

РОЛЬ МЕТАБОЛИТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.Н. Максимова^{1*}, М.Л. Максимов², Я.Р. Нарциссов³, Р.М. Заславская⁴, Е.В. Калинина⁵

¹ Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии
115404, Москва, ул. 6-я Радиальная, 24

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Медицинский научно-производственный комплекс «БИОТИКИ»
115404, Москва, ул. 6-я Радиальная, 24

⁴ Городская клиническая больница №60. 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 1

⁵ Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Рассматриваются вопросы метаболитной терапии хронической сердечной недостаточности препаратами глутаминовой кислоты. Приводятся возможные механизмы действия этих препаратов. В качестве примера приводится собственное исследование препарата глутаминовой кислоты при хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, метаболитная терапия, глутатион.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):577-581

Role of the metabolite therapy for the treatment of chronic heart failure

L.N. Maksimova^{1*}, M.L. Maksimov², Y.R. Nartsissov³, R.M. Zaslavskaya⁴, E.V. Kalinina⁵

¹ Research Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology. 6 Radialnaya ul. 24, Moscow, 115404 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

³ Medical Research and Production Complex "BIOTIKI". 6 Radialnaya ul. 24, Moscow, 115404 Russia

⁴ City Clinical Hospital № 60. Novogireevskaya ul. 1, Moscow, 111123 Russia

⁵ Peoples' Friendship University of Russia. Mikluho-Maclaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Questions of metabolite therapy with drugs based on glutamic acid in patients with chronic heart failure are considered. Possible modes of action of these drugs are presented. Results of the proper study of glutamic acid based drug in chronic heart failure are presented as examples.

Key words: chronic heart failure, metabolite therapy, glutathione.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):577-581

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как правило, является не самостоятельным заболеванием, а следствием тяжелых заболеваний сердца и сосудов (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, клапанные пороки сердца). Сердечная недостаточность может протекать по-разному: при гипертонической болезни – длительно, годами, а при инфаркте миокарда – сердечная недостаточность может появиться через несколько недель.

Эффективность лечения ХСН нейрогуморальными антагонистами (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона) доказана как многоцентровыми исследованиями, так и широкой клинической практикой [1-6]. Но, несмотря на известный прогресс фармакотерапии, эффективность такого лечения остается недостаточно удовлетворительной из-за возникающих осложнений в виде нарушений ритма и проводимости сердца, стойкой сердечной недостаточности. Все эти препараты приносят лишь временное облегчение и улучшают качество жизни на относительно небольшой период времени. Это вызывает необходимость поиска принципиально новых путей в лечении сердечно-сосудистых (ССЗ) заболеваний [7-10].

Сведения об авторах:

Максимова Людмила Николаевна – к.м.н., зам. директора НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии

Максимов Максим Леонидович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Нарциссов Ярослав Рюрикович – к.ф.-м.н., директор МНПК «БИОТИКИ»

Заславская Рина Михайловна – д.м.н., профессор, консультант кардиологического и пульмонологического отделений ГКБ №60

Калинина Елена Валентиновна – д.б.н., доцент РУДН

щающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона) доказана как многоцентровыми исследованиями, так и широкой клинической практикой [1-6]. Но, несмотря на известный прогресс фармакотерапии, эффективность такого лечения остается недостаточно удовлетворительной из-за возникающих осложнений в виде нарушений ритма и проводимости сердца, стойкой сердечной недостаточности. Все эти препараты приносят лишь временное облегчение и улучшают качество жизни на относительно небольшой период времени. Это вызывает необходимость поиска принципиально новых путей в лечении сердечно-сосудистых (ССЗ) заболеваний [7-10].

Метаболитная терапия хронической сердечной недостаточности

На сегодняшний день наиболее перспективным из них является оптимизация использования кислорода клетками в условиях ишемии с помощью препаратов, действующих на внутриклеточный метаболизм и обладающих цитопротективными свойствами. Отлич-

тельной особенностью метаболитных цитопротекторов является их способность повышать энергосберегающую и энергосинтезирующую функцию клеток без изменения системной гемодинамики, а также защищать кардиомиоциты от повреждающего действия свободных радикалов [11-13].

Метаболические нарушения являются важным патогенетическим аспектом развития хронической сердечной недостаточности: это – ишемия, энергодефицит, оксидативный стресс и нарушение кальциевого обмена. Для профилактики указанных метаболитных сдвигов особое значение приобретают щадящие способы коррекции [14-18]. Такими свойствами обладают естественные метаболиты и, в частности, глутатион.

Глутатион в организме человека синтезируется печенью. Глутатион вовлечен в метаболизм многочисленных соединений, он защищает клетку от канцерогенов, токсинов, пестицидов, оказывает противовоспалительный эффект. Но самая главная функция глутатиона – это антиоксидантная защита. Он является самым мощным и самым важным антиоксидантом, который вырабатывается в организме [19-27]. Wice S. с соавт. [20] на изолированных сердцах крыс изучали влияние глутаминовой кислоты (ГК) на реперфузионное повреждение миокарда. При этом наблюдалось уменьшение времени фибрилляции желудочков и набухания кардиомиоцитов, улучшалось восстановление сократительной способности миокарда во время реперфузии. Потребление кислорода при этом не изменялось.

Шмерельсон М.Б. с соавт. [21] отмечают положительное действие ГК в дозе 20 мг/кг на сердце при протезировании искусственных клапанов в условиях использования аппарата искусственного кровообращения в виде увеличения сократительной функции миокарда в доишемическом периоде, сохранения высокого содержания АТФ и креатинфосфата в миокарде в период ишемии, благоприятном восстановлении сердечного ритма в постишемическом периоде. Наблюдалось уменьшение частоты острой сердечной недостаточности и развития нарушения ритма в послеоперационном периоде, а также увеличение количества больных с восстановленным синусовым ритмом при исходной мерцательной аритмии.

Глутатион является «сборщиком» свободных радикалов в клетках. Он является основным звеном трех антиоксидантных систем организма, в которую входят три глутатионзависимых фермента: это глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза и глутатион-трансфераза. Восстановленный глутатион (GSH) обладает собственной антиоксидантной активностью. Таким образом, глутатион:

- участвует в детоксикации ксенобиотиков
- инактивирует свободные радикалы

- обрывает цепь реакций свободно-радикального перекисного окисления липидов
- перестраивает энергетический метаболизм миокарда, повышая его эффективность.

В московском Научно-исследовательском институте цитохимии и молекулярной фармакологии создана оригинальная композиция, в состав которой входят три заменимых аминокислоты: глицин, глутаминовая кислота и цистин (по 70 мг каждой). Эта композиция получила название Элтацин и была внедрена в производство МНПК «БИОТИКИ», где на протяжении более 20 лет разрабатываются метаболитные лекарственные средства. В доклинических исследованиях была показана безопасность препарата [22,23]. Элтацин регулирует работу дыхательной цепи и цикла Кребса, увеличивая количество АТФ, оптимизируя использование кислорода клеткой, проявляя, таким образом, кардиопротективные свойства. Препарат оказывает эффективное индуцирующее действие на внутриклеточный пул глутатиона и глутатион-зависимых и антиоксидантных ферментов, а также обладает цитопротекторными свойствами [24-26].

Нами также проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в четырех клинических учреждениях г. Москвы. Целью исследования являлось изучение влияния препарата Элтацин на динамику клинического статуса, функционального класса (ФК) сердечной недостаточности, сократительную способность миокарда у больных ХСН 1-3 ФК. В исследовании участвовало 156 пациентов с ХСН 1-3 ФК с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 35\%$.

В первую, контрольную группу (группа 1; n=67), вошли пациенты, получавшие базисную терапию: ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, нитраты. Кроме того пациенты принимали препарат плацебо, внешне идентичный исследуемому препарату. Во второй группе (n=89) базисная терапия была дополнена Элтацином, по 1 таблетке 3 р/д, в течение 21 дня. Ни врач, ни пациент не знали о характере принимаемого препарата (плацебо или активный препарат).

Помимо общеклинических обследований у больных исходно и после окончания курса лечения изучали динамику клинических симптомов, уровня артериального давления, параметров суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой (6МТХ).

При проведении ЭКГ-мониторирования по Холтеру определяли количество эпизодов депрессии сегмента ST, количество эпизодов элевации сегмента ST, количество вентрикулярных и суправентрикулярных экстрасистол.

Кроме этого определяли состояние окислительного стресса по уровню продуктов перекисного окисле-

Таблица 1. Динамика изучаемых показателей в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n=67)		Группа 2 (n=89)	
	Исходно	Через 21 день	Исходно	Через 21 день
ОХС, ммоль/л	6,8±0,2	6,6±0,2	8,4±0,3	7,7±0,3***
ТГ, ммоль/л	1,98±0,11	1,89±0,1	2,5±0,12	1,95±0,15***
ФК ХСН (NYHA)	3,2±0,11	2,6±0,15**	3,2±0,1	2,15±0,13***
ЧСС, уд/мин	82±3,1	68±1,3**	79,6±3,9	70,9±3,1**
САД, мм рт.ст.	168±5,0	136±2,3***	148±5,3	127±2,1***
ДАД, мм рт.ст.	96±3,4	83±1,7**	86±2,4	79±1,2**
6МТХ, м	138±6,5	192±2,4***	185±13,9	296±14***

ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ФК ХСН – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; 6МТХ – тест с 6-минутной ходьбой. **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n=67)		Группа 2 (n=89)	
	Исходно	Через 21 день	Исходно	Через 21 день
КДР, мм	56,8±0,9	56,7±0,9	55,9±1,2	55,0±1,2**
КСР, мм	41,6±1,2	41,6±1,2	41,8±1,5	40,4±1,5***
УО, мл	81±80,9	80,9±2,5	76,6±2,6	80,6±2,6**
ФВ, %	51,3±1,7	51,1±1,8	50,1±1,9	53,1±1,8***
КДО, мл	160,5±5,8	159,4±5,6	157,4±7,9	150,4±7,4***
КСО, мл	80,0±5,1	79,8±5,0	81,1±7,1	76,1±6,5***
УПЗР, %	26,1±1,2	25,9±1,2	26,2±1,2	27,9±1,2***
VE, м/с	0,51±0,04	0,54±0,03	0,51±0,03	0,57±0,03**
VA, м/с	0,49±0,03	0,50±0,02	0,52±0,03	0,53±0,02
VE/VA	1,04±0,3	1,08±0,1	0,98±0,12	1,07±0,05

КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УПЗР – укорочение передне-заднего размера ЛЖ; VE – скорость раннего диастолического наполнения; VA – скорость медленного наполнения; VE/VA – отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости медленного наполнения

ния липидов (ПОЛ) и степень антиоксидантной защиты (АОЗ) в организме. У всех исследуемых лиц до и после курса лечения, определяли уровень малонового диальдегида (МДА), который является конечным продуктом ПОЛ, содержание глутатиона (GSH), глутатион-зависимых ферментов: глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы (GSH-P, GSH-R), а также каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах.

Анализ полученных данных (табл. 1 и 2) показал значимое снижение уровня общего холестерина и триглицеридов в группе, в обеих группах улучшились показатели гемодинамики, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Уменьшение линейных и объемных показателей левого желудочка в группе 2 оказало благоприятное воздействие на ударный объем и фракцию выброса. Улучшение данных параметров привело к значимому улучшению глобальной систолической функции левого желудочка и, следовательно, к повышению сокра-

тительной способности миокарда. Полученные результаты в группе 1 свидетельствуют о том, что включение плацебо не улучшило сократительную способность миокарда. Снижение ФК ХСН было статистически значимым в обеих группах (на 19% в группе с плацебо и на 33% в группе с Элтацином).

Исходно в обеих группах была выявлено нарушение диастолической функции левого желудочка. Курс проведенного лечения в основной группе в большей степени оказал нормализующее влияние на диастолическую дисфункцию. Это проявилось достоверным повышением величины VE на 14% и снижением времени изоволюмического расслабления на 13%. В контрольной группе значимым было лишь уменьшение значения последнего показателя на 16%.

Сравнительная оценка параметров ЭКГ-мониторирования по Холтеру показала, что в группе 2 отмечено значимое уменьшение количества эпизодов депрессии и элевации сегмента ST (на 86% и 84% против 83% и

Таблица 3. Динамика показателей ПОЛ и АОЗ в исследуемых группах

Показатели	Группа 1 (n=67)		Группа 2 (n=89)	
	Исходно	Через 21 день	Исходно	Через 21 день
МДА, нмоль/гНв	5,9±0,13	5,7±0,15	5,3±0,06	3,9±0,09***
СОД, ед/гНв	130±4,7	134,6±6,1	138±2,2	221±1,3***
Каталаза, ммоль/минхг(Нв)	10,9±0,4	11,4±0,5	11,4±0,3	15,3±0,2***
GSH, мкмоль/минхг(Нв)	1,47±0,07	1,53±0,08	3,4±0,06	5,2±0,05***
GSH-P, мкмоль/минхг(Нв)	14,2±0,5	15,7±0,8	18,3±0,3	23,2±0,4***
GSH-R, мкмоль/минхг(Нв)	1,5±0,08	1,7±0,08	2,76±0,2	4,2±0,23***

МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; GSH – глутатион; GSH-P – глутатион-пероксидаза; GSH-R – глутатион-редуктаза

83% в контрольной группе, соответственно). Кроме того, в основной группе отмечено значимое сокращение количества суправентрикулярных экстрасистол на 82%, динамика числа желудочковых экстрасистол была незначимой.

Через 21 день от начала приема препаратов в группе 2 отмечено значимое снижение уровня малонового диальдегида, что указывает на уменьшение количества активных форм кислорода. Все показатели антиоксидантного статуса значимо повысились, что свидетельствует об активации антиоксидантной защиты организма (АОЗ). В группе 1 не отмечено значимого изменения параметров окислительного стресса.

Нежелательных явлений во время проводимого лечения ни в одной клинике не отмечено.

В работах Р.М. Заславской, Г.В. Лилицы и др. [28] было показано, что Элтацин является не только кар-

диопротектором, но и обладает метеопротективным действием. Во время клинических исследований при приеме Элтацина по 1-3 таблетки в сутки уменьшалась метеочувствительность больных [28].

Заключение

На основании проведенных исследований можно заключить, что введение препарата Элтацин в стандартную терапию является патогенетически обоснованным. Пациентам с ХСН назначение этого препарата нужно начинать как можно раньше. Длительность терапии зависит от состояния больного: чем тяжелее пациент, тем курс лечения будет более длительным.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (3rd revision). Heart Failure 2010; 11 (1):1-57. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (3-й пересмотр). Сердечная Недостаточность 2010;11(1):1-57).
- Chazova EI, Belenkov YuN. Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases. Moscow: Litterra; 2005. Russian (Чазова Е.И., Беленков Ю.Н. Рациональная фармакотерапия сердечнососудистых заболеваний. М.: Литтерра; 2005).
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction/ results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
- Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. Effect on mortality by trandolapril after myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
- Jong P, Yusuf S, Rousseau MF et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. Lancet 2003; 361: 1843-8.
- Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure results of meta-analysis 1. Am Heart J 2001; 141: 899-907.
- Liitsa GV, Zaslavskaya RM, Kalinina EV. The effectiveness of metabolic drugs in treatment of elderly patients with myocardial infarction, and heart failure. Clinical Medicine 2005; 83 (3): 54-7. Russian (Лилицы Г.В., Заславская Р.М., Калинина Е.В. Эффективность метаболических препаратов в комплексном лечении пожилых больных постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения. Клиническая Медицина 2005; 83(3): 54-7).
- Amosova EN. Metabolic therapy myocardial injury caused by myocardial ischemia. A new approach to the treatment of ischemic heart disease and heart failure. Ukrainian Journal of Cardiology 2000; (4): 86-92. Russian (Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией миокарда. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Украинский Кардиологический Журнал 2000; (4): 86-92).
- Nikonov VV, Pavlenko AYU. Metabolic therapy of hypoxic conditions. Medical Emergency Conditions 2009; (3): 22-3. Russian (Никонов В.В., Павленко А.Ю. Метаболическая терапия гипоксических состояний. Медицина Неотложных Состояний 2009; (3): 22-3).
- Kosarev VV, Babanov SA. The clinical pharmacology of modern cardiocytoprotectors. Russian Medical Journal 2011; 19 (26): 1619-23. Russian (Косарев В.В., Бабанов А.О. Особенности клинической фармакологии современных кардиоцитопротекторов. Русский Медицинский Журнал 2011; 19(26): 1619-23).
- Simonenko VB. Antioxidants in the treatment of myocardial infarction. Clinical Medicine 1998; 76 (11): 20-5. Russian (Симоненко В.Б. Антиоксиданты в комплексной терапии инфаркта миокарда. Клиническая Медицина 1998; 76(11): 20-5).
- Nagornev VA. The role of antioxidants in the treatment of elderly patients with coronary artery disease. Russian Journal of Medicine 2011, 9 (18): 767-9. Russian (Наргоров В.А. Роль антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС. Русский Медицинский Журнал 2011; 9(18): 767-9).
- Korneev AA. The role of glutathione in the formation of the metabolic response of the cells to hypoxia. Proceedings of the Academy of Sciences, Series Biology 1993; (4): 542-9. Russian (Корнеев А.А. Роль глутатиона в формировании метаболического ответа клетки на гипоксию. Известия Академии Наук, Серия Биология 1993; (4): 542-9).
- Korneev AA, Nartsissov JR. The use of glutathione as a sacrificial agent in hypoxic exposure. Bulletin Experimental Biology and Medicine 1993; (9): 261-3. Russian (Корнеев А.А., Нарциссов Я.Р. Использование глутатиона в качестве протекторного средства при гипоксическом воздействии. Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины 1993; (9): 261-3).
- Korneev AA. Some aspects of the molecular regulation of cellular mitochondrial respiratory chain. Proceedings of the Academic of Sciences, Series Biology 1994; (3): 363-74. Russian (Корнеев А.А. Некоторые аспекты молекулярной клеточной регуляции дыхательной цепи митохондрий. Известия Академических Наук, Серия Биология 1994;(3): 363-74).

17. Korneev AA. On the mechanism of the damaging effect of hypoxia on the respiratory chain and methods of its pharmacological correction. *Experimental and Clinical Pharmacology* 1994; 57 (1): 45-7. Russian (Корнеев А. А. О механизме повреждающего действия гипоксии на дыхательную цепь и способах ее фармакологической коррекции. *Экспериментальная и Клиническая Фармакология* 1994; 57(1): 45-7).
18. Gusev EI, Skvortsov VI. *Cerebral ischemia*. Moscow: Medicine; 2001. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001).
19. Petrov VI, Grigoriev IA, Adzhienko VL, Yanitskaya AV. Stress-protective properties of new analogs of neurotransmitter amino acids. *Experimental and Clinical Pharmacology* 1996; 59 (5): 6-8. Russian (Петров В.И. Григорьев И.А., Аджиенко В.Л., Яницкая А.В. Стресспротекторные свойства новых аналогов медиаторных аминокислот. *Экспериментальная и Клиническая Фармакология* 1996; 59(5): 6-8).
20. Wise S., Buttrick Mawner T et al. Beneficial impact of specific substances on cardiac reperfusion injury in vitro. *Clin Nut* 1992;11: 71.
21. Shmerelson MB, Boyarinov GA, Pichurin VV. Protection of pre ischemic heart glutamic acid in cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology and Resuscitation* 1990; (2): 3-7. Russian (Шмерельсон М.Б., Бояринов Г.А., Пичурин В.В. Предишемическая защита сердца глутаминовой кислотой в условиях искусственного кровообращения. *Анестезиология и Реаниматология* 1990;(2): 3-7).
22. Arzamastsev EV, Gus'kova TA, Rudakov AG, et al. Guidelines for the Study of general toxic effect of pharmacological substances. *Bulletin of the Pharmacological Committee* 1998; (1): 27-32. Russian (Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Рудаков А.Г., и др. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. *Вестник Фармакологического Комитета* 1998; (1): 27-32).
23. Berezovskaya IV, Balygina ES. Comparative evaluation of methods of approximate estimation of the rats in toxicological experiments. *Pharmacology and Toxicology* 1976; (5): 20. Russian (Березовская И.В., Бальгина Е.С. Сравнительная оценка методов ориентировочной оценки крыс в токсикологическом эксперименте. *Фармакология и Токсикология* 1976; (5): 20).
24. Zaslavskaya RM, Komissarova IA, Kalinina EV, et al. Evaluation of amino acid metabolite complex therapy in patients with coronary heart disease elderly. *Clinical Medicine* 1999; 77 (4) :46-9. Russian (Заславская Р.М., Комиссарова И.А., Калинина Е.В., и др. Оценка эффективности метаболической терапии комплексом аминокислот у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста. *Клиническая Медицина* 1999;77(4):46-9).
25. Kalinina EV, Zaslavskaya RM. Eltatsin antioxidant effect in the treatment of elderly patients with coronary artery disease. *Collection of scientific and practical work of employees of City Clinical Hospital № 60*. Moscow: Overlay; 2007: 118-120. Russian (Калинина Е.В. Заславская Р.М. Антиоксидантный эффект Элтатина в терапии больных ИБС пожилого возраста. *Сборник научно-практических работ сотрудников городской клинической больницы № 60*. М.: Оверлей; 2007: 118-120).
26. Kalinina EV, Komissarova IA, Zaslavskaya RM, Lilita GV. The influence of the drug metabolite Eltatsin on oxidative level of elderly patients with coronary artery disease. *Clinical Gerontology* 2003; 9 (9): 9. Russian (Калинина Е.В., Комиссарова И.А., Заславская Р.М., Лилица Г.В. Влияние метаболического препарата Элтатин на оксидантный уровень больных ИБС пожилого возраста. *Клиническая Геронтология* 2003; 9(9): 9).
27. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008, 7 (6) suppl 4: 1-45. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2008; 7(6), Приложение 4: 1-45).
28. Zaslavsky RM, Scherban EA, MM Teyblyum Optimization of treatment of weather and magnetically sensitive hypertensive patients with coronary artery disease with the use of adaptogens. *Moscow: Medpraktika*; 2012. Russian (Заславская Р.М., Щербань Э.А., Тейблум М.М. Оптимизация лечения метео- и магниточувствительных больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с использованием адаптогенов. М.: Медпрактика; 2012).

Поступила: 16.10.2013
Принята в печать: 21.10.2013