой скорости наполнения ЛЖ, свидетельствующее об улучшении не только его систолической функции, но и активного диастолического расслабления [30].

В работе М.Е. Стаценко и соавт. (2005), обследовавших 96 постинфарктных пациентов с клиническими признаками ХСН, Милдронат добавляли к современной базисной терапии (бета-блокаторы, ИАПФ, аспирин, статины, диуретики и нитраты — согласно показаниям). Последующий 12-недельный прием препарата сопровождался, в отличие от пациентов группы сравнения, достоверным снижением ФК по NYHA, увеличением дистанции 6-минутной ходьбы, пороговой мощности ВЭМ-нагрузки, уменьшением размера левого предсердия, чему сопутствовала более выраженная благоприятная динамика качества жизни по данным этого заполнения Миннесотского опросника [31]. Интересным результатом исследования явилось резкое сокращение числа пациентов с микроальбуминурией к концу 6 нед наблюдения в группе пациентов, получавших Милдронат, — с 92

до 40%, что требует отдельного обсуждения. В позднее опубликованном исследовании (2006) те же авторы изучили клинико-фармакодинамические эффекты препарата Милдронат, в той же дозе (1,0 г в сутки) присоединяемого к аналогичной по структуре стандартной терапии (см. выше), у 30 пациентов с постинфарктной СН и сопутствующим сахарным диабетом; группу сравнения составили 30 сопоставимых по основным клинико-гемодинамическим параметрам пациентов. Длительный, в течение 16 нед, прием препарата Милдронат ассоциировался с уменьшением ФК по NYHA, увеличением дистанции 6-минутной ходьбы, возрастанием ФВ ЛЖ, что сопровождалось тенденцией к снижению уровня гликозилированного Hb (с 7,4 до 6,5%; $p<0,1$) в отличие от пациентов группы сравнения (6,9 против 7,1%; $p>0,1$). В группе пациентов, получавших Милдронат, также выявили более выраженный антиальбуминурический эффект (снижение микроальбуминурии на 24% против 9% у пациентов группы сравнения), а также достоверное — на 20% — возрастание скорости клубочковой фильтрации при отсутствии изменений данного показателя в группе контроля [32].

Наиболее обширная доказательная база относительно влияния препарата Милдронат на морфофункциональное состояние сердца пациентов с ХСН в условиях современных стандартов ее фармакотерапии получена в исследовании В.А. Визира и А.Е. Березина (2012). Авторы включили в исследование 120 пациентов с ИБС и ХСН с существенно сниженной ФВ ЛЖ (в среднем — 30%), разделив их на две равночисленные группы: одна получала Милдронат в дозе 1000 мг в сутки и стандартную терапию (во всех случаях — бета-блокатор и ИАПФ), вторая — только аналогичную стандартную терапию. Срок наблюдения пациентов составил 3 мес. Прием препарата Милдронат, в отличие от приема лишь стандартной фармакотерапии, ассоциировался с достоверным возрастанием ФВ ЛЖ, чему сопутствовало уменьшение его функциональных объемов, а также улучшение параметров, отражающих локальную сократимость ЛЖ в его различных зонах. Авторы пришли к выводу, что Милдронат, назначенный в дополнение к современной стандартной фармакотерапии, оказывает благоприятное влияние на тотальную и локальную функцию ЛЖ и ограничивает процессы его ремоделирования [33].

Наряду с улучшением систолической функции ЛЖ, в повышении толерантности к нагрузкам и улучшении качества жизни больных ХСН на фоне лечения

препаратом Милдронат важная роль может принадлежать улучшению энергетического метаболизма скелетных мышц, выраженные нарушения которого свойственны данной категории пациентов. Установлено, что при ХСН вследствие гипоперфузии и, соответственно, гипоксии периферических мышц в скелетно-мышечных миоцитах наблюдаются серьезные патологические сдвиги: энергодефицит, угнетение энзимов, участвовавших в окислении глюкозы с одновременной активацией анаэробного гликолиза; окислительный стресс и апоптоз — механизм, лежащий в основе мышечной кахексии (саркопении) [34–36]. Результатом хронического дисметаболизма скелетных мышц при ХСН является снижение их силы и выносливости, выраженность которого коррелирует со смертностью пациентов при их длительном наблюдении [37, 38]. Двойной механизм терапевтического действия препарата Милдронат в полной мере отвечает задачам преодоления вышеуказанных нарушений, поскольку, с одной стороны, улучшает у таких пациентов эндотелий-зависимый компонент регуляции периферического кровотока (рис. 2) [39, 40], а с другой — способен повышать работоспособность мышц нижних конечностей, находящихся в условиях гипоксии [41].

Представленные данные свидетельствуют о том, что Милдронат может рассматриваться как перспективное средство в лечении ХСН, дополнение которым стандартной схемы ее фармакотерапии позволяет рассчитывать на улучшение функции ЛЖ, переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов.

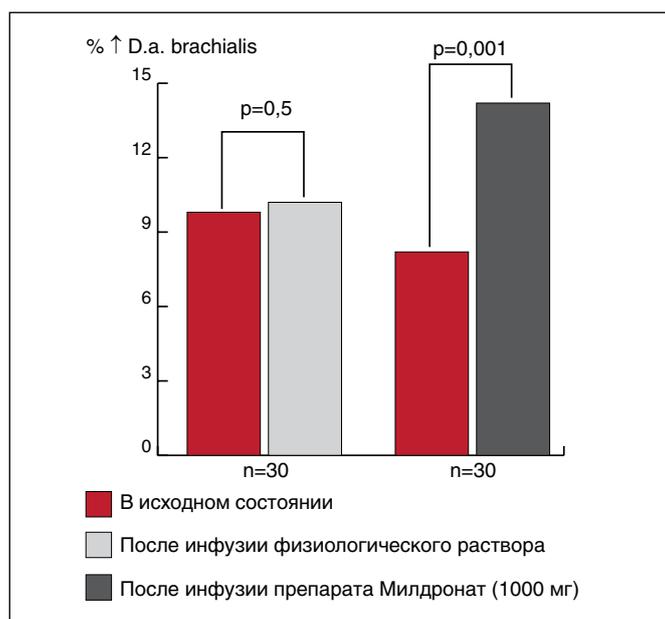


Рис. 2. Эндотелий-зависимый вазодилаторный эффект у пациентов с ХСН после инфузии препарата Милдронат и после инфузии плацебо [42]

Литература

1. Velagaleti R., Vasan R.S. Epidemiology of heart failure. In.: Heart Failure. Ed.: Mann D.L. Second edition, Elsevier, 2011; 346–354.
2. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Europ. Heart J.* 2016; doi: 10.1093/eurheart/ehw128.
3. Lee D.S., Gona P., Vasan R.S., et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart study of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation*, 2009; 119: 3070–3077.
4. Bottle A., Aylin P., Bell D. Effect of the readmission primary diagnosis and time interval in heart failure date. *Europ. J. Heart Failure*, 2014; 16: 846–853.
5. Flaherty J.D., Bonow R.O., Georghiade M. Heart failure as a consequence of ischemic heart disease. In.: Heart Failure. Ed. Mann D.L. Second edition, 2011; 346–354.
6. Opie L.H. The metabolic vicious cycle in heart failure. *Lancet*, 2004; 364: 1733–1734.
7. Stanley W.C. Myocardial energy metabolism in heart failure: unanswered questions and therapeutic opportunities. *Heart a Metab.* 2001; 14: 4–8.
8. Fragasso G., Spadolore R., Baratto F., et al. New therapeutic strategies in heart failure: targeting free fatty oxidation. *New. Arm. Med. J.* 2008; 2 (3): 8–19.
9. Neubauer S.N. The failing heart – an engine out of fuel. *New. Engl. Med. J.* 2007; 356: 1140–1151.
10. Neubauer S., Horn M., Craner M., et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1997; 96: 2190–2196.
11. Wijins W., Vatner S.F., Camici P.G. Hibernating myocardium. *New Engl. Med. J.* 1998; 339: 173–181.
12. StLouis J.D., Hughes G.C., Kypson A.P., et al. An experimental model of chronic myocardial hibernation. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1351–1357.
13. Cleland J.G.F., Penell D.J., Ray S.G., et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial. *Lancet*, 2003; 362: 1421.
14. Schwartz E.R., Schaper J., von Dahl J., et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernated human myocardium. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1577–1585.
15. Hayashi G., Kirimoto T., Asaka N., et al. Beneficial effects of MET-88, a gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor in rats with heart failure following myocardial infarction. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 395: 217–224.
16. Hayashi K. Action of MET-88 on a level of serum neurohormonal factors in the rat cardiac infarcted left ventricular failure model. *Experimental report 7A009*, 1997.
17. Hayashi K. Action of MET-88 on cardiac muscle remodeling of cardiac infarcted rats. *Experimental report 3A040*, 1994.
18. Kirimoto F. The survival rate test by using rat myocardial infarction model (preliminary study). *Experimental report 7B107*, 1998.
19. Kirimoto T., Asaka N., Hayashi G., et al. MET-88 – SRCa²⁺ uptake stimulator for treating chronic heart failure. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 1999; 17 (1): 75–86.
20. Hayashi G. Action of MET-88 on cardiac muscle SR functions in the rat cardiac infarctions left cardiac failure model. *Experimental report 5A062*, 1996.
21. Asaka N. MET-88 action on genetic alteration of rat myocardial infarction models. *Experimental report 7B107*, 1998.
22. Nakano M., Kirimoto T., Asaka N., et al. Beneficial effect of MET-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1999; 13: 521–526.
23. Kirimoto T. Effects on the model of tricuspid insufficiency + pulmonary stenosis of right ventricular failure of MET-88. *Experimental report 3A018*, 1994.
24. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. – 2000. – № 6. – С. 69–74.
25. Недошвин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.В. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // *Клиническая медицина*. – 1999. – № 3. – С. 41–43.
26. Воронков Л.Г., Парашенюк Л.П., Луцак Е.А. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности // *Укр. кардиол. журнал*. – 2001. – Приложение 1. – С. 227–232.
27. Недошвин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.В. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // *Терапевт. архив*. – 1999. – № 8. – С. 10–12.
28. Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования // *Укр. кардиол. журнал*. – 2005. – № 6. – С. 91–96.
29. Дзерве В.Я., Калвиньш И.Я. Милдронат в кардиологии. – Рига, 2013. – 74 с.
30. Сергиенко И.В., Бугрий И.В., Балахонова Т.В. и др. Возможность использования корректоров метаболизма в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью кровообращения // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2007. – № 4. – С. 25–31.

31. Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А. и др. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных в раннем постинфарктном периоде // Росс. кардиол. журнал. – 2005. – № 6 (56). – С. 62-66.
32. Стаценко М.Е., Беленкова С.В., Спорова О.Е., Шилина Н.Н. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в раннем постинфарктном периоде // Биомедицина. – 2006. – № 3. – С. 67-69.
33. Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 4 (24). – С. 49-54.
34. Opasich C., Ambrosino N., Felicetti G., et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights. Eur. Heart J. 1999; 20: 1191-1200.
35. Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Пинегин А.Н. и др. Структурно-функциональное состояние поперечно-полосатой мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов // Журнал сердеч. недостат. – 2003. – № 4. – С. 94-98.
36. Березин А.Е. Метаболическая миопатия. Фактор прогрессирования сердечной недостаточности? // Укр. кардиол. журнал. – 2005. – № 6. – С. 129-134.
37. Hulsmann M., Quittan M., Berger R., et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. Eur. J. Heart Failure, 2004; 6: 101-107.
38. Besaga E. Knee flexors muscle strength in is the predictor of long-term survival in heart failure. Eur. Heart J. 2011; 32 (Abstr. Suppl.): 611.
39. Dzerve V., Matisono D., Kukulis I., et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (1st report). Seminars in Cardiol. 2005; 11 (2); 56-64.
40. Воронков Л.Г., Шкурат И.А., Луцак Е.А. Влияние милдроната на эндотелий-зависимую вазодилатацию у больных с хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование // Рациональная терапия в кардиологии. – 2008. – № 4 (2). – С. 38-40.
41. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом // Росс. кардиол. журнал. – 2011. – № 1. – С. 49-55.
42. Воронков Л.Г. Милдронат: механизмы терапевтического действия и опыт клинического применения. – К., 2016. – С. 12.

Подготовила **Наталья Очеретяная** ■