



HRONISKA SIRDS MAZSPĒJA AR SAMAZINĀTU UN SAGLABĀTU IZSVIEDES FRAKCIJU

Sagatavojusi: Zane Spāre

Hronisku sirds mazspēju (HSM) rada strukturāli vai funkcionāli sirds bojāumi, kuru dēļ pasliktinās sirds kambaru darbība (mazinās izsviedes frakcija) un organismss netiek pilnvērtīgi apasīnots, cieš audu metabolismss. HSM galvenie simptomi ir elpas trūkums, nespēks un kāju tūska (1).

Koronārā sirds slimība ir biežākais sirds mazspējas (SM) cēlonis (70% gadījumu), vārstulu kaites rada 10% HSM

gadījumu, tikpat bieži kardiomiopātija un arteriāla hipertensija, kā arī citi metaboliski, endokrīni, imūni, iekaisīgi, infekciozi, ģenētiski, neoplastiski u.c. procesi, piemēram, grūtniecība, anēmija, slikti kontrolēts diabēts, vairogdziedzera disfunkcija.

SM var izraisīt zāles - bēta adrenoblokatori, kalcija antagonisti, antiaritmiski līdzekļi, citotoksiskas vielas (dokosubicīns, epirubicīns, trastuzumabs).

Sirds mazspēja ir 1-2% iedzīvotāju, bet pēc 80 gadu vecuma tās īpatsvars pieauga līdz 10%.

Sirds mazspēju ar samazinātu izsviedes

frakciju kliniski grūti atšķirt no SM ar saglabātu izsviedes frakciju, bet tās ārstē atšķirīgi.

Sirds mazspēju parasti izsaka kreisā kambara izsviedes frakcija – ja tā ir mazāka par 40%, stāvokli sauc par sirds mazspēju ar samazinātu izsviedes frakciju, ja mazāka par 30% – smaga sirds mazspēja. Ja tā ir vismaz 50% vai 55%, stāvokli sauc par SM ar saglabātu izsviedes frakciju (2).

Ja izsviedes frakcija ir samazināta, ir kliniski simptomi (elpas trūkums) un diagnozi apstiprina ehokardiogramma. Ja izsviedes frakcija ir saglabāta, eho-kardiogrammas rādītāji ir normāli.

Sirds mazspējas klasifikācija pēc funkcionālā stāvokļa [pēc Nujorkas Sirds asociācijas (NYHA) klasifikācijas]

NYHA funkcionālās klases iedala, balstoties uz simptomiem un fizisko aktivitāti.

I klase	Nav fiziskās aktivitātes ierobežojumu. Ikdienas fiziskā aktivitāte neizraisa nogurumu, sirdsklauves vai elpas trūkumu.
II klase	Vieglis fiziskās aktivitātes ierobežojums. Miera stāvoklī pacients jūtas labi, bet ikdienas fiziskā aktivitāte izraisa nogurumu, sirdsklauves vai elpas trūkumu.
III klase	Ievērojams fiziskās aktivitātes ierobežojums. Miera stāvoklī pacients jūtas labi, bet mazāka fiziskā aktivitāte nekā ikdienā izraisa nogurumu, sirdsklauves vai elpas trūkumu.
IV klase	Jebkura fiziska aktivitāte izraisa diskomfortu. Simptomi ir miera stāvoklī. Fiziskas slodzes laikā diskomforts pieaug.

Visiem pacientiem svarīga ir dzīvesveida maiņa un pašaprūpes apguve. Pacientiem regulāri jākontrolē simptomi un kermeņa masa.

Sirds mazspēju ar samazinātu izsviedes frakciju ārstē ar AKE inhibitoriem un atbilstošiem bēta blokatoriem. Aldosterona antagonistu pievieno, ja saglabājušies simptomi.

Šie trīs līdzekļi mazina saslimstību un mirstību. Ja simptomi saglabājas, var lietot arī digoksīnu un diurētiskus līdzekļus.

Nav pierādīts, ka zāles pacientiem ar saglabātu izsviedes frakciju uzlabotu dzīvīzi (2). Ārstēšanai jābalstās uz simptomu, piemēram, hipertensijas, ārstēšanu.

SM terapija ir kompleksa, diferencēta un aptver ļoti plašas iespējas. Vispārīgi pasākumi skar pacientu izglītošanu, šķidruma līdzvara uzturēšanu, masas kontroli, sāls un alkohola patēriņu ierobežošanu, fizisku slodzi, smēkēšanas atmešanu u.c. Specifiska ārstēšana ietver farmakoterapiju, komplikāciju un pavadpatologiju (ītrīma traucējumi, trombembolijs u.c.) korekciju, etioloģisko faktoru invazīvu ārstēšanu (revaskularizācija un sirds vārstuļu patoloģijas korekcija, elektrokardiostimulācija, resinsinronizācijas terapija, defibrilatora implan-

tācija), sirds transplantācija.

Austrālijas speciālisti atzinuši, ka sirds mazspējas kontrolē lietderīgas ir multidisciplināras komandas, kurās darbojas ārsti, medicinas māsas un farmaceiti, kas var sniegt būtiskus ieteikumus par dzīvesveida maiņu.

Pacientiem jāzina sava kermeņa masa, kuras gadījumā stāvoklis bijis stabils. Masa regulāri jākontrolē, lai pamānītu tās palielināšanos šķidruma aiztures dēļ. Pacientiem jāzina, kas viņiem jādara, ja masa palielinās virs noteiktas robežas (piemēram, jāsazinās ar ģimenes ārstu). Var būt nepieciešams ierobežot šķidruma uzņemšanu, lietot diurētisku līdzekli (3).

SIRDZ MAZSPĒJAS FARMAKOTERAPIJA, JA IR SAMAZINĀTA IZSVIEDES FRAKCIJA

Sirds mazspējas ārstēšanas mērķis samazinātās izsviedes frakcijas gadījumā ir simptomu kontrole, kreisā kambara disfunkcijas progresēšanas novēršana, hospitalizācijas riska mazināšana un dzīvīdzies uzlabošana. Tabulā sniegs pārskats par HSM farmakoterapijas galvenām

zāļu grupām, to darbības mehānismu un blaknēm (2).

Ja devas palielināšanu pacents nepanes, devu samazina un, kad pacents ir kliniski stabils, atkal mēģina to palielināt. Ja rodas nozīmīgas blaknes, pirms pilnīgas terapijas pārtraukšanas pāriet uz citām tās pašas grupas zālēm.

Pēc farmakoterapijas sākšanas novēro nozīmīgu simptomu mazināšanos un bieži pacientu pašsajūtu ir laba. Kreisā kambara izsviedes frakcija dažkārt atgriežas normas robežas vai tuvu normali. Zāles, kas pagarina dzīvīdzi, īpaši AKE inhibitorus un bēta blokatorus, nedrīkst pārtraukt lietot, ja pārtraukšanas dēļ sirds mazspēja var atjaunoties. Diurētisku līdzekļu un digoksīnu devu var mazināt vai pārtraukt lietot, ja pacienta stāvoklis ir stabils.

AKE inhibitori un angiotensīna receptoru antagonisti

AKE inhibitori ir pirmās kārtas zāles SM gadījumā ar samazinātu izsviedes frakciju un kreisā kambara disfunkciju bez simptomiem. Tie par 3,8% mazina absolūto mirstības risku (par 20% relatīvo), kā arī miokarda infarkta un hospitalizācijas risku SM dēļ (4). Labvēlīga ietekme rodas drīz un saglabājas ilgstoti. Pētījumi ar angiotensīna receptoru antagonistiem (sartāniem) nepierāda līdzīgu mirstības riska mazināšanu (5, 6). Tādēļ sartāniem nav dodama priekšroka, bet tos var lietot pacientiem, kas nepanes AKE inhibitorus.

Ārstēšanu sāk tūlit pēc diagnozes noteikšanas ar mazāko devu. Ja rodas simptomātiska hipotensija, vispirms jāmazina citu vazodilatatoru deva vai jāpārtrauc to lietošana un pirms AKE inhibitora devas mazināšanas jāmazina diurētiska līdzekļa deva vai jāpārtrauc tā lietošana.

Pieļaujama neliela niero darbības pašlīktināšanās (glomerulārās filtrācijas ātruma samazināšanā līdz 30%). Ja AKE inhibitori izraisa hronisku klepu, var būt lietderīga tā aizstāšana ar sartānu, ja izslēgti citi klepus cēloņi (piemēram, plaušu slimība).

Tabula. Sirds mazspējas farmakoterapija samazinātās izsviedes frakcijas gadījumā (2)

Zāles	Indikācijas	Darbības mehānisms	Blaknes	Piesardzība
AKE inhibitori	Pirmās kārtas terapija, ja KKIF <40%	Mazina nātrija reabsorbētā Mazina aldosterona līmeni	Hipotensija Pasliktinās niero darbība Hiperkaliēmija Hronisks klepus Angioedēma	Ja anamnēzē angioedēma Citu kālija līmeni palielinošu zāļu lietošana
Angiotensīna receptoru antagonisti (sartāni)	Ja nepanes AKE inhibitorus	Mazina vazokonstrikciju Mazina nātrija reabsorbētā Mazina aldosterona līmeni	Hipotensija Pasliktinās niero darbība Hiperkaliēmija	Citu kālija līmeni palielinošu zāļu lietošana
Bēta blokatori	Pirmās kārtas terapija, ja KKIF <40%	Mazina simpātiskās nervu sistēmas aktivitāti Antiaritmiska darbība Atjauno remodelēšanu	Hipotensija Bradikardija Nogurums Bronhu spazmas Impotence Sirds mazspējas pastiprināšanās Hipoglikēmijas maskēšana	2. un 3. pakāpes sirds blokāde Astma Hroniska obstruktīva plaušu slimība – izslēdz nozīmīgu reversibilitāti
Aldosterona antagonisti	Ja simptomi saglabājas pēc AKE inhibitora un bēta blokatora lietošanas un KKIF <40%	Ir vāji diurētiski līdzekļi Mazina aldosterona ietekmi	Hiperkaliēmija Pasliktinās niero darbība Hipotensija Ginekomastija (spironolaktons)	Citu kālija līmeni palielinošu zāļu lietošana
Diurētikas	Mazina sastrēguma simptomus	Mazina nātrija un ūdens aizturi	Niero disfunkcija Hipokaliēmija Podagras pastiprināšanās	Citu kālija līmeni palielinošu zāļu lietošana
Ivabradīns	Sirdsdarbība 77 sietieni minūtē vai ātrāka, par spīti bēta blokatora lietošanai, vai bēta blokatora nepanesība Sinusa ritms	Mazina sirdsdarbības ātrumu sinusa ritmā	Redzes traucējumi (fosfēni) Galvassāpes Bradikardija Priekškambaru mirgošana	3. pakāpes atrioventrikulāra blokāde Sinuatriāla blokāde Pārtraukt, ja rodas priekškambaru mirgošana Pagarināta QT intervāla sindroms
Digoksīns	Sirds mazspēja ar simptomātisku sinusa ritmu, par spīti AKE inhibitora, bēta blokatora, aldosterona antagonista, diurētiska līdzekļa lietošanai Priekškambaru mirgošana	Vāja pozitīva inotropiska darbība Mazina sirdsdarbības ātrumu	Bradikardija Digoksīna toksiskums	Maz terapeitiskais platums Zāļu mijiedarbība Niero darbības traucējumi

KKIF – kreisā kambara izsviedes frakcija.

Bēta blokatori

Bēta blokatori ir nākamie būtiskākie pirmās kārtas līdzekļi sirds mazspējas gadījumā ar samazinātu izsviedes frakciju. Lietojot kopā ar AKE inhibitoriem, tie mazina absolūto mirstības risku par 4,3%

(par 24% relatīvo) un līdzīgā mērā mazina hospitalizācijas biežumu pacientiem ar sirds ritma traucējumiem (7). Bēta blokatori mazina miokarda prasību pēc skābekļa, sargā no išēmijas, darbojas antiaritmiski. Jālieto tikai tie bēta blo-

katori, kam ir pierādīta efektivitāte sirds mazspējas gadījumā. Tie ir bisoprolols, karvedilols, ilgstošas darbības metoprolols un nebivololols (8–12).

Visiem pacientiem, kam ir sirds mazspēja ar samazinātu izsviedes frakciju,

jādod bēta blokatoru. Tos sāk lietot drīz pēc AKE inhibitora lietošanas sākšanas, ja pacents ir kliniski stabils. Tā kā sākumā sirds mazspējas simptomi var pastiprināties, jālieto mazākā deva. Pēc katrais devas palielināšanas jākontrolē pulss, asinsspiediens un sastrēguma simptomi.

Absolūta bēta blokatoru kontrindikācija ir 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāra bloķade. Astma ir tikai relatīva kontrindikācija.

Bēta adrenoblokatoru efekts ir lēns, pat ar iespējamu sākotnēju simptomu pastiprināšanos, tomēr ar neapšaubāmu pakāpenisku pozitīvu ietekmi uz slimības gaitu un mirstības mazināšanu.

Bisoprolols un nebivolols ir izteikti kardioselektīvi, bet karvedilols ir neselektīvs. Ľoti nozīmīgi HSM gadījumā ir tas, ka karvedilols un nebivolols ir vazodilatējoši bēta adrenoblokatori un tiem ir priekšrocības, ja tos lieto pacientiem ar arteriālo hipertensiju. Metoprololam un karvedilolam pierādīta kliniskā efektivitāte pēc miokarda infarkta. Nebivololam vienā pētījumā (SENIORS) pierādīta efektivitāte pacientiem pēc 70 gadu vecuma, kas arī pamato šā preparāta lietošanu vecākiem cilvēkiem.

Ja kliniskais stāvoklis pasliktinās vai sirdsdarbība ir lēnāka nekā 50 sitiens minūtē, jāvērtē devas liebums. Tāpat kā ar AKE inhibitoriem, asimptomātiskas hipertensijas gadījumā terapija nav jāmaina. Ja tā ir simptomātiska pirms lēmuma par bēta blokatora devas mazināšanu, jāapsver citu vazodilatatoru devas mazināšana vai diurētiska līdzekļa devas mazināšana, ja nav sastrēguma. Bisoprololam un metoprololam piemīt neliela vazodilatējoša darbība.

Aldosterona antagonisti

Aldosterona antagonisti (eplerenons) uzlabo dzīvīdzi visa veida sirds mazspējas gadījumā ar samazinātu izsviedes frakciju. Absolūtā mirstības riska mazināšanās par 11% (par 30% relatīvu) smagas sirds mazspējas gadījumā, 7,6% absolūtā mirstības un kardiovaskulāras hospitalizācijas riska mazināšanās (par 37%

relatīvu) vieglas sirds mazspējas gadījumā un absolūtā mirstības riska mazināšanās par 2,3% (par 15% relatīvu) pacientiem ar sirds mazspēju pēc miokarda infarkta (13, 14). Aldosterona antagonistu novērš aldosterona aktivizēšanas blaknes, kas ietver nātrija un ūdens reabsorbciju, un kardiovaskulāru fibrozi.

Var rasties nopietna hiperkaliēmija, īpaši ja ir niero bojājums. Ja pacientam ir cukura diabēts vai niero bojājums, sākumdevu mazina uz pusi. Deva jāmazina uz pusi, ja kālija līmenis pārsniedz 5,5 mmol/l, un lietošana jāpārtrauc, ja tas pārsniedz 6,0 mmol/l. Viršejiem var rasties ginekomastija, taču tā rodas retāk, lietojot eplerenonu nekā spironolaktonu.

Citas zāles

Minēto sirds mazspējas ārstēšanai paredzēto būtisko zāļu triādei (bēta blokatoriem, AKE inhibitoriem un aldosterona antagonistiem) var pievienot citas zāles. Tās var arī izvēlēties, ja pirmās kārtas zāles pacients nepanes.

Diurētikas

Kādā no sirds mazspējas stadijām vari rums pacientu lieto cīpas diurētiskus līdzekļus. Tie jālieto papildus AKE inhibitoram un bēta blokatoram pacientiem ar SM ar samazinātu izsviedes frakciju un simptomātisku sastrēgumu.

Īslaicīgi furosemīdam var pievienot mazu tiazīdu vai kāliju aizturoša diurētiska līdzekļa devu. Pacientiem ar perifērisku tūsku, kas ir rezistenta pret cīpas diurētikām, tie rada sinerģisku diurētisku ietekmi. Stingri jākontrolē niero darbība un kālija līmenis.

Ivabradīns

Ivabradīns mazina sirdsdarbības ātrumu, par 5% samazinot absolūto risku (par 18% relatīvo) kardiovaskulāras mirstības vai hospitalizācijas dēļ no sirds mazspējas. To lieto papildus AKE inhibitoram, aldosterona antagonistam un bēta blokatoram, ja sirdsdarbība ir vismaz 77 sitiens minūtē (15). To var lietot, ja pacents nepanes bēta blokatorus.

Ivabradīnu lieto tikai normāla sinusā ritma gadījumā. Tas neietekmē asinsspiedienu, sirds vadišanu vai miokarda kontraktilitāti.

Tas var izraisīt redzes traucējumus – fotopsiju, kas 77% gadījumu izvēd terapijas laikā. Ivabradīna lietošana jāpārtrauc, ja attīstās priekškambaru fibrilācija.

Digoksīns

Digoksīnu lieto SM simptomātiskai kontrolei, ja stāvoklis uzlabojies pēc terapijas ar AKE inhibitoru, bēta blokatoru, aldosterona antagonistu un diurētisku līdzekli. Tam piemīt vāja pozitīva inotropiska darbība. Priekškambaru fibrilācijas gadījumā digoksīns palēnina sirdsdarbību, kavējot vadišanu atrioventrikulārā mezglā. Digoksīns neuzlabo dzīvīdzi, bet var samazināt ar sirds mazspēju saistītas hospitalizācijas biežumu un simptomus. Digoksīna toksiska ietekme var rasties niero darbības pasliktināšanās vai dehidratācijas dēļ. Parasti simptomi ir slikti dūša, vēršana un miegainība. Digoksīns var būt lietderīgs sirdsdarbības kontrolē, ja sirds mazspējas gadījumā ir priekškambaru fibrilācija (16).

Meldonījs

Meldonījs ir metaboliskas iedarbības līdzeklis, kas mazina karmitīna biosintēzi, optimizē šūnās skābekļa patēriņu, palīelina šūnu slodzes toleranci (1). Kliniskos pētījumos par meldonija (Mildronāts) ietekmi uz sirds funkciju hroniskas sirds mazspējas gadījumā KSS un CD kombinācijā parādīta tā lietošanas lietderība, par ko liecina stenokardijas lēkmju skaita, sirds mazspējas, nitrātu lietošanas apjoma samazināšanās, sirds sistoliskās un diastoliskās funkcijas uzlabošanās (1, 17-19). Mildronāta iekļaušana HSM bāzes terapijā paaugstina ārstēšanas efektivitāti (20).

Koronāras sirds slimības pacientu ar I-II funkcionālās klases (pēc NYHA) hronisku sirds mazspēju trīs mēnešu ilga ārstēšana ar mildronātu (1000 mg dienā) kombinācijā ar AKE inhibitoru uz bāzes terapijas fona rada šādu ietekmi:

- mazinās HSM simptomu smagums un uzlabojas pacientu kliniskais stāvoklis;
- uzlabojas dzīves kvalitāte;
- uzlabojas skeleta muskulatūras funkcionālais stāvoklis, kas veicina fiziskās slodzes tolerances paaugstināšanos;
- uzlabojas miokarda sistoliskā funkcija;
- uzlabojas perifērā asinsrite, kas galvenokārt izpaužas kā asinsvadu dilatējošo īpašību palielināšanās (20).

Zāles, no kurām jāizvairās

Daudzas zāles var paasināt sirds mazspēju (21). Jāizvairās no NPL (arī COX-2 inhibitoriem), jo tie rada sāls un ūdens aizturi un traucē nieru darbībai. SM gadījumā ar samazinātu izsviedes frakciju noteikti nedrīkst lietot verapamilu un diltiazemu – kalcija kanālu blokatorus, kas nepieder pie dihidropiridīnu grupas, to negatīvas inotropiskas darbības dēļ. Antiaritmiskas zāles (izņemot bēta blokatorus un amiodaronu) un tričikliski antidepresanti var izraisīt aritmiju. Kortikosteroidi kavē sāls un ūdens izvadišanu. Pioglitazoni un daži dipeptidileptidāžes 4 (DPP 4) inhibitori var palielināt sirds mazspējas risku. Kāliju neaizturoši diurētiski līdzekļi var palielināt digoksīna toksiskumu, izraisot hipokaliēmiju. Digoksīna koncentrāciju var palielināt amiodaroni un spironolaktoni.

Zāles var mijiedarbīties ar asinszāles līdzekļiem un greipfrūtu sulu.

SIRDS MAZSPĒJA AR SAGLABĀTU IZSVIEDES FRAKCIJU

Salīdzinot ar pacientiem, kam ir sirds mazspēja ar samazinātu izsviedes frakciju, sirds mazspējas slimnieki ar saglabātu izsviedes frakciju ir vecāki, biežāk sievietes un vieniem ir hipertensija, priekšķambaru fibrilāciju, cukura diabēts vai aptaukošāns.

Nav pierādīts, ka zāles pacientiem

ar saglabātu izsviedes frakciju uzlabotu dzīvīdzī, tomēr aldosterona antagonisti var uzlabot klinisko iznākumu (22).

Diurētiski līdzekļi jālieto apdomīgi un jāizvairās no pārmērigas diurēzes. Ārstēšanai jākoncentrējas uz blakusslimību, īpaši hipertensijas, stingru kontroli. Fiziskā slodze var uzlabot dzīves kvalitāti.

Vēres

- Hroniska sirds mazspēja. Kliniskās vadlīnijas. Latvijas Kardioloģu biedrības darba grupa. R., 2012.
- Hopper L, Easton K. Chronic heart failure. Aust Prescr. 2017; 40: 128–361.
- Heart Foundation. Living well with chronic heart failure. National Heart Foundation of Australia; 2015.
- Flather M. D., Yusuf S., Kober L., Pfeffer M., Hall A., Murray G. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet. 2000; 355: 1575–1581.
- Young J. B., Dunlap M. E., Pfeffer M. A., Probstfield J. L., Cohen Solal A., Dietz R. et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. Circulation. 2004; 110: 2618–2626.
- Cohn J. N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1667–1675.
- Kotecha D., Manzano L., Krum H., Rosano G., Holmes J., Altman D. G. et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta analysis. BMJ. 2016.
- CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999; 353: 9–13.
- Packer M., Bristow M. R., Cohn J. N., Colucci W. S., Fowler M. B., Gilbert E. M. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1349–1355.
- Packer M., Fowler M. B., Roecker E. B., Coats A. J., Katus H. A., Krum H. et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002; 106: 2194–2199.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999; 353: 2001–2007.
- Flather M. D., Shibata M. C., Coats A. J., Van Veldhuisen D. J., Parkhomenko A., Borbola J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J. 2005; 26: 215–225.
- Zannad F., McMurray J. J., Krum H. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 11–21.
- Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F. A., Roniker B. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 1309–1321.
- Swedberg K., Komajda M., Bohm M., Borer J. S., Ford I., Dubost Brana A. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376: 875–885.
- Rathore S. S., Curtis J. P., Wang Y., Bristow M. R., Krumholz H. M. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289: 871–878.
- Dzērve V. Mildronāts. Darbības mehānismu un klinisko ieteikumu saistība. Doctus, 2017, Nr.10 (199).
- Горючий В. Н., Тепляков А. Т., Лукинов А. В. и др. Эффективность применения селективного β_1 -блокатора небиволола и цитопротектора милдроната при лечении больных ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский медицинский журнал (г. Томск), 2009; Т. 24; № 4–2: 55–61.
- Стасенко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. Mildronate therapy in patients with chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and autonomous cardiac neuropathy. Russ. Cardiol. J., 2009, № 3 (77): 69–75.
- V. Dzērve, I. Kalviņš. Mildronāts® karadiologijā. Pētījumu apskats. R., 2013.
- Page R. L., O'Bryant C. L., Cheng D., Dow T. J., Ky B., Stein C. M. et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016; 134: e32–69.
- Nanayakkara S., Kaye D. M. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review. Clin Ther. 2015; 37: 2186–2198.