

**В.П. Михин\***

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 2, г. Курск

# ЦИТОПРОТЕКЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ: ДОСТИГНУТЫЕ УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. ЧАСТЬ 1

**Резюме**

Статья посвящена новому направлению в медикаментозном лечении ИБС и АГ — применению цитопротективных и антиоксидантных средств. Рассматриваются внутриклеточные механизмы развития гипоксии и ишемии тканей, окислительного стресса, возможные пути коррекции этих процессов. Приведена классификация цитопротекторов, подробно рассмотрены их механизмы действия, показания, результаты их применения при различных формах ИБС и АГ, а также других состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом и дисфункцией сосудистого эндотелия.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, цитопротекторы, антиоксиданты, дисфункция сосудистого эндотелия.

**Abstract**

The article is devoted to a new direction in medical treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension — the use of cytoprotective and antioxidant agents. The intracellular mechanisms of development of hypoxia and ischemia, fabrics, oxidative stress, possible ways of correction of these processes are discussed. Classification of cytoprotectors considered their mechanisms of action, indications, results of their application in various forms of ischemic heart disease and arterial hypertension, and other conditions involving oxidative stress and vascular dysfunction of endothelium are given.

**Key words:** ischemic heart disease, arterial hypertension, cytoprotectors, antioxidants.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, СРО — свободнорадикальное окисление, ЖК — жирные кислоты, СЖК — свободные ЖК.

Реализация приоритетных национальных программ по здравоохранению в Российской Федерации привела к некоторому уменьшению за последние годы смертности в России от сердечно-сосудистых заболеваний, однако она ещё превышает соответствующие показатели развитых стран Европы и Северной Америки [32], а дебют сердечно-сосудистой патологии у россиян наблюдается в более молодом возрасте [34, 35].

Основными причинами смерти при сердечно-сосудистой патологии служат ИБС (68%) и инсульт (27%) на фоне АГ, и даже адекватной терапии (59% случаев) нередко бывает недостаточно [8, 32, 34].

Несмотря на успехи в лечении ИБС, обусловленных внедрением ангиопластики, использованием эффективных гиполипидемических средств, фибринолитиков, появлением высокотехнологичных методов неоангиогенеза, традиционная антиангинальная терапия коронарного атеросклероза остаётся основополагающей в арсенале терапевтов и кардиологов.

## ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК

При ишемии миокарда развивается динамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его реальным обеспечением, что ведёт к гипоксии миокарда, сопровождающейся двумя кардинальными патологическими нарушениями внутриклеточного метаболизма: снижением продукции основного энергетического субстрата клетки — молекул АТФ и активацией процессов СРО, ведущих к угнетению функциональной активности кардиомиоцитов и непосредственному разрушению клеточных структур.

Активация СРО обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов, наличием дислипидемии, при которых содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды (липопротеиды низкой и очень низкой плотности, триглицериды) служат лёгким субстратом для перекисного окисления. Перекисно модифицированные липопротеи-

\* Контакты. E-mail: mikhinvp@yandex.ru. Телефон: (4712) 52-98-66

ды обладают значительно большей атерогенной активностью, увеличивают накопление холестерина в стенке артерий и ускоряют прогрессирование атеросклероза [3, 10, 22].

При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются, в результате чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, недоокисленные ЖК, легко подверженные перекисному окислению с образованием свободных радикалов, угнетающих систему антиоксидантной защиты организма.

Создаётся парадоксальная ситуация: уменьшение поступления кислорода в клетку приводит к увеличению активных кислородных радикалов, окисляющих и разрушающих клеточные структуры, инактивирующие клеточные ферменты.

После каждого эпизода транзиторной ишемии следует реперфузия миокарда (частичное восстановление кровотока за счёт коллатералей, применения антиангинальных средств или реканализации при ангиопластике и др.), которая сопровождается активацией (в сотни раз) свободнорадикальных процессов за счёт лавинообразного перекисного окисления скопившихся в большом количестве недоокисленных промежуточных метаболитов энергетической цепи, прежде всего недоокисленных ЖК [19, 21]. Продукты деградации перекисей повышают свёртываемость крови, увеличивают её вязкость, агрегацию и адгезию форменных элементов крови.

Высокая концентрация пероксидов ускоряет распад оксида азота (NO) — ключевого вазорелаксирующего фактора, синтезируемого сосудистым эндотелием, с образованием пероксинитрита — крайне цитотоксического соединения. Ускоренный распад эндотелиального NO стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO (из потребляемых больным нитропрепаратов) уменьшает их терапевтическую эффективность [25].

Свободные радикалы модифицируют NO-рецепторы эндотелия, уменьшая их чувствительность, снижают активность эндотелиальной NO-синтазы, инициируют аритмогенный эффект, повреждают кардиомиоциты, способствуют расширению зоны некроза [9, 14].

Активация свободнорадикальных процессов при АГ усугубляет дисфункцию сосудистого эндотелия, снижает эффективность большинства гипотензивных средств, реализующих свои вазодилатирующие свойства через рецепторную систему эндотелия и NO [4, 8].

В основе формирования клинической картины и морфофункциональных изменений миокарда при острых и хронических формах ИБС лежат нарушения энергетического внутриклеточного обмена и накопление высокоактивных цитотоксических свободных радикалов кислорода (перекисей), обусловленные гипоксией миокарда.

Поэтому основу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные (вазоактивные) средства (нитраты, антагонисты кальция) либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий ( $\beta$ -адреноблокаторы), снижающих потребность миокарда в кислороде путём уменьшения ЧСС.

Несмотря на совершенствование фармакодинамических и фармакокинетических свойств используемых в настоящее время антиангинальных средств (в том числе блокатора  $\text{if}$ -рецепторов ивабрадина), перспективы существенного прорыва в лечении ИБС посредством вышеуказанных гемодинамически активных препаратов остаются весьма призрачными, т.к. появление принципиально новых по механизму действия антиангинальных средств представляется делом будущего.

## МИОКАРДИАЛЬНАЯ ЦИТОПРОТЕКЦИЯ

В этой связи особый интерес представляет новое направление в лечении ИБС — миокардиальная цитопротекция. В основе действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, сохранять жизнеспособность тканей в условиях ишемии, не теряя или быстро восстанавливая её функциональную активность.

Основными направлениями миокардиальной цитопротекции служат:

- 1) улучшение энергообеспечения ишемизированной ткани путём оптимизации образования и расходования энергии (АТФ);
- 2) снижение интенсивности свободнорадикальных процессов и инактивация свободных активных радикалов кислорода, образующихся в процессе окислительного стресса.
- 3) оптимизация внутриклеточного энергообмена за счёт уменьшения потребности клетки в кислороде при сохранении или активации синтеза АТФ, используя менее кислородоёмкие метаболические процессы, включая:
  - непосредственное введение в клетку с последующим транспортом в митохондрию молекул АТФ

<sup>1</sup> Окисление глюкозы в метаболической цепи синтеза АТФ требует на одну молекулу АТФ на 35–40% кислорода меньше, чем при окислении ЖК, при этом экономия кислорода в этом случае создаётся не только за счёт особенностей метаболического цикла окисления глюкозы (до 20%), но и за счёт отсутствия необходимости поступления ЖК в митохондрию (около 15–20%), активный транспорт которых требует АТФ, дефицитной в условиях гипоксии.

либо промежуточных продуктов окисления глюкозы или ЖК;

- стимуляция образования АТФ за счёт анаэробного гликолиза;
- переключение энергетических аэробных цепей синтеза АТФ на кислородсберегающие процессы<sup>1</sup>.

Основной причиной нарушения функции клетки и её гибели при острой либо хронической ишемии является гипоксия, связанная с нарушением оксигенации ткани, обусловленной хроническим или острым нарушением артериального кровотока вследствие стенозирования либо тромбирования сосуда.

Нарушения внутриклеточного энергообмена связаны именно с недостаточностью кислорода, а не с дефицитом субстрата окисления — глюкозы, СЖК, в достаточном количестве присутствующих в клетке.

Проведённые в 60–80-е гг. XX в. работы показали, что введение различными путями в ишемизированную ткань глюкозы фактически не влияло на её выживаемость, в то время как оксигенация приводила к существенному улучшению её состояния.

История создания кардиопротективных препаратов насчитывает несколько десятилетий. На первых порах попытки цитопротекции, направленные на увеличение жизнеспособности миокарда в условиях ишемии, сводились к применению энергоёмких субстратов, занимающих промежуточное положение в цикле окисления глюкозы и потому требующих меньше кислорода для своего окисления и получения АТФ.

Проводились попытки непосредственного введения в кровоток молекул АТФ (трифосадеин) и их предшественников (инозин-рибозин, АМФ — аденозинмонофосфат) или других соединений, имеющих макроэргические фосфорорганические связи (фосфокреатин). Однако клинические исследования подтвердили бесперспективность такого пути цитопротекции в связи с невозможностью доставки достаточного объёма энергоёмких субстратов в митохондрии клеток, требующих введения огромных доз таких препаратов.

Так называемые «метаболические средства», витаминно-аминокислотные комплексы (содержат L-карнитин, лизин, витамины В<sub>6</sub>, В<sub>1</sub> и др.) не дали ощутимых результатов при клиническом применении, а тиотриазолин, кверцетин не получили достоверной доказательной базы своей эффективности [4, 7]. Малоизученным и не имеющим в настоящее время статуса лекарственного средства является цитохром С (один из компонентов дыхательной цитохромной цепи, способствует интенсификации транспорта протонов и электронов к цитохромоксидазе в дыхательной цепи при синтезе АТФ, что не сопровождается улучшением синтеза АТФ [35]).

Безуспешными оказались попытки активации внутриклеточного анаэробного гликолиза, в связи с малой энергоотдачей этого процесса [22, 27]. Учитывая особенности метаболических изменений в ишемизированной ткани, оптимальный цитопротектор должен обладать как энергооптимизирующими (кислородсберегающими), так и антиоксидантными свойствами, позволяющими корректировать ключевые патогенетические звенья морфофункциональных нарушений миокарда при ишемии [18, 19].

К сожалению, до настоящего времени не существует единой классификации кардиоцитопротекторов, и их систематизация в большинстве фармакологических изданий сводится лишь к последовательному изложению [15, 16]. Предпринимались попытки разделять указанные средства по химическому составу, но из-за их значительного разнообразия такое разделение не нашло применения на практике. Ряд авторов разделяет цитопротекторы по их действию на клеточный метаболизм, что вполне обосновано [26]:

- торможение окисления СЖК (триметазидин, ранолазин);
- усиление поступления глюкозы в миокард (раствор глюкоза – натрий – инсулин);
- стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин);
- восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин);
- улучшение трансмиокардиального транспорта NAD<sup>+</sup>/NADH (аминокислоты);
- открытие K<sup>+</sup>-АТФ-каналов (никорандил).

Однако в этом случае в одну систематизацию попадают как медицинские препараты, так и БАДы, отдельные химические соединения или комплексы аминокислот, не имеющие статуса лекарственного препарата. Учитывая имеющийся на сегодняшний день уровень знаний в области биохимии и патофизиологии клетки, развитие технологий синтеза органических соединений и возможности фармацевтической промышленности, нам представляется, что классификация современных кардиоцитопротекторов может выглядеть следующим образом.

**Классификация кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта (принята на VII Конгрессе Российского научного медицинского общества терапевтов, Москва, 23–25 ноября 2012 г.)**

I. Внутримитохондриальные цитопротекторы.

- 1.1. Торможение окисления ЖК:
  - подавление β-окисления ЖК (триметазидин, ранолазин);
  - подавление транспорта ЖК в митохондрии (мельдоний — Миддронат).
- 1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина — Мексикор).
- 1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10).

II. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии — фосфокреатин, глюкозо-инсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота.

III. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиотриазолин) — мало разработаны и мало эффективны.

IV. Антиоксиданты (эмоксипин, митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами [24]).

## ВЫБОР ЦИТОПРОТЕКТОРА

Несмотря на достаточно объёмный перечень средств, которые по формальным признакам можно отнести к соединениям, созданным для повышения переносимости клеткой острой или хронической ишемии, в настоящее время реальными, действенными противоишемическими средствами, чьи эффекты получили многократное экспериментальное и клиническое подтверждение, остаются препараты, оказывающие прямое воздействие на поддержание в условиях ишемии синтеза АТФ за счёт уменьшения потребности в кислороде. Большинство этих препаратов обладают определённой антиоксидантной активностью, что позволяет им ограничивать проявления окислительного стресса при ишемии.

В норме кардиомиоциты получают АТФ за счёт расщепления ацетил-КоА (аКоА) в цикле Кребса (рис. 1), где основными источниками энергии выступают глюкоза и СЖК. При достаточной оксигенации в условиях адекватного кровоснабжения большая часть (около 60–80%) аКоА образуется за счёт окисления СЖК, а остальные 20–40% — за счёт окисления глюкозы (гликолиза) или лактата, поступающих в клетку из крови.

В итоге аКоА, окисление которого в цикле Кребса до двуокиси углерода служит основным источником АТФ, может образовываться как за счёт окисления глюкозы, так и СЖК. Образование аКоА из СЖК про-

исходит в митохондриях за счёт их  $\beta$ -окисления. Такой путь энергообразования в условиях адекватной оксигенации оптимален, т.к. в результате образуется большое количество аКоА и, соответственно, молекул АТФ, но кислородозатратен, поскольку транспорт в митохондрии и окисление СЖК требует энергозатрат АТФ.

Синтез АТФ за счёт окисления глюкозы менее производителен, но более экономичен с точки зрения потребности в кислороде (на 35–40% менее кислородозатратен в пересчёте на одну молекулу АТФ).

В условиях достаточной оксигенации эти два альтернативных пути энергообразования находятся в состоянии динамического равновесия, при этом жирнокислотный путь является основным, а гликолизный — дополнительным, способным более оперативно и менее энергозатратно среагировать на внезапно возникшие потребности кардиомиоцитов в АТФ.

В условиях гипоксии развивается угнетение процессов митохондриального окисления, подавляется активность НАД-зависимых оксидаз (дегидрогеназ) цикла Кребса, ФАД-зависимой сукцинатоксидазы, что ведёт к угнетению фосфорилирования и вызывает нарастающий дефицит АТФ [3, 7, 18], сопровождающийся ацидозом в связи с ингибированием недоокисленными ЖК катаболизма лактата. Угнетаются все энергозависимые процессы клетки с нарушением структурной целостности мембран [10].



Рисунок 1. Точки приложения основных митохондриальных цитопротекторов

Большинство используемых в настоящее время кардиопротекторов (триметазидин, ранолазин, Милдронат) разными путями блокируют  $\beta$ -окисление ЖК в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы.

Триметазидин блокирует  $\beta$ -окисление ЖК в митохондриях за счёт ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы, что стимулирует окисления глюкозы. Препарат снижает продукцию протонов и ограничивает внутриклеточное накопление  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , ускоряет обновление мембранных фосфолипидов, что определяет его мембранстабилизирующие свойства. Аналогичным действием обладает ранолазин, относящийся к неспецифическим блокаторам  $\beta$ -окисления ЖК [5, 31, 37].

Применение триметазида сопровождается небольшим накоплением в митохондриях недоокисленных ЖК, которые сами могут послужить субстратом для перекисного окисления, вызывая образование токсичных свободных радикалов. Ряд исследований не подтвердили реальную токсичность этих процессов, обнаружив способность препарата снижать перекисную модификацию внутриклеточных липидов [5, 12, 17, 36], другие рассматривают такое «замусоривание» митохондрий как нежелательное явление [23].

Таких нежелательных эффектов лишен кардиоцитопротектор Милдронат, он инактивирует образование карнитина (из  $\gamma$ -бутиробетаина за счёт конкурентного ингибирования  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы), который, в свою очередь, обеспечивает транспорт СЖК в митохондрии клетки, в результате ограничивается поступление в митохондрии СЖК, на окисление которых требуется много кислорода.

Преимущества Милдроната состоят в том, что препарат опосредованно тормозит  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях, препятствуя транспорту ЖК в митохондрии. В отличие от триметазида, Милдронат не увеличивает уровень недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК, предшествующих их  $\beta$ -окислению, которые служат источником образования токсических пероксидов в результате активации свободнорадикальных процессов при ишемии и реперфузии [41].

Другим представителем кардиопротекторов является этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор), имеющий альтернативные точки приложения в каскаде митохондриального энергетического обмена и уменьшающий потребность клетки в кислороде на каждую синтезируемую молекулу АТФ.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является первым в своем роде цитопротективным препаратом, стимулирующим ключевые звенья сукцинатзависимых фрагментов цикла Кребса в митохондри-

ях, сукцинатдегидрогеназный путь окисления, гликолиз, элементы цитохромной цепи, обеспечивая максимальную утилизацию глюкозы.

Важно, что он непосредственно не угнетает окисление ЖК (рис. 1), т.к. блокада окисления ЖК при нормальной оксигенации (либо сниженной в периферических зонах ишемии) может привести к дефициту субстрата окисления (есть чем окислять, но не хватит того, что окислять) и нарушению синтеза АТФ в этих зонах, в ишемизированных сегментах миокарда и других тканях, что возможно при использовании иных кардиоцитопротекторов [6, 20, 23, 27–30].

Наряду с пероральной, этилметилгидроксипиридина сукцинат имеет инъекционную форму, позволяющую использовать препарат в неотложных ситуациях [2, 13, 20, 23].

Клинические исследования эффективности кардиоцитопротекторов, использующих гликолиз как кислородсберегающий способ оптимизации энергообмена ишемизированной ткани, показали их достаточно высокую эффективность.

В частности, применение триметазида у больных стабильной стенокардией (исследования TEMS, TRIMPOL, ТРИУМФ) уменьшало частоту ангинозных приступов, число эпизодов ишемии при холтеровском мониторинге, потребность в нитроглицерине [38], повышало физическую толерантность больных, антиангинальную эффективность антагонистов кальция и  $\beta$ -адреноблокаторов [42].

Широкое распространение в лечении хронической ИБС получили цитопротекторы Милдронат и Мексикор в качестве дополнения к стандартной антиангинальной терапии, что позволяет повысить физическую толерантность больных, увеличить при пробах с физической нагрузкой пороговую мощность, объём выполненной работы, сократить потребность в сублингвальных нитратах, уменьшить частоту, продолжительность периодов ишемии и величину суммарного интеграла смещения сегмента ST при суточном мониторинге ЭКГ [22, 23, 33].

④

#### Список литературы

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности. Киев, 2000. С. 159.
2. Аронов Д.М. Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике // РМЖ. 2004. Т. 12, № 15.
3. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 157 с.
4. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 3. С. 2–9.
5. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфар-



- кта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские медицинские вести. 2008. Том 13, № 236. С. 41.
6. Воронина В.А. Отечественный препарат нового поколения. Мексидол®: основные эффекты, механизм действия, применение. Москва, 2005.
  7. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.: Антекс, 1993. 254 с.
  8. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед, 2006. 254 с.
  9. Зайцев Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. Т. 40, № 2. С. 14–17.
  10. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001.
  11. Калвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova. 2002. № 3. С. 3–15.
  12. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Результаты клинического этапа национальной программы ПРЕМЬЕРА // Прогресс в кардиологии. 2006. № 2. С. 12–16.
  13. Клебанов Г.И., Капитанов А.Б., Теселкин Ю.О. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: Мексидола, Эмоксипина и Проксипина // Биол. мембраны. 1998. № 15. С. 227–237.
  14. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. СПб.: Питер, 1999. С. 291–360.
  15. Клиническая фармакология / Ред. В.Г. Кукеса. 2008.
  16. Кожога Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М., 2007. 278 с.
  17. Кухарчук В.И., Сергиенко И.И., Гобрусенко С.А. и др. Влияние метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // Врач. 2007. № 10. С. 56–62.
  18. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. 2004. № 2. С. 72–81.
  19. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Москва: РКНПК МЗ РФ, 2001.
  20. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината // Хим. фарм. 1990. № 8. С. 8–11.
  21. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.
  22. Меньшикова Е.Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994. С. 58–77.
  23. Михин В.П. Кардиопротектор Мексикор — новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Под ред. д.м.н., проф. В.П. Михина. Москва, 2008. 52 с.
  24. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // Архивъ внутренней медицины. 2011. № 1. С. 21–28.
  25. Мусеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9, № 6. С. 202–205.
  26. Недошвин А.О. Миокардиальный цитопротектор Милдронат в кардиологической практике. <http://meddd.ru/kardiologiya/optimizatsiya-energeticheskogo-metabolizma-ubolnyih-/miokardialnyiy-tsitoprotektor-mildronat-v-terapii>.
  27. Светликова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Купавна, 1994. 39 с.
  28. Сернов Л.Д. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности Мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. № 1. С. 24–28.
  29. Смирнов Л.Д. Фармакологические свойства и перспективные области клинического применения антиоксидантов гетероароматического ряда. На юбилейной конференции «Научные идеи академика Н.М. Эмануэля и современная наука». Москва, 2005.
  30. Современный подход к цитопротективной терапии. Методическое пособие для врачей. Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2010, 34 с.
  31. Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10(1). С. 1–4.
  32. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 6, ч. 1. С. 15–24.
  33. Тюриков П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности Милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения / П.Ю. Тюриков // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова. 2004. № 3. С. 57–59.
  34. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Росс. кардиол. журнал. 2006. № 4. С. 45–50.
  35. Школьников В.М. Ожидаемая продолжительность жизни и смертность населения России в 1970–1993 годах: анализ и прогноз / В.М. Школьников, Ф. Милле, Ж. Вален. М.: Фонд «Здоровье и окружающая среда», 1995. 126 с.
  36. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // Rev. Port Cardiol. 2000. № 19 (Suppl. 5): V35–9.
  37. IONA Study Group. Effect of Nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1269–1275.
  38. Levy S. Intérêt de l'association de la trimetazidine (vastarel 20 mg) au diltiazem (tildiem 60 mg) dans l'angor d'effort stable. Etude multicentrique a double insu contre placebo // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 1995. Vol. 44. P. 203–212.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Продолжение статьи читайте в следующем номере журнала "Архивъ внутренней медицины".