УДК 612.015.36:616–005.8:616.13–007.64:616.12:615.838

Солейко Е. В., д-р мед. наук, профессор кафедры внутренней медицины № 2
Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Винница, Украина

Эффекты препарата Милдронат®: реабилитационный потенциал у пациентов с хронической постинфарктной аневризмой сердца

Резюме. С целью проведения оценки эффективности препарата **Милдронат®** в составе комплексного восстановительного лечения на реабилитационный потенциал пациентов с хронической постинфарктной аневризмой сердца (ХПАС) было обследовано 87 больных с верифицированным диагнозом ХПАС в возрасте от 36 до 68 лет, проходивших курс лечения в реабилитационном отделении санатория «Хмельник» Винницкой области. Первую группу сравнения составили 43 пациента, которые получали традиционную терапию сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики, дигоксин, нитраты, антагонисты альдостерона, антиагреганты). Вторую группу – 44 пациента, которые в составе комплексной терапии получали **Милдронат®**: мельдоний в дозе 1 г в сутки в два приема на протяжении 3 недель пребывания в санатории. Активизация пациентов обеих групп осуществлялась в соответствии с 1-м этапом протокола физических нагрузок «Прогрессирующая ходьба», который в себя включал: частота занятий – 5 раз в неделю, расстояние – 10 км в неделю, скорость движения – 1 км за 13 минут. Установлено, что включение препарата **Милдронат®** в суточной дозе 1 г двукратно в состав комплексного восстановительного лечения пациентов с ХПАС оказывает достоверное положительное влияние как на их клинико-гемодинамический статус, так и на расширение их реабилитационного потенциала в виде увеличения максимального расстояния, проходимого пациентом согласно тесту с 6-минутной ходьбой, снижения индекса массы тела, увеличения диаметра мышцы голени, снижения функционального класса сердечной недостаточности, улучшения всех составляющих качества жизни.

Ключевые слова: Милдронат®, реабилитация, хроническая постинфарктная аневризма сердца.

Наиболее реальным вектором снижения смертности при ишемической болезни сердца (ИБС) является разработка активных методов лечения больных с высоким риском коронарных событий. Среди возрастающего количества осложнений постинфарктного периода хроническая постинфарктная аневризма сердца (ХПАС) занимает ведущие позиции [1]. Выраженные изменения геометрии и сократительной способности левого желудочка вследствие возникновения ХПАС являются одними из основных причин развития сердечной недостаточности, которая обусловливает значительное снижение качества жизни и стойкую потерю работоспособности. Однако возрастающие успехи в консервативном лечении острого инфаркта миокарда, раннее улучшение кровообращения зоны инфаркта способствуют изменениям в патоморфозе постинфарктной аневризмы в виде сохраненных участков достаточной васкуляризации в аневризматической стенке [2]. Соответственно, в структуре стенки аневризмы сохраняется значительный объем жизнеспособной мышечной ткани, что свидетельствует о наличии реабилитационного потенциала для восстановления сократительной способности миокарда у данной категории пациентов. В связи с этим адекват-

© Солейко Е. В., 2017

ная стимуляция резервных возможностей организма является одним из актуальных и эффективных принципов комплексной реабилитации, направленной на повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение обменных процессов в миокарде, повышение максимального потребления кислорода сердечной мышцей и более экономное его использование вследствие уменьшения внутренней работы сердца, увеличения ударного объема, уменьшения содержания в крови лактата. С одной стороны, эта лечебная миссия возлагается на физические тренировки таких больных с учетом индивидуальных особенностей пациентов. С другой стороны, таким «тренирующим» сердечную мышцу медикаментозным средством с многообразием других позитивных цитопротективных [3], вазопротективных [4] и антиатеросклеротических [5] эффектов является препарат **Милдронат®**.

Целью нашего исследования стало изучение влияния препарата **Милдронат®** в составе комплексного восстановительного лечения на реабилитационный потенциал пациентов с ХПАС.

Материалы и методы исследования

Обследовано 87 больных с ХПАС в возрасте от 36 до 68 лет, проходивших курс лечения в реабилитационном отделении санатория «Хмельник» Винницкой области. У преимущественного количества пациентов (90,8 % больных) определялся III функциональный класс (ФК) NYHA сердечной недостаточности. Верификация диагноза ХПАС проводилась на основе международных стандартных критериев [6], всем пациентам на досанаторном этапе выполняли коронарографию. Первую группу сравнения составили 43 пациента, которые получали традиционную терапию сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы, диуретики, дигоксин, нитраты, антиагреганты, антагонисты альдостерона). Вторую группу – 44 пациента, которые в составе комплексной терапии получали **Милдронат®**: мельдоний в дозе 1 г в сутки в два приема на протяжении 3 недель пребывания в санатории. Активизация пациентов обеих групп осуществлялась в соответствии с 1-м этапом протокола физических нагрузок «Прогрессирующая ходьба» [7], который в себя включал: частота занятий – 5 раз в неделю, расстояние – 10 км в неделю, скорость движения – 1 км за 13 минут. Пациенты обеих групп до момента включения их в исследование на протяжении 60 суток находились в стабильном состоянии (колебания массы тела не более 0,5 кг). Все больные до развития у них инфаркта миокарда, осложнившегося ХПАС, работали по профессии в полном объеме.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование в полном объеме проводилось в начале программы комплексной реабилитации и в конце третьей недели пребывания на санаторном лечении. В качестве контроля за эффективностью реабилитационных мероприятий осуществлялся анализ динамики клинических симптомов заболевания, основных показателей гемодинамики – частоты сердечных сокращений, артериального давления, Холтеровского ЭКГ-мониторирования, эхокардиографии по стандартным методикам [8]. Производились расчет индекса массы тела, измерения диаметра мышц голени, анализ показателей 6-минутного теста с ходьбой [9], анализ показателей качества жизни по методике SF-36 [10]. В связи с использованием методики SF-36 была набрана группа контроля, в которую вошли 20 здоровых лиц. SF-36 отображает удовлетворенность больных своим физическим и психическим состоянием, социальными функциями, а также само-

оценку выраженности болевого синдрома. Более высокая оценка в баллах указывает на лучшее состояние здоровья. Количественно оценивались следующие показатели:

1. PF – физическое функционирование, отображающее степень, при которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба по ступеням, перенос грузов, наклоны), а также переносимость значительных физических нагрузок.

2. RP – влияние физического состояния на ролевое функционирование (работа, повседневная деятельность).

3. BP – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне его.

4. YH – общее состояние здоровья – оценка пациентом своего состояния здоровья на данный момент и перспектив лечения, сопротивления болезни.

5. VT – жизнеспособность (прилив жизненных сил) – ощущение себя наполненным силой и энергией или, наоборот, обессиленным.

6. SF – социальное функционирование, определяющееся степенью, при которой физическое и эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предусматривающее оценку степени, при которой эмоциональное состояние препятствует выполнению работы или другой области повседневной деятельности, включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества.

8. MH – характеристика психического здоровья (наличие депрессии, обеспокоенность, общий показатель позитивных эмоций).

Для статистической обработки результатов исследования были использованы методы вариационной статистики. Оценивали характер распределения для каждого из вариационных рядов по Шапиро – Уилку, средние значения для каждого изучаемого признака, ошибки среднего арифметического. Поскольку в преимущественном большинстве случаев распределение изучаемых признаков было правильным, достоверность разницы значений между независимыми количественными показателями определялась при помощи t-критериев Стьюдента. Пороговая величина вероятности ошибки для статистически значимой разницы устанавливалась на уровне 0,05. Для расчетов была использована программа StatSoft «Statistica» V.6.0 [11].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ ряда параметров, характеризующих анамнестические, клинические, гемодинамические особенности пациентов с ХПАС обеих групп, представлен в таблице 1 (параметры больных с ХПАС). По гендерному, возрастному распределению, локализации и характеру кинеза ХПАС, процентному соотношению и качественному составу сопутствующей патологии исследуемые группы были репрезентативными.

Давность последнего инфаркта миокарда на момент поступления больного в реабилитационное отделение у больных обеих групп составляла в среднем 2,35 ± 1,8 лет. Длительность ИБС до развития трансмурального инфаркта, который привел к формированию ХПАС, составляла у больных обеих групп от нескольких часов до 6 лет, в среднем 1,69 ± 1,7 лет. Средний ФК стенокардии в 1-й группе составлял 2,98 ± 0,1, во 2-й – 2,93 ± 0,12. Средняя фракция выброса в 1-й группе составляла 43,5 ± 3,6 %, во 2-й – 42,7 ± 3,4 %.

Таблица 1
Анамнестические, клинические, гемодинамические параметры больных с ХПАС

Параметры	1-я группа – пациенты, получавшие стандартную терапию, % (n = 43)	2-я группа – пациенты, получавшие Милдронат® в составе программы комплексной реабилитации, % (n = 44)
Пол:		
– мужчины	93,02	93,18
– женщины	6,98	6,82
Возраст:		
– 30–40 лет	4,65	2,27
– 41–50 лет	18,60	20,45
– 51–60 лет	51,16	52,27
– 61–70 лет	25,59	25,01
Сопутствующая патология:		
– гипертоническая болезнь	18,60	20,45
– сахарный диабет	27,90	34,09
– пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки	18,60	20,45
– хронический калькулезный холецистит	4,65	6,82
Инфаркт миокарда, осложненный образованием ХПАС:		
– первый	93,02	93,18
– второй	6,98	6,82
Локализация аневризмы:		
– переднеперегородочная-верхушечная	25,59	29,55
– переднеперегородочная-верхушечная с преимущественным поражением межжелудочковой перегородки	18,6	20,45
– передневерхушечная	39,53	36,36
– заднебазальная	16,28	13,64
Характер кинеза аневризмы:		
– акинетическая	53,49	52,27
– дискинетическая	46,51	47,73

Анализ степени поражения коронарных артерий по данным коронарографии у пациентов обеих групп показал, что наибольшая выраженность окклюзионного процесса наблюдалась в передней межжелудочковой артерии и задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии. У преимуще-

ственного большинства (81,61 %) наблюдалось поражение проксимальных отделов крупных коронарных артерий. Что касается распространения окклюзии коронарного русла, то наибольшая частота поражения отмечалась в передней межжелудочковой артерии – у 81 пациента (93,1 %). Второе и третье место занимали, соответственно, задняя межжелудочковая артерия – 42 пациента (48,28 %) и заднебоковая ветвь огибающей артерии – 41 пациент (47,13 %). Среднее количество пораженных артерий у пациентов 1-й и 2-й групп существенно не отличалось и составляло соответственно 2,56 ± 0,32 и 2,71 ± 0,34. Таким образом, тяжесть коронарного атеросклероза (число стенозированных коронарных артерий, степень стеноза) в обеих группах была в среднем одинаковой и коррелировала с Т-доминантным характером подъема сегмента ST по данным Холтеровского ЭКГ-мониторирования.

В процессе 3-недельного реабилитационного курса у всех обследуемых больных существенно улучшилось самочувствие: уменьшились одышка, количество приступов стенокардии, появилось субъективное ощущение повышения переносимости физических нагрузок. Однако лишь у больных 2-й группы эти изменения сопровождались улучшением теста с 6-минутной ходьбой. Максимальное расстояние, которое пациент проходил за 6 минут, увеличилось с 301 ± 17 м до 467 ± 32 м ($p < 0,05$). Среди пациентов 1-й группы 9 больных уклонялись от протокола физических тренировок (нерегулярное выполнение, нарушение длительности режима тренировок). Максимальное расстояние по данным теста с 6-минутной ходьбой среди этих 9 пациентов составляло 326 ± 13 м по сравнению с исходной 304 ± 15 м. Среди других пациентов 1-й группы, придерживавшихся протокола «Прогрессирующая ходьба», была зарегистрирована лишь тенденция к увеличению объема нагрузок, увеличение максимального расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой составляло 386 ± 28 м. Только у пациентов 2-й группы на третьей неделе комплексной реабилитации произошло снижение индекса массы тела с 23,7 ± 1,6 до 22,2 ± 1,5 ($p < 0,05$), в первую очередь, за счет уменьшения толщины жировой прослойки на уровне пупка с 3,9 ± 0,7 см до 2,1 ± 1,3 см. Потеря массы тела является одним из процессов, определяющих состояние поперечнополосатых мышц. Ее потеря более 10 % приводит к клинически значимым уменьшениям максимального потребления кислорода [12], а именно, к снижению максимального усилия и прогрессирования функциональной недостаточности. У пациентов с изначально низкими значениями массы тела (менее чем 90 % от идеальной) в ходе выполнения нагрузок снижение массы тела не наблюдалось. Таким образом, регулярные физические нагрузки не приводят к прогрессированию кахексии, а корректируют массу тела пациента за счет уменьшения содержания жира и увеличения мышечной массы.

Изучение работы периферических мышц у больных с сердечной недостаточностью выявило, что их состояние может быть связано с двумя процессами – дисфункцией и потерей массы [13]. Регулярные физические нагрузки приводят к увеличению объемного кровотока в тренируемой мышечной группе [14]. Дисфункция поперечнополосатых мышц обусловлена уменьшением количества активных капилляров в единице объема; формированием преимущественно анаэробного пути производства энергии. Основу современных подходов к оптимизации обмена энергии в миокарде при ишемии и реперфузии составляет «переключение» ресинтеза АТФ с метаболизма жирных кислот на метаболизм глюкозы, что позволяет повысить

использование кислорода для образования энергии и, соответственно, экономность работы сердца [15]. Как структурный аналог γ-бутиробетаина, **Милдронат®** модулирует метаболизм жирных кислот путем снижения биосинтеза эндогенного карнитина и его концентрации в миокарде, замедляя перенос активированных форм длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны и предотвращая накопление этих поверхностно-активных метаболитов в клетках. При этом угнетается окисление свободных жирных кислот и активируются альтернативные механизмы энергообеспечения – гликолиз и цикл Кребса [16]. Кроме того, известно, что **Милдронат®** способствует улучшению условий транспорта кислорода за счет влияния на лигандный спектр гемоглобина, механическую резистентность эритроцитов и реологические свойства крови [17]. Специфическое влияние данного препарата способно повысить толерантность тканей организма к гипоксии, особенно тканей почек, головного мозга и скелетной мускулатуры, гипоперфузия которых в значительной степени обусловливает клиническую симптоматику сердечной недостаточности [18]. Вследствие стимулирующего влияния препарата **Милдронат®** на экстракардиальные механизмы компенсации гемодинамических расстройств пациенты 2-й группы проявили большую степень прироста толерантности к физическим нагрузкам, меньшую выраженность неприятных субъективных ощущений по сравнению с пациентами 1-й группы.

Не меньшей проблемой дисфункции поперечнополосатых мышц является прогрессирование фиброза, обусловленного значительным усилением синтеза коллагена. При излишнем количестве коллагена мышечный пучок отодвигается от капилляра, что ухудшает его питание и способствует функциональной недостаточности мышцы [19].

На клеточном уровне функциональная недостаточность мышцы характеризуется перестройкой митохондрий [20]. Вышеуказанные процессы проявляются, в первую очередь, невозможностью развития достаточного усилия. Kiilavori K. и соавт. установили, что максимальное усилие поперечнополосатой мышцы у больного с сердечной недостаточностью III–IV ФК в 2,8 раза меньше, чем у здорового человека. Таким образом, величина максимального усилия, развиваемого поперечнополосатыми мышцами, обратно пропорциональна ФК сердечной недостаточности, а ощущение усталости, возникающее у пациента с сердечной недостаточностью во время выполнения дозированной физической нагрузки, прямо коррелирует со степенью функциональной недостаточности мускулатуры [21]. Лишь у пациентов 2-й группы в результате программы комплексной реабилитации диаметр мышцы голени достоверно увеличивался с 33,9 ± 2,3 см до 36,8 ± 3,1 см ($p < 0,05$). Hambrecht E. установил, что 24-недельные тренировки приводят к достоверному увеличению объемного кровотока в мышцах голени, максимальному потреблению кислорода, т. е. к максимальному увеличению развивающегося усилия. Биопсия мышц голени в его исследованиях продемонстрировала, что тренировки приводят к восстановлению нарушенной архитектоники митохондрий [22]. В свою очередь, **Милдронат®** как фармакологическое тренирующее средство, повышающее концентрацию γ-бутиробетаина, оказывает и весьма неожиданные эффекты: двукратное увеличение количества функционирующих капилляров (васкуляризация), увеличение количества и размеров митохондрий (гиперплазия и гипертрофия) и значительное (до 180 %) возрастание в них количества крист, увеличение количества ри-

босом и полисом [23]. Данные эффекты позволяют расценивать влияние препарата **Милдронат®** и на процессы пластического обмена.

Динамике клинической картины, морфометрических показателей и физической выносливости в полной мере соответствовали изменения эхокардиографических показателей, характеризующих сократительную функцию сердца. Достоверное (p < 0,05) увеличение показателей сократительной функции сердца наблюдалось у пациентов 2-й группы по сравнению с исходными показателями и показателями 1-й группы. Так, в конце третьей недели лечения в реабилитационном отделении фракция выброса во 2-й группе составляла 51 ± 4,5 % по сравнению с 1-й – 44,7 ± 3,6 % (p < 0,05), что соответственно сопровождалось снижением ФК сердечной недостаточности у пациентов 2-й группы.

Безопасность выполнения протокола подтверждалась результатами Холтеровского ЭКГ-мониторирования: физические нагрузки не приводили к возрастанию количества нарушений сердечного ритма. Наоборот, на фоне регулярных физических нагрузок происходило снижение частоты сердечных сокращений и устранение вариабельности ритма, глубина депрессии ST уменьшалась с 2 мм до 1 мм. Длительность и частота безболевой ишемии по данным суточного Холтеровского ЭКГ-мониторирования снижалась в среднем на 71 % (p < 0,05).

Клиническим и инструментальным данным соответствовали достоверные количественные изменения показателей качества жизни пациентов 2-й группы (таблица 2).

Таблица 2
Влияние программы комплексной реабилитации, включающей применение препарата Милдронат®, на качество жизни больных с хронической постинфарктной аневризмой сердца

Показатели качества жизни	Контрольная группа здоровых лиц, n = 20	1-я группа – пациенты, получавшие стандартную терапию, n = 43		2-я группа – пациенты, получавшие Милдронат® в составе программы комплексной реабилитации, n = 44	
		До лечения	Через 3 недели лечения	До лечения	Через 3 недели лечения
PF	96,1 ± 20,1	41,2 ± 6,2*	48,0 ± 7,8#	41,0 ± 6,4*	52,4 ± 6,3#
RP	91,0 ± 18,9	20,1 ± 4,1*	26,1 ± 8,4#	19,9 ± 4,3*	33,1 ± 8,7#
BP	88,9 ± 19,3	41,3 ± 6,5*	47,3 ± 8,7#	40,9 ± 6,7*	55,6 ± 7,4#
YH	74,3 ± 18,4	33,5 ± 7,6*	35,4 ± 9,6	32,3 ± 7,8*	45,3 ± 10,3#
VT	64,2 ± 15,1	45,7 ± 3,5*	45,4 ± 9,2	44,3 ± 3,7*	54,1 ± 6,2#
SF	86,0 ± 19,0	59,3 ± 5,0*	60,2 ± 5,3	58,9 ± 5,2*	66,3 ± 6,7#
RE	67,0 ± 14,8	40,8 ± 9,5	42,6 ± 9,8	39,9 ± 9,7*	49,7 ± 10,1#
MH	68,3 ± 15,1	53,0 ± 5,4	54,7 ± 5,1	52,2 ± 5,6	64,1 ± 4,4#

Примечание. * – разница достоверная в сравнении с группой контроля (p < 0,05).
– разница достоверная в сравнении с показателями до лечения (p < 0,05).

В начале исследования было установлено значительное снижение всех показателей качества жизни пациентов обеих групп по сравнению со здоровыми лицами. В целом общее состояние физического здоровья пациентов обеих групп снижено по сравнению с контрольной группой в 2 раза ($p < 0,05$). Следствием этого было заметное ограничение социального функционирования. Определялось значительное снижение способности к выполнению любой деятельности, связанной с физической нагрузкой. Исключение составляли лишь показатели общего психического здоровья и влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование. В конце 3-й недели выполнения программы комплексной реабилитации пациенты 2-й группы отмечали повышение жизнеспособности (прилив жизненных сил), социальной активности, энергичности психического состояния и общей оценки здоровья по сравнению с 1-й группой пациентов, которые получали лишь стандартную терапию без корректора метаболизма препарата **Милдронат®**. Показатели физического функционирования, его влияние на ролевое функционирование, интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью достоверно повышались в обеих группах пациентов.

Выводы

1. Включение препарата **Милдронат®** в суточной дозе 1 г двукратно в состав комплексного восстановительного лечения пациентов с ХПАС оказывает достоверное положительное влияние на их клинико-гемодинамический статус: уменьшение одышки, количества приступов стенокардии, субъективное ощущение повышения переносимости физических нагрузок, увеличение фракции выброса, снижение длительности и частоты безболевой ишемии.

2. Использование препарата **Милдронат®** в составе комплексного восстановительного лечения пациентов с ХПАС расширяет их реабилитационный потенциал в виде достоверных увеличения максимального расстояния, проходимого пациентом согласно тесту с 6-минутной ходьбой, снижения индекса массы тела, увеличения диаметра мышцы голени, снижения функционального класса сердечной недостаточности, улучшения всех составляющих качества жизни.

Solyeyko O. V., Professor of the Department of Internal Medicine no. 2
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The effects of Mildronate®: rehabilitation potential in patients with chronic postinfarction heart aneurysm

Abstract. The study involved 87 patients with chronic postinfarction heart aneurysm (CPHA) aged 36 to 68 years, treated at the rehabilitation department of “Khmilnyk” sanatorium in Vinnytsia region. The first group consisted of 43 patients, which received conventional heart failure therapy (ACE inhibitors, β-blockers, diuretics, digoxin, nitrates, aldosterone antagonists and antiplatelet agents). The second group, consisted of 44 patients, which received meldonium in a dose of 1 g BID, within 3 weeks staying in sanatorium as a part of complex therapy of the main disease. Activization of patients of both groups was according to 1 stage of the protocol of physical activities “Progressive walking” which included: training frequency – 5 times a week, distance – 10 km a week, speed of movement – 1 km per 13

minutes. As a control of efficiency of rehabilitation actions, there was analyzed dynamics of disease clinical symptoms, the main indices of haemodynamics by standard methods and analysis of the quality of life under SF-36 health questionnaire. Only the patients of the 2 group for 3 weeks of comprehensive rehabilitation decreased body weight index from 23.7 ± 1.6 to 22.2 ± 1.5 ($p < 0.05$). These changes were accompanied by improving test with 6-minute walking in patients in the 2 group: the maximum distance which the patient passed in 6 minutes increased from 301 ± 17 m to 467 ± 32 m ($p < 0.05$). At the end of 3 week of treatment in rehabilitation department ejection fraction was 51 ± 4.5 % in the 2 group compare to the 1-st – 44.7 ± 3.6 % ($p < 0.05$), that was respectively accompanied by decreasing functional class of heart failure, and increasing global quality of life score. **Mildronate®** use as part of a rehabilitation treatment extends the rehabilitation potential in patients with CPHA.
Key words: Mildronate®, rehabilitation, chronic postinfarction heart aneurysm.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Солєйко О. В. Характер постінфарктного ремоделювання серця у пацієнтів із ускладненим і неускладненим перебігом постінфарктного кардіосклерозу / О. В. Солєйко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – № 16 (2). – С. 440–443.

2. Сцинтиграфическая оценка жизнеспособности ишемизированного миокарда у пациентов с постинфарктной аневризмой левого желудочка / Е. В. Макарова, С. М. Минин, В. И. Чернов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 6. – С. 22– 26.

3. Effect of inhibiting carnitine byosynthesis on male rat sexual performance / M. Dambrova, H. Cirule, B. Svalbe, [et al.] // Physiol. Behav. – 2008. – Vol. 95 (3). – P. 341–347.

4. Dambrova M. Mildronate: cardioprotective action thought carnitine-lowering effect / M. Dambrova, E. Liepinsh, I. Kalvinsh // Trends Cardiovasc Med. – 2002. – Vol. 12 (6). – P. 275–279.

5. Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR-/- mice / R. Vilskersts, E. Liepinsh, L. Mateuszuk, [et al.] // Pharmacology. – 2009. – Vol. 83 (5). – P. 287–293.

6. Борисов И. А. Хирургическое лечение постинфарктной аневризмы левого желудочка / И. А. Борисов, Л. В. Попов, А. Н. Блеткин // Анналы хирургии. – 2002. – № 3. – С. 14–19.

7. Quality of life and cardiorespiratory function in CHF: effects of 12 months aerobic training / T. Kavanagh, M. G. Myers, R. S. Baigrie, [et al.] // Heart. – 1996. – Vol. 76. – P. 42–49.

8. Бобров В. О. Постінфарктна ішемія міокарда / В. О. Бобров, М. М. Довженко. – К. : Ходак, 2001. – 160 с.

9. Беленков Ю. Н. Методы оценки тяжести ХСН и оценки результатов лечения: метод. рек. / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. – М., 2002. – 24 с.

10. The equivalence of St-36 summary healthy scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQ OLA Project. International Quality of life Assessment / J. E. Ware, B. Gandek, M. Kosinski, [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 1998. – Vol. 51 (11). – P. 1167–1170.

11. Мінцер О. П. Інформаційні технології в охороні здоров'я: навч. посіб. / О. П. Мінцер. – К., 2003. – 350 с.

12. Exercise training in patient with severe CHF / L. Demopoulos, R. Bijou, I. Fergus, [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 597–603.

13. Hornig B. Physical training improves endothelial function in patients with CHF / B. Hornig, V. Maier, H. Drexler // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 210–214.

14. Experience from controlled trials of physical training in CHF. Protocol and patients factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 466–475.

15. Дзерве В. Я. Милдронат в кардиологии: обзор исследований / В. Я. Дзерве, И. Я. Калвиньш. – Рига, 2013. – 75 с.

16. Beneficial effect of MET-88, a γ-butyrobetain hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts / T. Kirimoto, N. Nobori, Y. Asaka, [et al.] // Arch. Int. Pharmacodin. Ther. – 1996. – Vol. 331. – P. 163–178.

17. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure / I. Skarda, D. Klincare, V. Dzerve, [et al.] // Proceedings of Latvian Academy of Sciences. – 2001. –

Vol. 55 (2-3). – P. 73–79.
18. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians perspective / A. A. Wolff, H. H. Rotmensch, W. C. Stapley, [et al.] // Heart Fail. Rev. – 2002. – Vol. 7. – P. 187–203.
19. Соломахина Н. И. Фиброз миокарда при систолической и диастолической хронической сердечной недостаточности / Н. И. Соломахина, Ю. Н. Беленков, В. А. Варшавский. – М. : Медпрактика-М, 2014. – 64 с.
20. Санаторный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца / [В. А. Бобров, М. В. Следзевская, М. В. Лобода и др.] ; под ред. В. А. Боброва, И. К. Следзевской. – К. : Здоров'я, 1995. – 112 с.
21. The effect of physical training on hormonal response in patients with CHF / K. Kiilavori, H. Naveri, H. Leinonen, [et al.] // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20 (6). – P. 456–465.
22. Hambrecht E. T. Physical training in CHF / E. T. Hambrecht // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 25. – P. 1239–1249.
23. Hanaki Y. Effect of 3-(2, 2, 2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial disfunction / Y. Hanaki, S. Sugiyama, T. Ozawa // Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol. – 1989. – Vol. 64. – P. 157–160.

REFERENCES

1. Solyeyko O. V. (2012) Haracter postinfarktnogo remodeliuvannia sercia u patsiientiv iz uskladnenym i neuskladnenym perebigom postinfarktnogo kardiosklerozu [The nature of postinfarction cardiac remodeling in patients with complicated and uncomplicated postinfarction cardiosclerosis]. *Visnyk Vinnytskogo natsionalnogo medychnogo universytetu*, vol. 16, no. 2, pp. 440–443. (in Ukr.)
2. Makarova E. V., Minin S. M., Chernov V. I., Krivoshchekov E. V., Lishmanov Yu. B. (2007) Ctsintigraficheskaya otsenka zhiznesposobnosti ishemizirovannogo miokarda u patsientov s postinfarktnoy anevrizmoy levogo zheludochka [Scintigraphy assessment of ischemic myocardial viability in patients with post-infarction left ventricular aneurysm]. *Russian Journal of Cardiology*, vol. 6, pp. 22–26. (in Russ.)
3. Dambrova M., Cirule H., Svalbe B., Zvejniece L., Pugovichs O., Zorenko T., Kalvinsh I., Liepinsh E., Belozertseva I. (2008) Effect of inhibiting carnitine byosynthesis on male rat sexual performance. *Physiol. Behav.*, vol. 95, no. 3, pp. 341–347.
4. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. (2002) Mildronate: cardioprotective action thought carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 12, no. 6, pp. 275–279.
5. Vilskersts R., Liepinsh E., Mateuszuk L., Grinberga S., Kalvinsh I., Chlopicki S., Dambrova M. (2009) Mildronate, a regulator of energy metabolism, reduces atherosclerosis in apoE/LDLR-/- mice. *Pharmacology*, vol. 83, no. 5, pp. 287–293.
6. Borisov I. A., Popov L. V., Bletkin A. N. (2002) Khirurgicheskoe lechenie postinfarktnoy anevrizmy levogo zheludochka [Surgical treatment of postinfarction left ventricular aneurysm]. *Annaly khirurgii*, vol. 3, pp. 14–19. (in Russ.)
7. Kavanagh T., Myers M. G., Baigrie R. S., Mertens D. J., Sawyer P., Shephard R. J. (1996) Quality of life and cardiorespiratory function in CHF: effects of 12 months aerobic training. *Heart*, vol. 76, pp. 42–49.
8. Bobrov V. O., Dovzhenko M. M. (2001) *Postinfarktna ishemiia miokarda* [Postinfarction myocardial ischemia]. Kyiv, 160 p. (in Ukr.)
9. Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu. (2002) *Metody otsenki tyazhesti KSN i otsenki rezultatov lecheniya: metod. rek.* [Methods for assessing the severity of CHF and evaluating treatment outcomes: guideline]. Moscow, 24 p. (in Russ.)
10. Ware J. E., Gandek B., Kosinski M., Aaronson N. K., Apolone G., Brazier J., Bullinger M., Kaasa S., Leplège A., Prieto L., Sullivan M., Thunedborg K. (1998) The equivalence of St-36 summary healthy scores estimated using standard and country-specifc algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of life Assessment. *J. Clin. Epidemiol*, vol. 51, no. 11, pp. 1167–1170.
11. Mincer O. P. (2003) Informatsiini tekhnologii v okhoroni zdorovia: navch. posib. [Information Technology in Health Care: teaching medium]. Kyiv, 350 p. (in Ukr.)
12. Demopoulos L., Bijou R., Fergus I., Jones M., Strom J., Le Jemtel T. H. (1997) Exercise training in patient with severe CHF. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 29, no. 3, pp. 597–603.
13. Hornig B., Maier V., Drexler H. (1996) Physical training improve sendothelial function in patients with CHF. *Circulation*, vol. 93, pp. 210–214.

14. Experience from controlled trials of physical training in CHF. Protocol and patients factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance. European Heart Failure Training Group, 1998. *Eur. Heart J.*, vol. 19, pp. 466–475.
15. Dzerve V. Ya., Kalvinsh I. Ya. (2013) *Mildronat v kardiologii: obzor issledovaniy* [Mildronate in cardiology: survey of studies]. Riga, 75 p. (in Russ.)
16. Kirimoto T., Nobori N., Asaka Y., Muranaka Y., Tajima K., Miyake H. (1996) Beneficial effect of MET-88, a γ-butyrobetain hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts. *Arch. Int. Pharmacodin. Ther.*, vol. 331, pp. 163–178.
17. Skarda I., Klincare D., Dzerve V., Vitols A., Kukulis I., Kalnins U., Karpov R., Koshelskaya O., Semyonova S., Matveja L., Kalvins I. (2001) Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure. *Proceedings of Latvian Academy of Sciences*, vol. 55, no. 2-3, pp. 73–79.
18. Wolff A. A., Rotmensch H. H., Stapley W. C., Ferrar R. (2002) Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective. *Heart Fail. Rev.*, vol. 7, pp. 187–203.
19. Solomahina N. I., Belenkov Yu. N., Varshavskiy V. A. (2014) *Fibroz miokarda pri sistolicheskoy i diastolicheskoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti* [Myocardial fibrosis with systolic and diastolic chronic heart failure]. Moscow, 64 p. (in Russ.)
20. Bobrov V. A. , Sledzevskaya M. V., Loboda M. V., et al. (1995) *Sanatornyy etap reabilitatsii bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa* [Sanatorium rehabilitation of patients with ischemic heart disease]. Kyiv, 112 p. (in Russ.)
21. Kiilavori K., Naveri H., Leinonen H., Härkönen M. (1999) The effect of physical training on hormonal response in patients with CHF. *Eur. Heart J.*, vol. 20, no. 6, pp. 456–464.
22. Hambrecht E. T. (1995) Physical training in CHF. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 25, pp. 1239–1249.
23. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. (1989) Effect of 3-(2, 2, 2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial disfunction. *Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol.*, vol. 64, pp. 157–160.

Стаття надійшла в редакцію 22.03.2017 р.