

Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

А. Л. Вёрткин, А. Л. Кебина, А. С. Сычёва, С. В. Царегородцев

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, NYHA) по данным проведенных исследований в 22 субъектах РФ (ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН) составила 7% случаев (7,9 млн человек), а выраженная ХСН (II–IV ФК) отмечалась у 4,5% населения (5,1 млн человек) [1]. По данным Национальных рекомендаций Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСН), Российского кардиологического общества (РКО) и Российского национального медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению ХСН четвертого пересмотра, декомпенсация ХСН является причиной госпитализации каждого второго пациента с заболеваниями сердца и сосудов. Основой для развития ХСН является нарушение структуры и/или функции сердца, в результате которого сердце не в состоянии удовлетворить потребности организма в кислороде при нормальном давлении наполнения сердца, и это возможно лишь ценой повышения давления наполнения сердца [2].

Тенденции фармакотерапии как острой, так и хронической сердечной недостаточности, помимо стандартной терапии, направлены на восстановление энергетического дисбаланса в условиях кислородного голодания сердечной мышцы, что может быть достигнуто применением цитопротекторов. Одним из хорошо известных клиницистам корректоров метаболизма является препарат Милдронат® (3–2,2,2-триметилгидразиний пропионат), который приводит к снижению энергетических затрат клетки посредством использования окисления глюкозы, уменьшая проникновение в клетку недоокисленных жирных кислот и предотвращая образование свободных радикалов, снижая таким образом оксидативный стресс. Особенно актуален данный механизм в условиях ишемизированного миокарда. Таким образом, использование препарата Милдронат® уменьшает проявления ХСН, улучшает сократительную функцию сердца, а следовательно, и толерантность к физическим нагрузкам [3].

Однако клинические исследования в отношении применения препарата Милдронат® у пациентов с сердечной недостаточностью не дают полного ответа на вопрос о влиянии препарата на прогноз и течение ХСН, а также возможность применения в остром периоде ХСН и влияние на долгосрочный прогноз у пациентов с ХСН.

Материалы и методы исследования

На базе ГКБ им. С. И. Спасокукоцкого г. Москвы за 2018 г. было обследовано 50 пациентов с декомпенсацией ХСН (II–III ФК по классификации NYHA) в возрасте от 61 года до 82 (в среднем $73,2 \pm 5,6$) лет. В первую группу были включены 30 пациентов, 16 мужчин и 14 женщин в возрасте $73,2 \pm 5,6$ года с декомпенсацией ХСН. Этим пациентам в стационаре был назначен Милдронат® в дозе 1000 мг 1 раз в сутки в/в в качестве дополнения к традиционной базисной терапии, а также после выписки из стационара по 500 мг в капсулах 2 раза в день в течение последующего периода наблюдения до трех месяцев. Во вторую группу было включено 20 пациентов, 8 мужчин и 12 женщин, средний возраст $75,3 \pm 5,5$ лет с декомпенсацией ХСН. Этим пациентам проводилась только традиционная базисная терапия (группа контроля). Длительность исследования составила 3 месяца.

Критериями исключения являлись: одышка некардиогенного генеза; детородный возраст у женщин, а также беременность или лактация; температура тела более $38,5^{\circ}\text{C}$; сепсис или активная инфекция, требующая внутривенного введения антимикробных препаратов; клинические проявления острого коронарного синдрома в настоящее время или в течение 30 дней до включения; острая сердечная недостаточность вследствие значимой аритмии, острого миокардита или гипертрофической обструктивной, рестриктивной или констриктивной кардиомиопатии; наличие активной или рецидивирующей бактериальной, грибковой или вирусной инфекции на момент включения; наличие онкологических заболеваний; повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза; индекс массы тела более 40 кг/м^2 .

Стандартная терапия ХСН назначалась врачом-исследователем и/или лечащим врачом в соответствии с принятым стандартом оказания медицинской помощи. Стандартная терапия включала в себя назначение ингибиторов АПФ, диуретической терапии (фуросемид, спиронолактон), сердечных гликозидов (дигоксин) по показаниям, антигипертензивные препараты по показаниям, антиагрегантную терапию.

Характеристика и основные гемодинамические показатели обследованных больных представлены в табл. 1.

Таблица 1 Характеристика и основные гемодинамические показатели обследованных больных		
Параметр	Контроль (n = 20)	Милдронат® (n = 30)
Возраст, годы	75,3 ± 5,5	73,2 ± 5,6
Мужчины/женщины, n (%)	8 (40,0)/12 (60,0)	16 (53,3)/14 (46,7)
ИМТ	29,8 ± 4,4	29,3 ± 4,3
САД, мм рт. ст.	125,5 ± 8,3	128,0 ± 10,0
ДАД, мм рт. ст.	72,0 ± 6,4	75,8 ± 6,8
ЧСС, уд./мин	66,0 ± 7,3	71,8 ± 8,8
Клиническая характеристика		
Гипертоническая болезнь, n (%)	19 (95,0)	27 (90,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	13 (65,0)	19 (63,3)
Синусовый ритм, n (%)	7 (35,0)	11 (36,7)
Гиперлипидемия, n (%)	13 (65,0)	14 (46,6)
Курение, n (%)	3 (15,0)	7 (23,3)
Сахарный диабет, n (%)	5 (25,0)	7 (23,3)
Начальные показатели ЭхоКГ в стационаре в первую госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН		
ФВ левого желудочка, %	49,6 ± 9,0	49,8 ± 9,6
КДР левого желудочка	50,4 ± 6,2	49,5 ± 7,0
КСР левого желудочка	37,6 ± 7,4	37,6 ± 7,4
КДО левого желудочка	116,3 ± 36,9	116,4 ± 39,4
КСО левого желудочка	60,5 ± 29,12	61,3 ± 31,2
<i>Примечание. ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ — фракция выброса; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем.</i>		

Результаты исследования

При лечении препаратом Милдронат® у пациентов с декомпенсацией ХСН, также как и в группе контроля, существенного влияния на частоту сердечных сокращений не наблюдалось, достоверной динамики артериального давления, как систолического, так и диастолического ($p > 0,05$), зарегистрировано не было. Ни в одном случае не обнаружено побочных эффектов препарата. Не было выявлено достоверных изменений в общем и биохимическом анализах крови, отсутствовали значимые изменения электрокардиограммы (ЭКГ).

За время исследования в группе стандартной терапии наблюдалось уменьшение КСР ЛЖ на 4,3% ($p = 0,1$), КДО ЛЖ на 5,3% ($p = 0,5$), КСО ЛЖ на 5% ($p = 0,43$), остальные показатели не имели клинически значимых изменений.

В группе препарата Милдронат® наблюдалось уменьшение размера левого предсердия на 2,5% ($p = 0,04$), КДР ЛЖ на 4,8% ($p = 0,07$), КСР ЛЖ на 7,3% ($p = 0,08$), КДО левого желудочка на 6,8% ($p = 0,4$), КСО ЛЖ на 16% ($p = 0,3$), уменьшение ММЛЖ на 9,4% ($p = 0,1$), увеличение фракции выброса на 7,4% ($p = 0,1$), однако данные изменения не достигли статистически значимого уровня, что, по нашему мнению, связано с недостаточным объемом выборки.

В группе препарата Милдронат® по сравнению с группой контроля наблюдалось выраженное увеличение фракции выброса на 6,8%, выраженное уменьшение КДР ЛЖ на 7,4%, КСР ЛЖ на 4,5%, КСО ЛЖ на 8% (табл. 2), положительный эффект применения препарата Милдронат® доказан в ходе относительно кратковременного наблюдения, продолжавшегося 3 месяца, однако при более длительном применении ожидается усиление положительного эффекта препарата.

Таблица 2

Показатели ЭхоКГ группы сравнения и группы, получавшей Милдронат®, исходно и через 3 месяца наблюдения

Показатель	Группа контроля (n = 20)		Группа препарата Милдронат® (n = 30)	
	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес
Корень аорты, мм	33,8 ± 2,7	33,1 ± 2,7	34,6 ± 3,4	35,4 ± 3,5
Раскрытие створок АК, мм	16,4 ± 2,4	16,1 ± 3,0	16,2 ± 3,4	17,5 ± 3,2
Левое предсердие, мм	44,7 ± 7,3	45,7 ± 7,0	44,8 ± 3,6	43,7 ± 3,8
Правый желудочек, мм	32,8 ± 13,8	32,6 ± 11,8	31,4 ± 4,2	31,7 ± 4,3
Правое предсердие, мм	43,2 ± 7,4	44,1 ± 7,6	44,1 ± 5,5	44,4 ± 5,1
Легочная артерия, мм	23,6 ± 2,3	24,9 ± 2,6	23,8 ± 2,5	24,9 ± 2,6
ФВ ЛЖ, %	49,6 ± 9,1	50,4 ± 10,4	49,8 ± 9,6	53,8 ± 9,3
ФУ ЛЖ, %	26,9 ± 5,9	30,9 ± 6,9	25,9 ± 6,0	27,7 ± 6,0
КДР ЛЖ, мм	50,4 ± 6,2	51,1 ± 6,2	49,5 ± 7,1	47,3 ± 6,3
КСР ЛЖ, мм	37,6 ± 7,4	36,1 ± 7,6	36,9 ± 7,9	34,4 ± 7,2
КДО ЛЖ, мл	116,4 ± 36,9	110,5 ± 37,0	116,5 ± 39,4	109,0 ± 35,0
КСО ЛЖ, мл	60,5 ± 29,1	57,5 ± 30,9	61,3 ± 31,2	52,9 ± 26,8
УО, мл	55,7 ± 12,9	52,3 ± 10,9	54,6 ± 12,2	57,0 ± 12,1
ТМЖПд	12,5 ± 1,4	12,5 ± 1,1	13,2 ± 1,7	12,8 ± 1,5
ТЗСЛЖд	12,2 ± 1,3	12,5 ± 1,2	12,5 ± 1,3	12,4 ± 1,3
ММЛЖ, г (по R. B. Devereux)	309,5 ± 72,5	322,4 ± 72,0	319,2 ± 91,6	291,8 ± 83,3

Примечание. ФВ — фракция выброса; ФУ — фракция укорочения; ЛЖ — левый желудочек; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка.

В динамике NT-proBNP на 1-й и 7-й день госпитализации: в группе стандартной терапии — уменьшение на 32,8%, в группе препарата Милдронат® — уменьшение на 28,3%. Через 3 месяца после госпитализации: в группе стандартной терапии — увеличение NT-proBNP на 8,9%, в группе препарата Милдронат® — уменьшение NT-proBNP на 16,3% ($p < 0,0004$) по сравнению с NT-proBNP на 7-й день госпитализации (табл. 3, рис.), что показывает положительное влияние препарата Милдронат® в составе комплексной терапии у больных с декомпенсацией ХСН, так как уровень NT-proBNP напрямую свидетельствует о таком показателе, как годовичная выживаемость больных [4].

Таблица 3

Динамика уровня NT-proBNP

Динамика NT-proBNP	Группа контроля	Группа препарата Милдронат®
NT-proBNP в начале госпитализации, пг/мл	1515,1 ± 810,3	1943,6 ± 1667,9
NT-proBNP на 7-й день госпитализации, пг/мл	1140,5 ± 652,0	1515,0 ± 1407,1
NT-proBNP через 3 месяца, пг/мл	1252,5 ± 940,6	1302,0 ± 1196,4

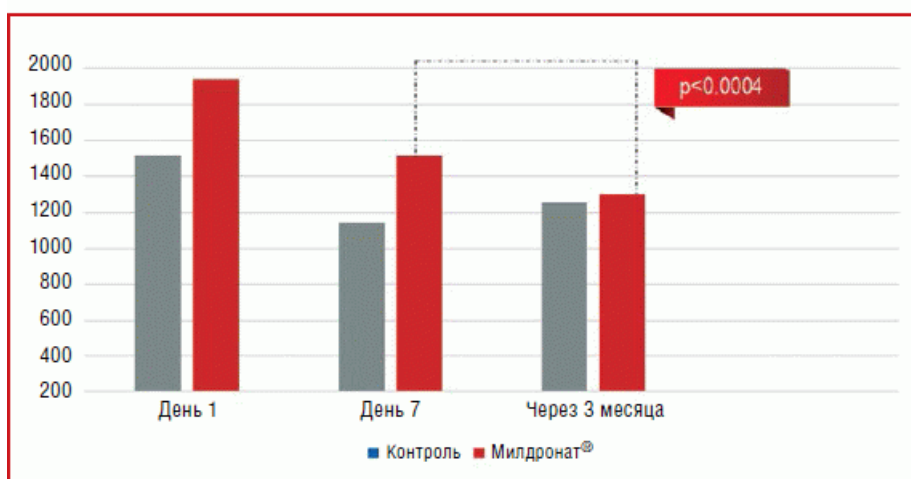


Рис. Динамика уровней NT-proBNP в течение исследования, пг/мл

Обсуждение

Гипоксия — типовой патологический процесс, развивающийся вследствие абсолютной и/или относительной недостаточности биологического окисления, приводящий к нарушению энергетического обеспечения функций и пластических процессов в организме. Понимание того, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой

несоответствие уровня потребления миокардом кислорода объему его доставки коронарным кровотоком, а также нарушение бета-окисления свободных жирных кислот в митохондриях кардиомиоцитов с накоплением в митохондриях недоокисленных продуктов — ацилкарнитина и ацилкоэнзима А (ацетил-КоА), открыло возможность для нового направления медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард — миокардиальную цитопротекцию [5].

Идеология метаболической кардиопротекции сложилась достаточно давно. Использование корректоров метаболизма в схемах лечения пациентов с ХСН началось в 1990-х гг. [6]. Средства метаболического действия, целенаправленно влияющие на обменные процессы при гипоксии, — это препараты различных химических классов, их действие опосредуется различными механизмами: улучшением кислород-транспортной функции крови, поддержанием энергетического баланса клеток, коррекцией функции дыхательной цепи и метаболических нарушений клеток тканей и органов [7].

Милдронат® принадлежит к группе так называемых цитопротекторов — антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Милдронат®, будучи структурным аналогом γ -бутиробетаина (ГББ), является конкурентным ингибитором ГББ-гидроксилазы — последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина в организме человека и животных.

В литературе приводится ряд исследований эффективности применения препарата Милдронат® при лечении ХСН. На сегодня опубликованы результаты более 250 клинических исследований, в которых оценивалась клиническая эффективность мельдония при целом ряде патологических состояний, причем возможности применения этой молекулы в разных областях клинической медицины продолжают активно изучаться. Наиболее существенный опыт его применения, пожалуй, накоплен при лечении пациентов с различными формами ишемической болезни сердца [8].

А. О. Недошивин и соавт. [9, 10] исследовали 60 мужчин с ИБС и ХСН II–III ФК с фракцией выброса менее 45%. В дополнение к стандартной базисной терапии 30 пациентов получали Милдронат® по 1000 мг 1 раз в сутки перорально в течение 4 недель. Контрольную группу составили 30 больных, получающих только базисную терапию. Эффект лечения оценивался по данным ЭхоКГ, при помощи теста шестиминутной ходьбы и с использованием вопросника SF-36 для оценки качества жизни.

Анализ результатов показал, что у пациентов, получавших Милдронат®, к концу курса лечения наблюдалось выраженное увеличение ФВ и уменьшение значений конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ. Степень прироста толерантности к физической нагрузке в группе больных, получавших Милдронат®, оказалась также выше, чем у больных, получавших только стандартную терапию.

Авторами был сделан вывод о том, что включение препарата Милдронат® в комплексную терапию ХСН позволяет обеспечить более выраженное позитивное влияние терапии на состояние гемодинамики, толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов в целом.

Натрийуретические пептиды — класс родственных пептидов, включающий ANP (atrial natriuretic peptide — предсердный натрийуретический пептид), BNP, а также CNP (C-type natriuretic peptide — натрийуретический пептид типа C) и DNP (dendroaspis natriuretic peptide — D-натрийуретический пептид). Интересующий нас BNP синтезируется преимущественно желудочками сердца, а стимулирующим элементом повышенной секреции этого нейrogормона является объемная перегрузка камер сердца [11, 12]. Есть данные о том, что концентрация мозговых натрийуретических пептидов тесно коррелирует с размерами, функцией и массой ЛЖ, что имеет большое значение в диагностике ХСН и прогнозе этих больных [13, 14]. В исследовании С. А. Габрусенко и соавт. [15] изучались взаимосвязи клинических данных, гемодинамических показателей и концентрации натрийуретических пептидов у 110 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Было выявлено, что содержание N-концевого предсердного натрийуретического пептида коррелировало со степенью митральной регургитации и более точно соотносилось с поперечным размером левого предсердия.

Повышенная концентрация натрийуретических пептидов является независимым фактором риска развития декомпенсации и вероятности летального исхода у пациентов с ХСН. R. Berger и соавт. в течение трех лет отслеживали на амбулаторном этапе 452 пациента с умеренной и тяжелой ХСН и фракцией выброса ЛЖ менее 35%. Концентрация мозгового натрийуретического пептида, повышенная еще в начале наблюдения, оказалась независимым фактором, предсказывающим внезапную смерть: только 1% пациентов с уровнем пептида меньше 130 пг/мл умерли внезапно, тогда как среди пациентов с уровнем мозгового натрийуретического пептида выше 130 пг/мл умерли 19% пациентов [16].

В рамках исследования, проведенного E. Lubien и соавт. [17], у 249 пациентов концентрации BNP были сопоставлены с эхокардиографическим параметром — трансмитральным диастолическим потоком. Пациенты были разделены на две группы: первая группа — больные с диастолической дисфункцией ЛЖ, а вторая группа — с референсными показателями диастолической функции ЛЖ. В первой группе концентрация BNP составила 286 ± 31 пг/мл, во второй — 33 ± 3 пг/мл. Примечательно, что наиболее высокие показатели пептида были отмечены в подгруппе больных с рестриктивным типом трансмитрального потока.

Т. К. Lim и соавт. оценили возможность прогнозирования летальности и декомпенсации, ведущей к повторной госпитализации у 132 пациентов с подозрением на ХСН. Уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида 50 пмоль/л и выше и измененная ЭхоКГ оказались независимыми показателями, предсказывающими неблагоприятный исход [18].

Обобщая клинические исследования лечения препаратом Милдронат® ХСН, следует отметить, что Милдронат®: 1) улучшает сократимость миокарда по эхокардиографическим показателям; 2) увеличивает толерантность к физической нагрузке; 3) уменьшает количество желудочковых экстрасистол и не вызывает ишемизацию миокарда при нагрузке; 4) улучшает самочувствие и качество жизни больных; 5) улучшает функцию эндотелия сосудов; 6) может быть включен в схемы комбинированной терапии; 7) обладает благоприятным профилем безопасности; 8) оптимальная суточная доза препарата — 1000 мг в день, при длительности приема до 6 недель.

Заключение

Милдронат® в амбулаторной практике применяется как препарат с полимодальным действием и показан как при изолированной, так и при сочетанной патологиях сердечно-сосудистой системы ишемического генеза — ИБС, ХСН. В условиях стационара применение препарата Милдронат® в комплексной терапии помогает сокращению сроков пребывания больного и улучшает его прогноз.

Внутривенное применение в течение 7–10 дней препарата Милдронат® в дозе 1000 мг/сут с последующим пероральным приемом в дозе 1000 мг/сут в течение 3 месяцев в составе комбинированной терапии у больных с декомпенсацией ХСН оказывает положительное влияние: уменьшает проявления ХСН, что сопровождается снижением тяжести ФК ХСН и уменьшением содержания в крови больных уровня NT-proBNP, благоприятно влияя на прогноз пациентов, снижая вероятность повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Низкий уровень NT-proBNP является прогностически благоприятным признаком и ассоциируется с более низкой вероятностью летального исхода и высоким уровнем качества жизни пациентов с ХСН; благоприятно влияет на структурно-функциональные параметры сердца (уменьшается число пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ и улучшается диастолическая функция сердца).

Проведенное нами клиническое сравнительное исследование подтверждает эффективность, безопасность и благоприятное влияние препарата Милдронат® на прогноз заболевания при острой декомпенсации ХСН на госпитальном этапе и подтверждает необходимость пролонгации его приема на амбулаторном этапе лечения.

Литература

1. Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
2. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Под. ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р. Г. Оганова. В 4 т. Том 2. М.: Логосфера, 2012. 596 с.
3. Dzerve V., Matisone D., Kukulis I. et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (the first report) // *Seminars in Cardiology*. 2005. Vol. 11, № 2. P. 56–64.
4. Галявич А. С., Валиуллина Э. Р. N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид у больных гипертонической болезнью и влияние на него антигипертензивных средств // *Российский кардиологический журнал*. 2006. Т. 11, № 5. С. 76–81.
5. Стаценко М. Е., Туркина С. В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы // *Лечащий Врач*. 2012, № 7.
6. Brottier L., Barat J. L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy // *Eur Heart J*. 1990; 11: 207–212.
7. Морозова Т. Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике // *Лечащий Врач*. 2008. № 6.
8. Дзерве В. Я., Калвиныш И. Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. 2013.
9. Недошивин А. О., Кутузова А. Э., Перепеч Н. Б. Применение Милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // *Клиническая медицина*. 1999; Т. 77. № 3. С. 41.
10. Недошивин А. О. Автореферат дисс. ... д. м. н. СПб, 2002. С. 32.
11. Edvinsson M. L., Ahnstedt H., Edvinsson L., Andersson S. E. Characterization of relaxant responses to natriuretic peptides in the human microcirculation in vitro and in vivo // *Microcirculation*. 2016; 23 (6): 438–446.
12. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? // *Peptides*. 2014; 58: 108–116.
13. Groenning B. A., Nilsson J. C., Sondergaard L. et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations // *Am Heart J*. 2002; 143 (5): 923–929.
14. Gustafsson F., Badsckjær J., Hansen F. S. et al. Value of N-terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography // *Heart Drug*. 2003; 3: 141–146.
15. Габрусенко С. А., Сафрыгина Ю. В., Овчинников А. Г., Масенко В. П., Наумов В. Г., Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н. Клинико-гемодинамический статус и сердечные натрийуретические пептиды в плазме крови больных гипертрофической кардиомиопатией // *Consilium Medicum. Кардиологический вестник*. 2006. Т. 1, № 2.
16. Berger R., Huelsman M., Strecker K. et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic

heart failure // Circulation. 2002. № 105. P. 2392–2397.

17. Lubien E., DeMaria A., Krishnaswamy K. Utility of B-natriuretic peptide in diagnosing diastolic dysfunction // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 595–601.

18. Lim T. K., Hayat S. A., Gaze D. et al. Independent value of echocardiography and N-terminal pro-natriuretic Peptide for the prediction of major outcomes in patients with suspected heart failure // Am J Cardiol. 2007. V. 100, № 5. P. 870–875.

А. С. Сычёва¹

С. В. Царегородцев

А. Л. Кебина

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: docsycheva@gmail.com

Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности/ А. С. Сычёва, С. В. Царегородцев, А. Л. Кебина, А. Л. Вёрткин

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2019; Номера страниц в выпуске: 11-15

Теги: сердце, миокард, ишемия, цитопротекторы

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права защищены.