

ТУРОВСКАЯ Т.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Болезни системы кровообращения до настоящего времени остаются основной причиной смерти населения развитых стран мира и Украины в том числе. Несмотря на то, что в США, Великобритании и Канаде болезни сердца и сосудов также являются главной причиной смерти, смертность от этих заболеваний в Украине в 2–4 раза выше, чем в других странах мира. Ежегодно в Украине от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает около 400 тысяч человек. Эти болезни становятся причиной 66,3 % смертей в нашей стране. И если в странах Западной Европы и Северной Америки наблюдается ежегодное снижение смертности и инвалидизации от ССЗ, то в нашей стране до 2008 года наблюдался их отчетливый рост, и только в последние годы наметилась тенденция к снижению. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ССЗ, только в 2011–2012 годах от инфарктов, инсультов и других сердечно-сосудистых заболеваний умерло около миллиона жителей Украины [10, 11, 13].

По данным ряда авторов, в структуре смертности от ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт, которые, как правило, развиваются на фоне артериальной гипертензии (АГ), поскольку высокое артериальное давление (АД) повышает риск смерти от ИБС в 3 раза, а от инсульта — в 6 раз. Несмотря на появление современных антиангинальных и гипотензивных средств, постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, эффективность традиционных препаратов остается недостаточной даже при адекватной регулярной терапии. Поэтому проблема повышения эффективности лечения хронических болезней сердечно-сосудистой системы, и прежде всего ИБС и АГ, остается весьма актуальной [21, 23].

Современная стратегия оказания помощи больным ИБС и АГ, во-первых, предусматривает назначение препаратов, действие которых направлено на улучшение прогноза у данной категории больных (антитромбоцитарные и гипوليлипидемические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы). Во-вторых, не менее важным аспектом в лечении пациентов со стенокардией является улучшение качества их жизни, что достигается применением антиангинальных средств, таких как нитраты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы и

ингибиторы I_f -каналов синусового узла [6]. Учитывая тот факт, что в основе формирования морфофункциональных изменений миокарда и сосудистого русла лежит нарушение внутриклеточного энергетического обмена, обусловленное его гипоксией вследствие нарушения коронарного кровотока, использование препаратов гемодинамического действия (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов) должно в полной мере обеспечивать оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой. Однако, как показывают результаты ряда исследований, данные препараты не всегда эффективно контролируют симптомы заболевания даже при использовании их в рациональных комбинациях [15, 20]. Вероятно, это связано с тем, что возможности терапии ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационных и дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом [31]. Кроме того, традиционный гемодинамический подход к лечению больных со стабильной стенокардией зачастую не удовлетворяет ни врача, ни самих больных: более 60 % пациентов с ИБС оценивают качество своей жизни как неудовлетворительное или плохое, а у половины больных как минимум дважды в неделю возникают приступы стенокардии покоя [1, 9].

Поэтому в настоящее время назрела необходимость использования принципиально новых путей в лечении ССЗ в связи с пониманием сущности нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцита при гипоксии, формированием новых представлений о патогенезе ИБС, появлением новых адаптационных ишемических синдромов (оглушенность, гибернация и преколонизирование миокарда). Одним из направлений медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард стало применение миокардиальных цитопротекторов — средств, которые успешно устраняют нарушения клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая тем самым развитие необратимых процессов в миокарде. В современной литературе под термином «миокардиальные цитопротекторы» подразумевают препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется путем оптимизации процессов

образования и расхода энергии, коррекции функции дыхательной цепи, нормализации баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой, а также непосредственно влияния на кардиомиоциты, что в конечном итоге способствует их выживаемости в условиях ишемии и препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда» (термин предложен М. van Bilsen и соавт. в 2004 году для обозначения патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците) [43].

История возникновения метаболических препаратов, используемых для лечения ИБС, начинается с появления глюкозо-инсулино-калиевой смеси, которую впервые исследовали D. Sodi-Pallaris с соавт. в 1962 году и доказали ее положительное влияние на раннюю выживаемость пациентов с острым инфарктом миокарда [41]. В дальнейших исследованиях было продемонстрировано снижение высвобождения адипоцитами свободных жирных кислот (СЖК) при применении глюкозо-инсулино-калиевой смеси, что приводило к уменьшению их концентрации в зоне ишемизированного миокарда. В 70–80-е годы XX в. стали широко внедряться в практику такие препараты, как инозин, АТФ. Однако их применение не оказывало значимого влияния на улучшение состояния больных ни с ИБС, ни с АГ. Назрела необходимость поиска других подходов к метаболической терапии ИБС и АГ. Полученные в последующих исследованиях данные позволили сделать вывод о том, что значительная активация окисления глюкозы может быть достигнута путем блокады окисления СЖК [19, 26, 35].

Сегодня терапия метаболическими препаратами с полным правом заняла свое место в схемах лечения ССЗ и вошла в международные рекомендации по лечению ИБС. Однако необходимо заметить, что в данном случае речь идет не о замене гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух эффектов, в основе которых лежат разные механизмы действия препаратов [12, 16].

Каким требованиям должна отвечать современная метаболическая терапия в кардиологии? Во-первых, препараты с метаболической активностью должны иметь доказательную базу в отношении противоишемической эффективности по данным клинической картины, электрокардиографии (ЭКГ), параметров нагрузочных тестов, 24-часового мониторинга ЭКГ и, что особо важно, весомые аргументы в пользу ограничения размеров некроза при инфаркте миокарда, доказанные в эксперименте и в клинике. Во-вторых, они должны характеризоваться отсутствием гемодинамического действия — влияния на частоту сердечных сокращений, сократимость миокарда, артериальное давление и другие параметры. И наконец, идеальный кардиометаболический препарат должен улучшать отдаленный прогноз заболевания, обладать хорошей переносимостью и минимальным количеством побочных эффектов.

В современных экспериментальных исследованиях прямой кардиопротекторный механизм действия

установлен почти у 2000 молекул. Однако в реальной клинической практике в настоящее время используются лишь некоторые препараты с метаболическими свойствами. В группу кардиометаболических протекторов включают лекарственные вещества, способные, с одной стороны, позитивно влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран клеток, а с другой — препятствовать развитию их повреждения и реперфузии. Единой классификации кардиоцитопротекторов не существует. Одной из последних, представленных в медицинской литературе, является классификация, предложенная В.П. Михиным (2011), построенная на основании локализации фармакологического эффекта препарата [14].

Классификация кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы:

1.1. Торможение окисления жирных кислот:

— подавление бета-окисления жирных кислот (три-метаэидин);

— подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (Милдронат);

1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина);

1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q_{10}).

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

3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин) — мало разработана и малоэффективна.

4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

Наиболее физиологично подавляют окисление жирных кислот р-FOX-ингибиторы (парциальные ингибиторы окисления жирных кислот). Одним из наиболее широко используемых в кардиологической практике метаболических препаратов является три-метаэидин, в основе действия которого лежит блокада β -окисления свободных жирных кислот в митохондриях в условиях ишемии, в результате чего происходит угнетение синтеза АТФ из свободных жирных кислот. Поэтому главным источником энергии для синтеза АТФ становится глюкоза, на окисление которой до углекислого газа и воды требуется на 30 % меньше кислорода (из расчета на одну молекулу АТФ), чем для окисления жирных кислот, что в итоге приводит к значительной экономии кислорода для синтеза АТФ внутри митохондрий [3, 36]. На сегодняшний день в целом ряде исследований показано положительное влияние триметаэидина на патологический каскад нарушений, развивающихся при ишемии миокарда. Так, применение триметаэидина препятствует истощению источников энергии (в частности, гликогена) в сердечной мышце, снижает содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах [33, 37, 38]. Триметаэидин уменьшает пассивную проницаемость мембран и повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям. Под влиянием препарата происходит уменьшение высвобождения ферментов повреждения

кардиомиоцитов, таких как креатинфосфокиназа и лактатдегидрогеназа [27, 30].

Другим представителем этой группы является Милдронат, который в отличие от триметазидина снижает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника — гамма-бутиробетаина. Это приводит к замедлению карнитин-опосредованного транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот. При этом включается альтернативная система производства энергии — окисление глюкозы, которая более эффективно использует кислород для синтеза АТФ. Преимущество Милдроната заключается в том, что при его приеме в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые, в свою очередь, могут служить источником образования токсических липопероксидов в результате активации свободнорадикальных процессов при ишемии и реперфузии миокарда. Кроме того, накопление гамма-бутиробетаина стимулирует биосинтез оксида азота, что приводит к нормализации функционального состояния эндотелия, снижению агрегации тромбоцитов и в конечном итоге — к нормализации сосудистого тонуса. Однако нельзя исключить и другой механизм повышения образования оксида азота на фоне применения Милдроната — уменьшение интенсивности его инактивации свободными радикалами [7, 18, 28]. В ряде научных исследований было показано, что применение Милдроната у пациентов со стабильной стенокардией снижало частоту приступов стенокардии и среднесуточное потребление короткодействующих нитратов, в то же время отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке [8]. Терапевтический и защитный эффекты Милдроната реализуются благодаря его воздействию на метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает полноценное функционирование клетки в условиях ишемии. Достижение этих эффектов осуществляется путем снижения интенсивности окисления жирных кислот в условиях ишемии (экономия энергии), активации гликолиза для производства энергии, фармакологической тренировки (прекондиционирование), индукции биосинтеза оксида азота, снижения сопротивления периферических сосудов [17].

Таким образом, Милдронат благодаря уникальным особенностям своего механизма действия является препаратом выбора среди других кардиометаболических средств для лечения больных с хроническими формами ИБС, хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, а также для коррекции метаболических нарушений со стороны органов-мишеней при АГ [29, 32, 39, 40]. Позиционируя механизм действия Милдроната на клинику, можно выделить несколько важных моментов: во-первых, назначение препарата уже при начальных проявлениях ИБС позволяет осуществлять защиту миокарда от ишемии и предотвращать усугубление кардиальной патологии, так как метаболические нарушения в миокарде начи-

наются гораздо раньше, чем развивается клиническая картина стенокардии. Во-вторых, добавление Милдроната к стандартной антиангинальной терапии приводит к достоверному уменьшению количества приступов стенокардии, снижению суточной потребности в нитроглицерине, увеличению толерантности к физическим нагрузкам, снижению функционального класса и в конечном итоге — к улучшению качества жизни пациентов. В-третьих, при острой ишемии миокарда применение Милдроната ведет к ограничению зоны некроза на 30 %, при остром инфаркте миокарда — к уменьшению метаболических изменений, а при реперфузии — к восстановлению функции сердца и снижению частоты фибрилляции желудочков.

Эффективность и безопасность оригинального препарата Милдронат при ИБС и АГ доказана в многочисленных клинических исследованиях, отвечающих требованиям доказательной медицины. Так, сравнительная оценка эффективности Милдроната у больных ИБС со стабильной стенокардией показала, что добавление Милдроната к традиционной терапии хронической ИБС, включавшей аспирин, статины, селективные бета-адреноблокаторы и пролонгированные нитраты (пациенты получали его не менее чем за 4 месяца до включения в исследование и продолжали получать в неизменных суточных дозах в процессе наблюдения), позволило достоверно снизить частоту приступов стенокардии и сократить потребность в нитратах короткого действия [22, 25]. В то же время в отдельных работах четко прослеживалось уменьшение частоты ангинозных приступов и увеличения потребности в сублингвальных нитратах на фоне приема Милдроната (оценивались дозы Милдроната 500 мг/сут и 1000 мг/сут) [2]. В другом открытом контролируемом исследовании изучали влияние Милдроната на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ИБС. На фоне приема базисных препаратов в сочетании с Милдронатом (500 мг в сутки) в течение 12 недель отмечалось снижение исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов в среднем на 33 % и повышение устойчивости липопротеинов низкой плотности к окислению на 26 %. Кроме того, у пациентов наблюдалось повышение уровня метаболитов оксида азота в крови (в среднем в 1,4 раза) по сравнению с показателями до приема препарата.

Особый интерес представляют результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования MILSS II, в котором было продемонстрировано, что прием Милдроната при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни пациента. Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 1000 мг в сутки на фоне стандартной терапии у пациентов со стабильной стенокардией. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, принимавших Милдронат, продолжительность выпол-

нения функциональной нагрузки (ФН) увеличилась на 10 %, тогда как в группе плацебо — лишь на 2,4 %. Через 12 месяцев лечения разница в продолжительности выполнения ФН между группами составила 13 % в пользу группы пациентов, принимавших Милдронат ($p = 0,009$). Следует отметить, что в группе плацебо продолжительность ФН к 12-му месяцу терапии была на 2,1 % ниже по сравнению с показателем на 6-м месяце лечения. До начала терапии среднее время возникновения депрессии сегмента ST на 1 мм и более в группе пациентов, принимавших Милдронат, составило $425,63 \pm 160,97$ с, в то время как в группе плацебо — $398,98 \pm 145,75$ с (различия между группами статистически недостоверны, $p = 0,185$). Через 12 месяцев лечения этот показатель в группе активной терапии увеличился до $483,83 \pm 193,99$ с, в то время как в группе плацебо — до $425,98 \pm 159,12$ с ($p = 0,01$). Полученные результаты позволили заключить, что 12-месячная терапия милдронатом увеличивала продолжительность выполнения ФН до появления депрессии сегмента ST на 1 мм на 13,6 % по сравнению с исходными показателями. Разница в показателях между исследуемыми группами на 12-м месяце лечения составила 13,9 % в пользу группы Милдроната. Таким образом, результаты исследования MILSS II продемонстрировали, что добавление Милдроната к стандартной терапии ИБС повышает толерантность пациентов к ФН, увеличивает уровень максимальной достигнутой ФН, продолжительность выполнения ФН до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшает качество жизни больных [5].

Особое место в изучении эффективности кардиопротекторов при ИБС отводится их применению при коронарной ангиопластике. Проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ) сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя дисфункцию миокарда с развитием «оглушенного миокарда» с нарушением локальной сократимости миокарда левого желудочка, нарушения гемодинамики и появление различных аритмий [34]. Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в том числе и при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [42]. Эффективность применения Милдроната для коррекции вышеописанных патологических изменений была подтверждена результатами клинического исследования, проведенного на базе ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университета», в котором участвовали 149 пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте от 41 до 75 лет. Всем больным проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или чрескожное коронарное вмешательство. Пациентам первой группы за 10–15 дней до предполагаемой реваскуляризации к лекарственной терапии (нитраты, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы АПФ, антиаритмики) был добавлен

Милдронат в течение трех дней, затем — два раза в неделю. Вторая группа (контрольная) не получала метаболические препараты. На 2–3-й день после КШ на фоне применения Милдроната было обнаружено снижение на 15 % индекса нарушения локальной сегментарной сократимости левого желудочка (ИНЛС), в то время как в группе сравнения значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5 %. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения Милдроната ИНЛС сократился на 14 %, в группе сравнения — на 2,5 %. После выполнения баллонной ангиопластики в основной группе ИНЛС снизился на 19,5 % от исходного, а в группе сравнения — на 12 %. Включение в предоперационную подготовку Милдроната позволило сразу после ангиопластики увеличить фракцию выброса левого желудочка на 12 %, в то время как достоверного изменения фракции выброса левого желудочка в контрольной группе зарегистрировано не было. Данное исследование подтвердило способность Милдроната уменьшать степень гибернации миокарда при хронической ишемии. Использование Милдроната при коронарной ангиопластике в составе предоперационной и послеоперационной терапии ускоряло восстановление сократительной функции миокарда на фоне улучшения коронарного кровотока и таким образом повышало эффективность реваскуляризации [4].

Что касается применения кардиопротекторов при АГ, то следует отметить, что в последние годы опубликован ряд работ, в которых представлены позитивные результаты данной группы препаратов. Интерес к такого рода исследованиям обусловлен полиорганностью поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, ведущую роль в патогенезе которых играют нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов. В клиническом исследовании, посвященном сравнительной оценке эффективности кардиопротекторов у больных с АГ, пациентам первой группы назначался Милдронат в дополнение к гипотензивному препарату эналаприлу, пациентам второй — добавляли триметазидин, а в третьей (контрольной) до окончания исследования проводилась монотерапия эналаприлом. Через 6 месяцев приема препаратов у всех больных произошло снижение уровня липопероксидов в крови, причем в группе Милдроната уровень диеновых конъюгатов снизился более существенно (на 31 %), чем в группах сравнения (около 20 %). На этом фоне отмечалось увеличение степени эндотелийзависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы, однако у лиц, принимавших Милдронат, уровень эндотелийзависимой вазодилатации был достоверно выше. В дополнение к вышеперечисленным эффектам применение Милдроната на фоне эналаприла усиливало ангиопротекцию (толщина комплекса интима-медиа в группе Милдроната сократилась на 16,2 %, а в группах триметазидина и эналаприла — на 9,7 и 9,5 % соответственно). И наконец, у больных с АГ комбинация Милдроната с эналаприлом усиливала гипотензивный эффект.

тензивный эффект последнего, ускоряла достижение целевого уровня АД, способствовала нормализации суточного профиля АД в большем числе случаев, чем монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента [24].

Таким образом, применение Милдроната в составе комплексной терапии с базисными антигипертензивными препаратами позволяет использовать его в качестве средства для вторичной профилактики АГ, прогрессирования поражения органов-мишеней и развития ассоциированных заболеваний.

Итак, подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод, что современные кардиоцитопротекторы является новым получившим доказательную базу направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с непродолжительным временем их изучения отсутствует серьезная доказательная база их влияния на выживаемость и смертность у больных с ССЗ. Однако полученные к настоящему времени клинические данные о повышении эффективности лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией свидетельствуют о перспективности их применения в комбинированной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией.

Список литературы

- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // *Укр. кардиол. журн.* — 2000. — № 4. — С. 86-92.
- Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом // *Рос. кард. журн.* — 2007. — № 4(66). — С. 48-51.
- Глезер М.Г. Триметазидин — новое направление в цитопroteкции миокарда / Глезер М.Г., Асташкин Е.И. // *Клинич. геронтология.* — 1998. — № 1. — С. 65-75.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната // *Рос. кард. журн.* — 2009. — № 2(76). — С. 54-58.
- Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // *Здоров'я України.* — 2010. — (263). — С. 24-25; <http://health-ua.com/issue/310/7>.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации: Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова. — 3-е изд. — 2010. — 592 с.
- Калвиньи И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии / Калвиньи И.Я. — Рига: ПАО Grindex, 2001. — 5 с.
- Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* — 2000. — Т. 40, № 6. — С. 69-74.
- Карпов Р.С., Кошельская О.А., Дудко В.А. и др. Возможности метаболической терапии у больных стенокардией // *Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. док.* — М., 1992. — 162 с.
- Коваленко В.Н. Сердечно-сосудистые заболевания в Украине: по итогам селекторного совещания // *Здоров'я України.* — 2010. — № 1(230). — С. 14-15.
- Коваль Е.А. Потребности и возможности современной антитромбоцитарной терапии в кардиологии // *Серце і судини.* — 2011. — № 3(36). — С. 9-13.
- Лишевская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС — из прошлого в будущее // *Consilium medicum Ukraina.* — 2008. — № 1. — С. 34-39.
- Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу: Аналіт.-статист. посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. — К.: ННЦ Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України, 2009. — С. 75.
- Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // *Архив внутренней медицины.* — 2011. — № 1. — С. 21-28.
- Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern) // *Кардиология.* — 2003. — № 5. — С. 9-15.
- Садовникова И.И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности // *РМЖ.* — 2009. — Т. 17, № 18. — С. 1132-1135.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Миокардиальная цитопroteкция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? // *Вестник Волгоград. гос. мед. университета.* — 2011. — № 2. — С. 9-14.
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Оксидантный стресс и основные направления нейропротекции при нарушениях мозгового кровообращения // *Неврол. журн.* — 2007. — № 4. — С. 24-28.
- Сухоруков В.С. Разработка рациональных основ энерготропной терапии // *Рациональная фармакотерапия.* — 2007. — № 2. — С. 40-47.
- Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // *Consilium Medicum.* — 2002. — № 4(11). — С. 572-575.
- 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 // *Кардиоваск. тер. и проф.* — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 15-19.
- Тюриков П.Ю. Оценка клинко-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения // *Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова.* — 2004. — № 3. — С. 57-59.
- Фуштей И.М. Некоторые вопросы метаболической терапии при ишемической болезни сердца // *Сучасні медичні технології.* — 2010. — № 3. — С. 110-116.
- Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом // *Рос. кард. журн.* — 2009. — № 5. — С. 46-50.
- Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией // *Рос. кард. журн.* — 2009. — № 6(80). — С. 34-38.

26. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 1. — P. 40-48.11.
27. De Leiris J., Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia — reperfusion syndrome // *Eur. Heart J.* — 1993. — Vol. 14 (Suppl G). — P. 34-40.
28. Dzintare M., Zvejniece L., Meirena D., Lauberte L. Increased synthesis of nitric oxide in rat brain cortex due to halogenated volatile anesthetics confirmed by EPR spectroscopy // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2002. — Vol. 46, № 4. — P. 378-383.
29. Fang Y.H., Piao L., Hong Z. et al. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle's cycle // *J. Mol. Med. (Berl.)*. — 2012. — Vol. 90(1). — P. 31-43.
30. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1994. — Vol. 26. — P. 949-958.
31. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. et al. On behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina // *Eur. Heart J.* — 1996. — Vol. 17. — P. 96-103.
32. Fragasso G., Pallosi A., Amarild C. Effect of selective 3-ketoacyl coenzyme A thiolase inhibition on glucose metabolism in cardiac patients // *Heart and metabolism.* — 2006. — Vol. 30. — P. 21-25.
33. Hisatome I., Ishiko R., Tanaka Y. et al. Trimetazidine inhibits Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea-pig ventricular muscles // *Eur. J. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 195. — P. 381-388.
34. Kloner R., Bolli R., Marban E. et al. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning: An NHLBI Workshop // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 1848-1867.
35. Lonn E.M., Yusuf S. Is there a role for antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases? An update on epidemiological and clinical trials data // *Can. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 13(10). — P. 957-96.
36. Michaelides A., Vyssoulis G., Bonoris P. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // *Cur. Ther. Res.* — 1989. — Vol. 3. — P. 342-347.
37. Renaud J.F. Internal pH, Na⁺ and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1988. — Vol. 1. — P. 677-686.
38. Sakai K., Fukushi Y., Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs // *Pharmacology.* — 1986. — Vol. 32(2). — P. 72-73.
39. Santana E.T., Seixas A., Tashima F. et al. Control of arterial hypertension through the synergism of a central hypotensor (rescinnamine) and a vasotropic drug (trimetazidine) // *Hospital. Rio J.* — 1968. — Vol. 74(5). — P. 1701-1706.
40. Seabra-Gomes R. Characterization of an ambulatory population with stable coronary artery disease and importance of heart rate: the PULSAR registry // *Rev. Port. Cardiol.* — 2010. — Vol. 29(4). — P. 483-508.
41. Sodi-Pallares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium—insulin—glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* — 1962. — Vol. 9. — P. 166-181.
42. Taegtmeyer H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82. — P. 54-60.
43. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 61(2). — P. 218-226.

Получено 14.11.12 □