

УДК 616.12-008.64:615.22

ВЛИЯНИЕ МЕКСИКОРА НА ФИЗИЧЕСКУЮ ТОЛЕРАНТНОСТЬ И СТРУКТУРУ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО НАПОЛНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ФОНЕ СТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© Савельева В.В., Михин В.П., Николенко Т.А., Харченко А.В.

Кафедра внутренних болезней № 2 Курского государственного медицинского университета

Цель исследования – изучить влияние 2-месячной терапии мексикором (0,3 г/сут.) на физическую толерантность и структуру диастолического наполнения левого желудочка на фоне статической нагрузки больного с хронической сердечной недостаточностью IIА, II-III ФК. Для получения дополнительных данных о диастолической функции ЛЖ проводилась изометрическая стресс-доплерэхокардиография. Физическую толерантность оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы. Результаты исследования показали, что включение мексикора в состав традиционной терапии больных ХСН привело к увеличению физической толерантности и уменьшению диастолической дисфункции ЛЖ как в состоянии покоя, так и в ответ на статическую нагрузку.

Ключевые слова: мексикор, сердечная недостаточность, диастолическая функция, статическая нагрузка, доплер-эхокардиография, тест 6-минутной ходьбы.

MEXICOR INFLUENCE ON TOLERANCE TO PHYSICAL EXERCISE AND PARAMETERS OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AFTER STATIC PHYSICAL EXERTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Saveljeva V.V., Mikhin V.P., Nikolenko T.A., Kharchenko A.V.

Department of Internal Diseases № 2 of the Kursk State Medical University

The aim of the given study was to assess mexicor influence on tolerance to physical exercises and parameters of left ventricular diastolic function after static physical exertion in patients with ischemic heart disease, complicated with II-III functional classes of chronic heart failure (CHF). Doppler echocardiography was used for investigating the dynamics of left ventricular diastolic filling. The patients' tolerance to physical exertion was estimated with 6-minute walking test. Doppler echocardiography and 6-minute walking test were performed before and after the Mexicor therapy (0.3 mg/day). The investigation results revealed that mexicor increased the tolerance to physical exercises in patients with CHF that was connected with improving the left ventricular diastolic function due to two-month Mexicor therapy.

Key words: Mexicor, heart failure, diastolic function, static effort, doppler echocardiography, 6-minute walking test.

Реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения в развитых странах [6]. Основной причиной ХСН в структуре сердечно-сосудистой патологии служит ишемическая болезнь сердца (ИБС) [16, 19]. Важную роль в формировании нарушений насосной функции сердца, наряду с уменьшением количества функционирующих кардиомиоцитов и развитием кардиосклероза, играют расстройства метаболизма в ишемизированном миокарде, в частности дисбаланс процессов анаэробного и аэробного окисления глюкозы и повышенная интенсивность свободнорадикального окисления

липидов [22]. В этой связи использование у больных ХСН препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде и восстанавливающих функциональную активность клетки, представляется патогенетически обоснованным. Одним из средств, способных оказывать позитивное воздействие на биохимические механизмы образования, транспорта и утилизации энергии, является отечественный препарат мексикор.

Мексикор (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) – синтетический антиоксидант из группы 3-оксипиридинов. Препарат обладает комплексным противоишемическим, а также антиангинальным и антиатеросклеро-

тическим воздействием на основные звенья патогенеза ИБС. Фармакодинамика мексикора такова, что в условиях гипоксии препарат активизирует сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, переключая клеточной метаболизм с преимущественного окисления жирных кислот (ЖК) на окисление глюкозы. Кроме того, при улучшении оксигенации миокарда он не препятствует окислению ЖК на фоне полного использования в энергетической цепи глюкозы. Это выгодно отличает мексикор от других цитопротекторов в частности, триметазида, милдроната, которые блокируют β -окисление и в итоге тормозят использование для энергообмена ЖК как в условиях гипоксии, что, безусловно, патогенетически оправдано, так и при восстановлении или улучшении коронарного кровотока, что может обуславливать негативное воздействие на энергетический баланс, создавая дефицит субстрата окисления [11].

В последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что к наиболее ранним и чувствительным маркерам ишемии миокарда относится нарушение функции диастолического расслабления [2, 3]. Решающую роль в оценке диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) приобретают визуализирующие методы диагностики, в частности доплерэхокардиография, которая служит адекватной заменой дорогостоящим диагностическим методам и дает возможность подтвердить наличие коронарной недостаточности и оценить состояние систолической, диастолической функции и резервные возможности миокарда ЛЖ. Более выраженные изменения параметров диастолического расслабления выявляются при нагрузочных пробах [13, 20, 21, 24]. В качестве нагрузки чаще всего используют тредмил-тест, велоэргометрию, а также чреспищеводную стимуляцию предсердий. Однако во время проведения подобных проб из-за колебаний грудной клетки, одышки и тахикардии возникают трудности визуализации и оценки ДФ ЛЖ методами доплерэхокардиографии [3, 4, 9]. В последнее время большое распространение получают диагностические пробы с изометрической нагрузкой, которые, не вызывая выраженной тахикардии и тахипноэ, позволяют анализировать изменения ДФ миокарда во время физической нагрузки [5, 15].

Показатели диастолического наполнения ЛЖ тесно связаны с функциональным классом ХСН, показателями клинического статуса и качества жизни пациентов с ХСН [23], что делает их высокоинформативными и удобными для оценки физической толерантности больных и эффективности лечения.

Динамический контроль толерантности к физическим нагрузкам больных ХСН также может осуществляться с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) [10, 14, 15], который в отличие от тредмил-теста и велоэргометрии может применяться у больных, имеющих значительные функциональные ограничения, и проводиться в любых амбулаторных условиях. Информативность ТШХ во многом не уступает велоэргометрии и тредмил-тесту [23, 25].

Как показано в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, лечение мексикором на фоне традиционной антиангинальной терапии больных стенокардией сокращает частоту и продолжительность ангинальных эпизодов [25], улучшает состояние атерогенного фона плазмы крови [1], усиливает эффект антигипертензивных препаратов [7, 18]. Однако роль и место мексикора в терапии ХСН до сих пор не определены.

Цель исследования - изучить влияние препарата мексикор на физическую толерантность и структуру диастолического наполнения левого желудочка на фоне статической нагрузки больных хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое параллельное рандомизированное исследование 70 больных (40 женщин в состоянии менопаузы и 30 мужчин), страдающих ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стабильная стенокардия напряжения I-II ФК, гемодинамически незначимые нарушения ритма) с хронической сердечной недостаточностью IIА, II-III ФК. Средний возраст больных составил $57,5 \pm 2,7$ лет.

Обследованные были разделены на 2 группы. Основная группа (23 женщины и 18 мужчин) и контрольная группа (17 женщин и

12 мужчин) длительно получали традиционную терапию: эналаприл 5-10 мг/сут., метопролол 50-100 мг/сут., фуросемид 40 мг/нед., нитросорбид 10-20 мг/сут. В основной группе лечение было дополнено мексикором 0,3 г/сут в течение 2-х месяцев.

Доплер-эхокардиография проводилась на аппарате SONOS 500 (фирма "Hewlett Packard", США) датчиком 1,9-2,5 МГц. Исследование проводилось по стандартной методике.

Для оценки функциональных способностей ЛЖ проводилась доплерэхокардиография на фоне статической нагрузки (изометрическая стресс-доплерэхокардиография). Для достижения нагрузки, пациент поднимал нижнюю конечность под углом в 30 градусов к горизонтальной плоскости и ее удерживал ее с усилием, равным весу ноги, в течение 3 минут (модификация методики предложенной А.Н. Шопиным и соавт. [17]). Измерение показателей, характеризующих диастолическую функцию сердца, осуществлялось в исходном состоянии, на 3-й минуте (сразу после окончания статической нагрузки), а также через 3 минуты после нагрузки. Определялись следующие показатели: время изоволюмического расслабления ЛЖ IVRT, пиковые скорости трансмитрального потока E и A, отношение пиковых скоростей E и A (E/A), длительность потоков быстрого T_E и медленного наполнения T_A ЛЖ, время замедления скорости потока быстрого наполнения DT_E , интегральная скорость потоков быстрого и атриального наполнения A/E, конечное диастолическое давление КДД по формуле Th. Stork и соавт. [9].

Физическую толерантность оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы по традиционной схеме [10, 14]. Учитывали следующие параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), S – пройденная пациентом дистанция (м), V – скорость ходьбы (м/с), A – выполненная работа (кгм), W – мощность выполненной нагрузки (кгм/с) рассчитывались по формулам: $V = S/T$, $A = SF$ и $W = SF/t$.

Результаты обработаны статистически с помощью параметрических методов. Стати-

стически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент включения в исследование у больных основной и контрольной групп доплерэхокардиографические параметры трансмитрального потока соответствовали I типу диастолической дисфункции, что проявлялось в увеличении значения КДД до $25,38 \pm 1,37$ мм рт.ст., (это в два раза превышает норму), уменьшении отношения E/A до $0,89 \pm 0,03$. Отмечалось увеличение IVRT до $0,105 \pm 0,005$ с, что явилось следствием замедления релаксации ЛЖ в диастолу.

В обеих группах статическая нагрузка сопровождалась дальнейшим угнетением релаксации ЛЖ, что нашло отражение в достоверном изменении показателей диастолической функции ЛЖ: КДД составило $27,08 \pm 1,74$ мм рт.ст, отношение E/A – $0,72 \pm 0,025$, IVRT – $0,118 \pm 0,004$ с ($p < 0,05$), величина пика A достоверно не изменилась. Параметры трансмитрального потока, измеренные через 3 минуты отдыха, к исходным значениям не вернулись (табл. 1, рис. 1, 3, 4).

Подобные изменения диастолической функции ЛЖ в ответ на физическую нагрузку у больных ХСН были отмечены в ряде работ [2, 17], авторы которых считают, что ишемия миокарда существенно изменяет структуру ранней фазы диастолы ЛЖ, что отражается в уменьшении отношения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости позднего наполнения трансмитрального потока. Эти изменения обусловлены нарушением процессов энергообмена в миокарде и накоплением в нем предшествующих синтезу АТФ, прежде всего, из-за дефицита оксигенации [12]. При физической нагрузке потребность миокарда в кислороде существенно возрастает, что при ограниченном коронарном кровотоке приводит к усугублению диастолической дисфункции ЛЖ [3, 4, 17].

В результате месячной терапии мексикором в сочетании с традиционным лечением отмечено улучшение ДФ ЛЖ в покое: вели-

Изменения структуры диастолического расслабления левого желудочка в ответ на статическую нагрузку на фоне терапии мексикором

Этапы исследования	Этапы пробы		До пробы	После пробы	3 минуты отдыха
	Параметры				
До лечения	V_E , см/с		62,455±1,687	54,227±1,723	55,391±1,822*
	V_A , см/с		69,709±1,839	74,673±1,593*	72,318±2,255
1 месяц лечения	V_E , см/с		68,664±1,983	68,145±1,879	67,991±1,895
	V_A , см/с		63,573±1,124	63,127±0,903	64,936±0,832
2 месяца лечения	V_E , см/с		67,991±1,270	74,227±1,422*	73,445±1,250*
	V_A , см/с		64,936±0,767	59,264±0,467*	59,200±0,545*
2 месяца отмены	V_E , см/с		65,127±1,791	68,409±1,671*	68,418±1,554*
	V_A , см/с		66,236±1,011	62,100±1,108*	62,745±0,884*

*- $p < 0,05$ в сравнении с параметрами до пробы.

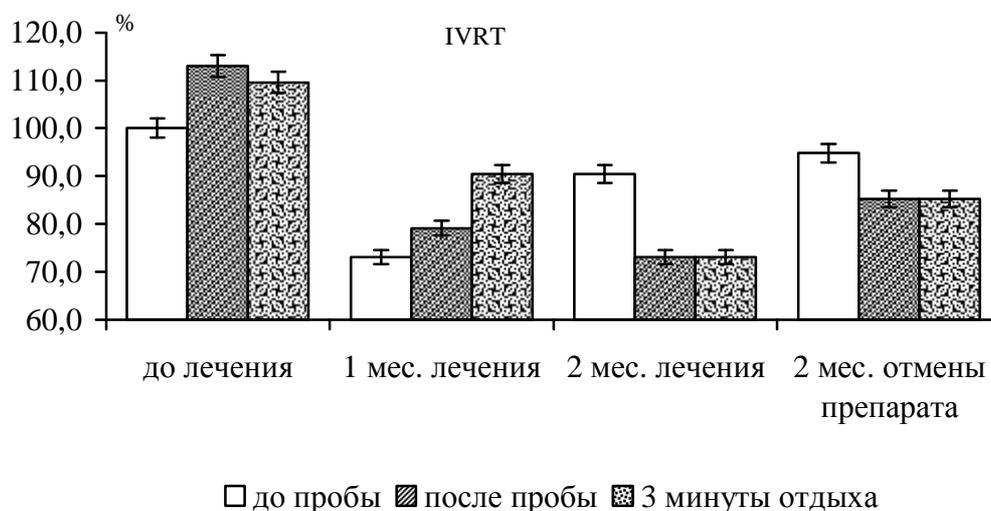


Рис. 1. Изменение IVRT (с) на фоне лечения мексикором.

*- $p < 0,05$ в сравнении с параметрами до пробы.

чина пика E возросла на 10,3%, пик A уменьшился на 8,8%, отношение E/A увеличилось на 21,4% (до $1,081 \pm 0,026$), IVRT уменьшилось до $0,076 \pm 0,002$ с, что составило 27,5%, КДД снизилось на 37,3% (до $15,924 \pm 0,45737$ мм рт.ст.), DT_E сократилось на 28,5% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). После проведения пробы в основной группе достоверно изменилось только значе-

ние IVRT, оно увеличилось до $0,083 \pm 0,002$ с, что свидетельствует об ухудшении релаксации ЛЖ в ответ на физическую нагрузку, изменения остальных параметров были не достоверны. Через 3 минуты отдыха наблюдалось некоторое увеличение КДД и DT_E , однако их значения оставались ниже исходного уровня. Значение IVRT к параметрам покоя не вернулось (табл. 1, рис. 1-4).

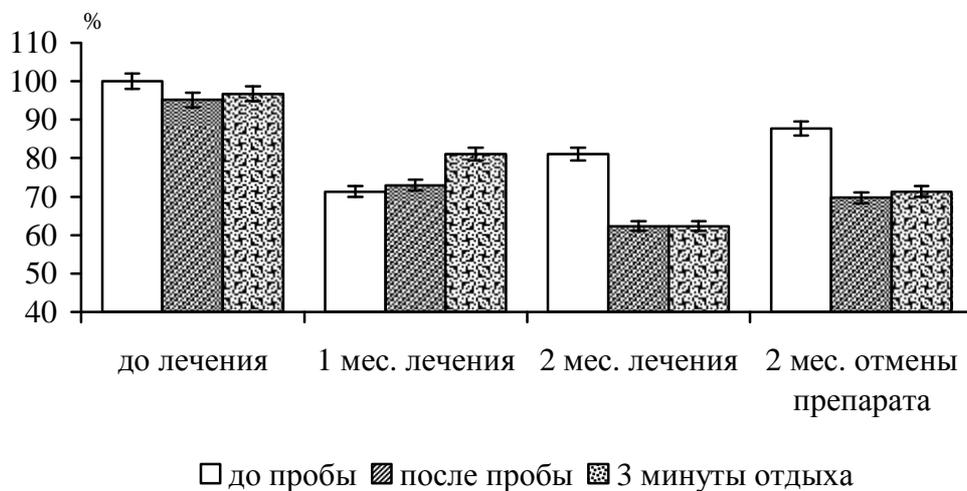


Рис. 2. Изменение DT_E (с) на фоне лечения мексикором.
*- p < 0,05 в сравнении с параметрами до пробы.

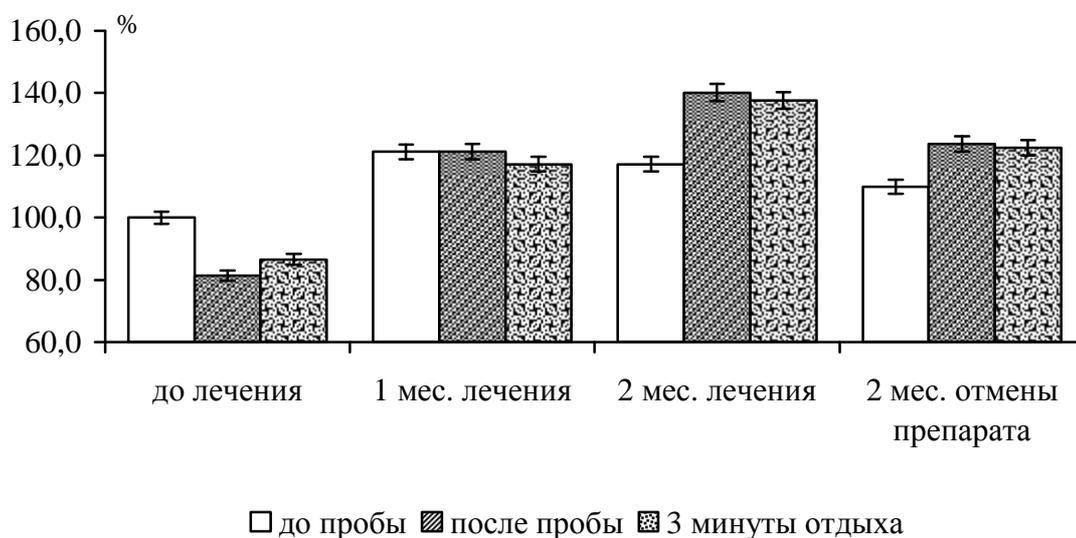


Рис. 3. Изменение отношения E/A на фоне терапии мексикором.
*- p < 0,05 в сравнении с параметрами до пробы.

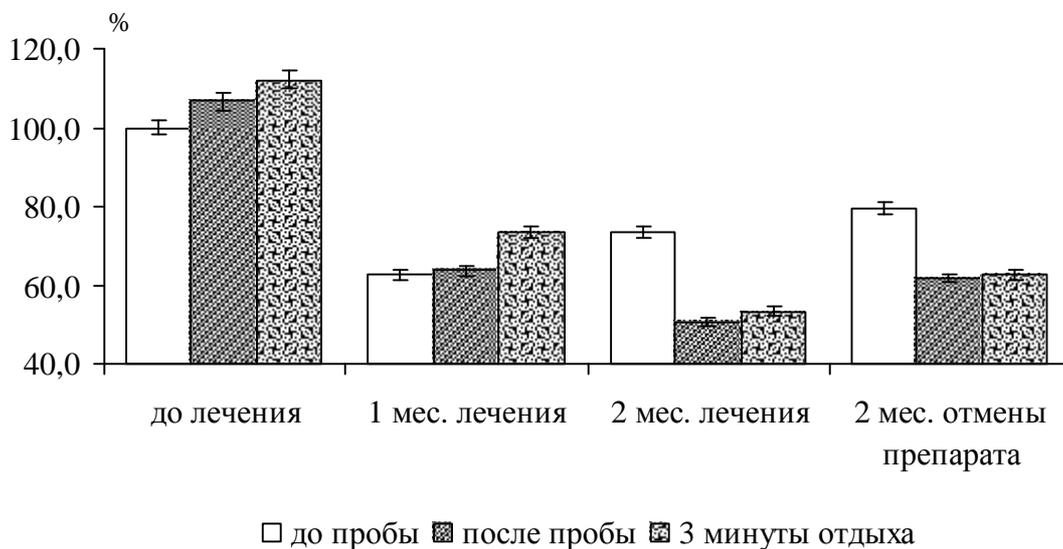


Рис. 4. Изменение КДД (мм рт.ст.) на фоне терапии мексикором.
*- p < 0,05 в сравнении с параметрами до пробы.

В конце второго месяца восстановления показателей ДФ ЛЖ в покое продолжалось, что подтверждается дальнейшим понижением КДД на 26,4% (до $18,68 \pm 0,37$ мм рт.ст.) и IVRT на 9,5% (до $0,95 \pm 0,002$ с); увеличением E/A на 17,4% (до $1,05 \pm 0,01$); укорочением DT_E на 18%. Разнонаправленные изменения пиковых скоростей E и A также были достоверны ($p < 0,05$, табл. 1, рис. 1-4).

Диастолическая функция ЛЖ больных основной группы через 2 месяца терапии мексикором характеризовалась более адекватной, чем после месячного курса, реакцией на статическую нагрузку. Наблюдалось достоверное уменьшение величины IVRT на 20,2%, DT_E – на 23,3%, пика A – на 8,7%, увеличение значения пика E составило 9,4%, отношения E/A – 20,4%, КДД снизилось на 31,4% ($p < 0,05$). Через 3 минуты отдыха значения параметров трансмитрального потока не достигли величин, полученных в покое (табл. 1, рис. 1-4).

В основной группе через два месяца после отмены мексикора, по ряду параметров наблюдался достаточно продолжительный период последействия, в частности, за период отмены значение IVRT, величина пиков E и A, отношение E/A достоверно не изменились. Отмечалось увеличение DT_E до $0,097 \pm 0,005$ с и КДД до $20,211 \pm 0,417$ мм рт.ст., но их значения не достигли исходного уровня ($p < 0,05$). В ответ на статическую нагрузку значение IVRT уменьшилось на 10,5%, DT_E – на 20,6%, отношение E/A возросло на 13,6%, снижение КДД составило 22,4% в сравнении

с параметрами покоя. В восстановительный период отмечалось дальнейшее увеличение отношения E/A и уменьшение КДД ($p < 0,05$, табл. 1, рис. 1-4).

В группе сравнения за период наблюдения достоверных сдвигов параметров диастолического наполнения как в покое, так и при нагрузке не наблюдалось. Различия в динамике параметров ДФ между группами достоверны по критерию χ^2 .

При сопоставлении изменений спектра трансмитрального диастолического потока с динамикой ФК ХСН в основной группе выявлено полное соответствие сдвига структуры диастолического наполнения со степенью улучшения клинического статуса больных: уже через месяц отмечалось достоверное увеличение пройденного пути на 14,3%, выполненной работы на 14,2%, скорости ходьбы на 14,2% и мощности выполненной нагрузки на 14,4%, ЧДД снизилась на 24,3% ($p < 0,05$). Значения ЧСС, зарегистрированные на этапах ТШХ, не имели достоверных отличий от исходных параметров, что, по-видимому, объясняется низкой мощностью выполняемой нагрузки. В конце второго месяца лечения отмечалось дальнейшее увеличение S на 21,2%, A на 21,4%, V на 20,7% и W на 21,4% ($p < 0,05$) (рис. 5). Достигнутое в ходе лечения увеличение физической толерантности сохранялось и через 2 месяца после отмены мексикора, что также согласуется с позитивными сдвигами в структуре диастолического наполнения ЛЖ. В контрольной группе по результатам ТШХ достоверного изменения

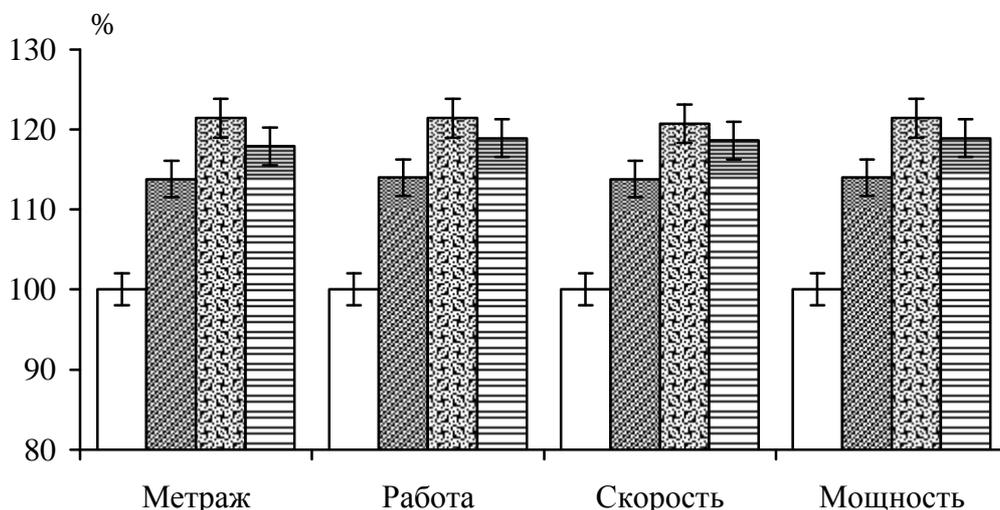


Рис. 5. Результаты теста с 6-минутной ходьбой на фоне терапии мексикором.

*- $p < 0,05$ в сравнении с параметрами до лечения.

ЛИТЕРАТУРА

оцениваемых параметров в сравнении с исходными значениями не было, что подтверждается отсутствием улучшения ДФ миокарда ЛЖ при изометрической стресс-доплерэхокардиографии.

Наши результаты согласуются с данными литературы о способности мексикора существенно увеличивать пороговую мощность и объем выполненной работы у больных стабильной стенокардией напряжения [8].

Таким образом, включение мексикора в состав традиционной терапии больных ХСН привело к увеличению физической толерантности и уменьшению диастолической дисфункции ЛЖ как в состоянии покоя, так и в ответ на статическую нагрузку. Полученные результаты действия мексикора, вероятно, обусловлены несколькими причинами. С одной стороны, мексикор улучшает энергетический обмен в ишемизированном миокарде, с другой – обладает антиоксидантной активностью, в результате которой уменьшается свободнорадикальная дегградация эндогенного и экзогенного NO, что в итоге уменьшает последствия хронического окислительного стресса [12] и способствует переходу гипертрофированного миокарда в активное состояние [8]. Указанные механизмы лежат в основе эффектов последствия препарата, описанных выше.

Результаты работы позволяют рекомендовать использование мексикора в комплексной терапии больных ХСН.

Основываясь на вышеизложенном, можно сделать следующие выводы:

1. Применение цитопротектора мексикора в дополнение к стандартной терапии ХСН улучшает диастолическую функцию миокарда левого желудочка (увеличивает E/A, уменьшает КДД и IVRT).

2. Терапия мексикором способствует увеличению толерантности к физическим нагрузкам по результатам теста с 6-минутной ходьбой.

3. Предложенная модифицированная проба с изометрической нагрузкой не менее информативна, чем оригинальная методика.

Модифицированная изометрическая стресс-доплерэхокардиография является надежным тестом ранней оценки состояния центральной гемодинамики и эффективности проводимой терапии.

1. *Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Лопатин Ю.М. и др.* Роль различных клинических. Гемодинамических и нейрогуморальных факторов в определении тяжести хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 1995. – № 11. – С. 4-12.
2. *Алехин М.Н., Седов В.П.* Доплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка // Терапевтический архив. – 1996. – № 12. – С. 84-88.
3. *Бащинский С.Е., Осипов М.А.* Диагностическая ценность изучения диастолической функции левого желудочка при проведении стресс-доплерэхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1991. – № 9. – С. 28-31.
4. *Бащинский С.Е., Осипов М.А., Барт Б.Я.* Применение стресс-доплерэхокардиографии для диагностики ишемической болезни сердца в амбулаторных условиях // Кардиология. – 1991. – № 11. – С. 26-29.
5. *Беленков Ю.А., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю.* Динамика диастолического наполнения и диастолического резерва у больных с хронической сердечной недостаточностью при применении различных типов медикаментозного лечения: сравнительное доплерэхокардиографическое исследование // Кардиология. – 1996. – № 9. – С. 38-50.
6. *Беленков Ю.А., Агеев Ф.Т.* Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности // Рус. мед. журн. – 1999. – № 2. – С. 51-55.
7. *Голиков А.П., Лукьянов М.М. и др.* Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 3. – С. 10-16.
8. *Закирова А.Н.* Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС // Терапевтический архив. – 1996. – № 9. – С. 37-40.
9. *Корытников К.И.* Импульсная доплерэхокардиография в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1993. – № 1. – С. 28-31.
10. *Кутузова А.Э., Недошивин А.О., Перепеч Н.Б.* Реабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью: физические тренировки на стационарном этапе // Проблемы реабилитации. – 2000. – № 2. – С. 102-105.

11. Лукьянова Л.Д. Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. – М.: Медицина, 1990. – С. 184-216.
12. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – С. 272.
13. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения доплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1. – № 2. – С. 266-70.
14. Перепеч Н.Б., Кутузова А.Э., Недошивин А.О. Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78. – № 12. – С. 31-33.
15. Сидоренко Г.И., Фролов А.В., Станкевич В.И. Некоторые итоги и перспективы исследований сердечной недостаточности // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 4-8.
16. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Левчук Н.Н., Кобалова Ж.Д. Клинико-статистический анализ хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. – 1999. – № 1. – С. 42-46.
17. Шопин А.Н., Козлов С.Е., Миньковская Л.И. Изометрическая стресс-доплер-эхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 11-13.
18. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. и др. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией // Научно-практический журнал "Медицинский вестник МВД". – 2005. – № 2.
19. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S. et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study // Eur Heart J. – 1999. – № 20. – С. 421-428.
20. Feigenbaum H. Evolution of stress-testing // Circulation. – 1992. – № 85. – P. 1217-1218.
21. Garcia-Fernandez M.A., Azevedo J., Moreno M. et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging // Eur Heart J. – 1999. – № 20. – P. 496-505.
22. Lopaschuk G.D. Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism // Presse Med. – 1998. – № 27. – P. 2100-2104.
23. O'Keefe S.t., Lye M., Donnellan C., Carnichael D.N. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients // Heart. – 1998. – № 80. – P. 377-382.
24. Picano E. Stress – Echocardiography. - Berlin, 1996.
25. Roul G., Germain P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? // Amer. Heart J. – 1998. – № 3. – С. 449-457.