

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Ильенко И.В., Волов Н.А.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1

Ввиду того, что размеры инфаркта миокарда (ИМ) имеют большую прогностическую значимость, проблема уменьшения зоны некроза миокарда привлекает большое внимание кардиологов, как с экспериментальной, так и с клинической точки зрения [44]. В целом попытки уменьшения размера ИМ можно представить в виде 3-х различных (иногда частично совпадающих) подходов: 1 — ранняя реперфузия, 2 — снижение потребности миокарда в энергии и 3 — воздействие на источники энергообразования в миокарде [20, 52].

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что своевременное восстановление кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии является самым эффективным способом ограничения размера инфаркта [17]. Вторая группа воздействий в острой стадии ИМ с целью улучшения прогноза сводится к уменьшению нагрузки на миокард. Достоверно польза такого подхода была доказана лишь для бета-адреноблокаторов (ББ) и ингибиторов АПФ (ИАПФ).

Эффективность применения ББ при ОИМ оценивалась, по крайней мере, в 27 рандомизированных исследованиях, включающих более 27 000 больных. ББ снижают сердечный индекс, ЧСС и АД [11]. Системный эффект ББ выражается в снижении потребности миокарда в кислороде в расчете на одну минуту и на один удар. Внутривенное назначение ББ уменьшает размеры ИМ, что сопровождается уменьшением выброса кардиальных ферментов [39]. ББ отсрочивают смерть ишемизированных клеток, увеличивают количество миокарда, спасенного реперфузией, что клинически проявляется уменьшением болевого синдрома и желудочковых аритмий, если они назначаются профилактически пациентам с высоким риском окклюзии (или ре-окклюзии) или на ранних фазах развивающегося ОИМ [39, 6, 50]. Поскольку блокада бета-адренорецепторов снижает уровень циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) вследствие блокирования липолитического эффекта катехоламинов, а СЖК увеличивают потребность миокарда в кислороде и, возможно, количество аритмий, эти метаболические эффекты ББ также могут быть полезны у больных ИБС [45]. По данным мета-анализа 27 исследований, раннее внутривенное назначение ББ на 15% уменьшало относительный риск смертности, нефатальных ре-инфарктов и кардиального ареста [69].

Учитывая все положительные эффекты ББ и данные большого количества исследований, очевидно, что ББ показаны при гиперкинетическом состоянии (си-

нусовая тахикардия, гипертензия), так же, как и больным в первые 4 часа от начала ИМ, независимо от ТЛТ. ББ должны назначаться больным с постоянной или рецидивирующей ишемической болью, прогрессирующим или повторным повышением ферментов, когда подозревается расширение зоны инфаркта, или при тахикардиях в ранний период ИМ. При отсутствии противопоказаний лечение ББ у больных ОИМ должно быть продолжено.

Рациональность использования ИАПФ основана на ряде экспериментальных и клинических доказательств их благоприятного воздействия на ремоделирование желудочков, улучшение гемодинамики и уменьшение развития застойной сердечной недостаточности [55]. Сегодня имеются серьезные доказательства, по крайней мере, 8 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, включающих более 100 000 больных, того, что ИАПФ снижают смертность при ОИМ [32]. Положительное влияние ИАПФ на смертность является дополнительным к снижению смертности, достигнутому с помощью аспирина и бета-блокаторов.

Таким образом, ИАПФ рекомендованы практически всем больным ОИМ, за исключением больных ОИМ без ЭКГ-изменений или с депрессией сегмента ST, у которых отсутствуют явления ЗНК.

Необходимо упомянуть и о нитратах. Эффекты снижения давления наполнения желудочков, уменьшения напряжения стенки желудочков и работы сердца в сочетании с улучшением коронарного кровотока, особенно в ишемизированных участках, а также антитромботические эффекты делают нитраты вполне уместным средством терапии больных ОИМ [23, 38]. Внутривенное введение нитроглицерина может уменьшить размеры некроза и летальность при переднем ИМ, если лечение начато в течение первых 4 часов [24]. Мета-анализ 10 рандомизированных исследований раннего внутривенного назначения нитратов с участием, в совокупности, 2042 больных показал снижение смертности на 35% в группе, получавших нитраты. Но ни в одном из двух мета-исследований по использованию нитратов при ОИМ значимого влияния на смертность доказано не было. Нитраты для приема внутрь, назначаемые в первые сутки ИМ, не влияют на летальность в течение первого месяца (ISIS-4, GISSI-3) [21, 25].

Таким образом, нитроглицерин при ОИМ показан для уменьшения сохраняющейся боли, а также в качестве вазодилатора при явлениях левожелудочковой недостаточности. Считается оправданным применение

нитратов у больных высокого риска с большими передними инфарктами с целью уменьшения ремоделирования желудочков и введением препарата внутривенно в течение 24 — 48 часов. В остальных случаях рутинное назначение нитратов не рекомендовано.

В сочетании с аспирином, бета-блокаторами и ИАПФ эффективная и своевременная реканализация инфаркт-связанной коронарной артерии с помощью ТЛТ или первичной ангиопластики составляет основу современного лечения ОИМ [58, 25].

Однако, несмотря на все достижения в этой области за последние 20 лет, высокая распространенность и летальность при ОИМ привели к активному изучению третьего направления, связанного с воздействием на процесс энергообразования в миокарде [7].

В многочисленных клинических исследованиях убедительно показано, что оптимизация энергетического метаболизма миокарда — эффективный способ лечения ИБС [35]. В фундаментальных исследованиях также было убедительно доказано, что оптимизация метаболизма миокарда улучшает состояние жизнеспособных кардиомиоцитов [36]. Поэтому оптимизация энергетического обмена миокарда путем воздействия на его метаболизм в первые часы ОИМ может быть еще одним подходом к ограничению размеров зоны повреждения миокарда.

Основные метаболические подходы к регуляции энергетического обмена заключаются в изменении активности соответствующих ферментов или изменении доступности определенных энергетических субстратов.

Было показано, что, изменив тип используемого клетками энергетического субстрата, можно предотвратить неблагоприятные последствия ишемии. В настоящее время хорошо изучено влияние на энергетический обмен в миокарде внутривенной инфузии смеси глюкозы, инсулина и хлорида калия (поляризующей смеси — ПС), положительный эффект которой обусловлен, в первую очередь, ингибированием бета-окисления СЖК и увеличением синтеза АТФ в ходе гликолиза.

Высокая концентрация глюкозы и инсулина приводит к замене основного энергетического субстрата. Возрастает захват глюкозы, который зависит от концентрации глюкозы в крови, величины коронарного кровотока и экспрессии белков-переносчиков глюкозы GLUT1 и 4 (стимулируемые инсулином) [62]. Происходит усиление гликолиза и снижение концентрации СЖК в плазме, подавление окисления СЖК (которое резко возрастает в острой стадии ОИМ вследствие активации липолиза под действием эндогенных факторов, повышенного уровня циркулирующих катехоламинов и введения гепарина) [50]. Было показано, что происходит непрямо активация ПДГ (за счет ингибирования бета-окисления СЖК), трансформация пирувата в ацетил-КоА с последующей активацией окислительного метаболизма при реперфузии [34].

Экспериментальные исследования на изолирован-

ном сердце убедительно доказали, что воздействия, направленные на увеличение потока субстратов через пируватдегидрогеназу, снижают тяжесть ишемических повреждений и ускоряют восстановление сократительной функции миокарда после наступления коронарной реперфузии [58].

Известно, что при преобладающем бета-окислении ЖК повышается потребность миокарда в кислороде, которая не сопровождается увеличением механической работы [51, 53]. Поэтому цитопротективная терапия при ишемии миокарда направлена на ингибирование утилизации СЖК и усиление гликолиза. Наиболее убедительные доказательства преимущества такого подхода были получены в ходе исследований, выполненных с участием больных ОИМ.

По опубликованным результатам мета-анализа 9 клинических исследований с участием 1932 больных, которым в первые 48 часов с момента появления боли в груди проводилась инфузия ПС (или плацебо), оказалось, что своевременная инфузия ПС позволяла снизить госпитальную летальность на 28% ($p=0,004$). Более того, по данным 4 клинических исследований, при использовании высоких концентраций ПС госпитальная летальность снижалась на 48% [16].

Существует также ряд проспективных исследований, свидетельствующих, что при лечении ОИМ очень эффективно сочетание инфузии ПС и современных методов восстановления коронарного кровотока [6], [41].

По результатам самого крупного за последнее время международного проспективного рандомизированного исследования ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica), где наблюдали 407 больных ОИМ, которым, кроме ТЛТ, проводили инфузию ПС, сочетание методов восстановления коронарного кровотока и инфузии ПС позволило снизить риск госпитальной летальности на 66% ($2p=0,008$). Также было показано, что ТЛТ и инфузия высоких концентраций ПС приводила к достоверному снижению смертности в первый год после ИМ. Благоприятное воздействие на параметры летальности, развитие тяжелой сердечной недостаточности и серьезных аритмий сильнее проявлялось в группе больных, у которых был восстановлен коронарный кровоток [14, 3].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что метаболические методы эффективны в тех случаях, когда скорость коронарного кровотока сохраняется на уровне 10% и более от нормы [4, 27].

Положительные результаты применения ПС подтверждают важность концепции цитопротективной терапии при ОИМ. Терапевтический эффект, наблюдаемый на фоне инфузии ПС и обусловленный изменением энергетического субстрата, может служить основой для разработки других метаболических фармакологических подходов, направленных, в первую очередь, на усиление катаболизма углеводов и снижение интенсивности бета-окисления СЖК во время ишемии и репер-

фузии. Сходным механизмом действия на энергетический обмен миокарда обладают триметазидин, ранолазин, милдронат. Указанные препараты разработаны в пероральной форме, что предполагает возможность их длительного приема.

Наиболее изученным является препарат триметазидин — производное пиреразина. Этот препарат обладает антиангинальными свойствами, и в течение уже нескольких лет используется при лечении стабильной стенокардии [13]. В клинических исследованиях неоднократно был подтвержден его антиангинальный эффект как при монотерапии, так и в сочетании с любыми другими антиангинальными препаратами [56]. Антиангинальные и антиишемические эффекты триметазидина обусловлены ингибированием длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы, фермента, участвующего в четвертом (завершающем) этапе окисления ЖК [37].

Отмечена очень хорошая переносимость триметазидина, а также отсутствие негативного инотропного эффекта и влияния на системную гемодинамику [31]. Этот препарат эффективно уменьшал ишемию по данным проб с физической нагрузкой после длительного лечения больных стабильной стенокардией [12].

Сведений об эффективности триметазидина при ОИМ пока недостаточно. Однако экспериментально было показано, что триметазидин оказывает защитное влияние на метаболизм миокарда и снижает инфильтрацию полиморфонуклеарных клеток в ишемизированном миокарде [66]. Было показано уменьшение размеров инфаркта на моделях ишемии и реперфузии у кроликов, уменьшение РП на моделях у крыс [47].

В реперфузируемом и ишемическом сердце триметазидин модифицирует энергетический метаболизм миокарда путем снижения окисления СЖК и восстанавливает тесную связь между гликолизом и окислительным фосфорилированием, снижая внутриклеточный ацидоз и обеспечивая, таким образом, миокардильную защиту [9].

Недавно было показано, что на фоне приема триметазидина повышается синтез фосфолипидов *de novo* и параллельно возрастает встраивание жирных кислот в мембранные структуры [61]. Данные результаты помогают объяснить отсутствие аккумуляции недоокисленных производных ЖК.

Есть данные о том, что триметазидин оказывает защитный эффект против свободнорадикального повреждения [42, 43]. Ланкиным В.З. и Тихазе А.К. было установлено, что триметазидин уже через 1 месяц после начала терапии вызывает резкое снижение содержания продуктов свободнорадикального окисления — липопероксидов и малонового диальдегида в атерогенных ЛПНП, выделенных из плазмы крови больных ИБС. Не было выявлено изменений концентрации супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах. Однако было показано более чем двухкратное возрастание активности ГП плазмы на фоне приема триметазидина [1]. По дан-

ным С.Л. Paradopoulos, на фоне лечения триметазидином у больных ОИМ снижается риск возникновения индуцируемых реперфузией аритмий (30,1% vs 56,3%, $p < 0,05$) [54].

Кроме того, триметазидин оказался эффективным в предотвращении интракоронарной агрегации тромбоцитов на модели Фолтса без пролонгации времени кровотечения или нарушений коагуляции [8].

И, хотя триметазидин уже достаточно давно применяется для лечения стабильной стенокардии [37, 36], в литературе имеется небольшое количество работ по применению этого препарата у больных ОИМ [45, 54]. К сожалению, данные о применении триметазидина при ОИМ в сочетании с методами реваскуляризации в мировой литературе еще более немногочисленны и противоречивы. Результаты исследования LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine), в котором у 94 больных ОИМ проводилось изучение сравнительной эффективности триметазидина и плацебо при первичной чрескожной баллонной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) с помощью непрерывного мониторирования сегмента ST во время и после реканализации, показали, что триметазидин ускоряет возвращение сегмента ST к изолинии и уменьшает частоту возникновения ишемических эпизодов на ЭКГ [59].

В 1997 были опубликованы результаты крупного многоцентрового рандомизированного исследования EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project — Free Radicals) с участием 19 724 больных, в котором сравнивали эффект внутривенного введения триметазидина и плацебо на ближайшую (35-дневную) и отдаленную (до 3 лет) летальность у больных ОИМ, получавших и не получавших ТЛТ. В этом исследовании, так же, как и в LIST, триметазидин применяли болюсно в дозе 40 мг, а затем в виде непрерывной инфузии со скоростью 60 мг/сут на протяжении 48 часов. Анализ результатов по всем пациентам не показал достоверных различий между триметазидином и плацебо. И, хотя в группе больных, которым проводилось ТЛТ, показатели отдаленной выживаемости оказались лучше, чем в группе без ТЛТ, это не было связано с терапией триметазидином. Однако было установлено, что прием триметазидина сопровождался достоверным снижением числа дискинетических сегментов в зоне инфаркта. Было выявлено достоверное снижение 35-дневной летальности на фоне лечения триметазидином в подгруппе больных, которым не проводилась ТЛТ (13,34% vs 15,10%, $p = 0,027$). В этой же подгруппе частота развития выраженной сердечной недостаточности ($p = 0,047$) и фибрилляции желудочков ($p = 0,026$) была достоверно выше на фоне приема плацебо. В подгруппе больных, получавших ТЛТ, на фоне приема триметазидина достоверно отмечено лишь снижение частоты ангинозных эпизодов ($p = 0,044$) [44, 15]. EMIP-FR было пилотным исследованием, дизайн которого разрабатывался более 10 лет назад, и в него включались больные вплоть до 24 ча-

сов от начала ОИМ. В связи с этим, существует точка зрения, что время и способ введения препарата в этом исследовании не были оптимальными [33].

Сегодня представления об ишемии и реперфузии складываются, прежде всего, как о метаболических феноменах, в связи с чем можно считать вполне оправданными воздействия, которые уменьшают накопление или ускоряют вымывание вредных метаболитов в ишемизированной ткани, увеличивают доступность субстрата для анаэробного метаболизма или ослабляют эффекты медиаторов повреждения (такие, как перегрузка кальцием или СРК), нарушающих структуру и функцию внутриклеточных органелл и составных частей клеточных мембран [63, 10].

С этой точки зрения может рассматриваться и сульфат магния, поскольку катион магния является критическим кофактором более 300 внутриклеточных ферментативных процессов, включая некоторые из тех, которые интегрально вовлечены в функции митохондрий, продукцию энергии, поддержание транс-сарколемного ионного градиента, контроля объема клетки и мембранного потенциала покоя [5, 67].

Пациенты с инфарктом миокарда часто имеют общий дефицит магния в организме, обусловленный, в основном, низким содержанием магния в потребляемой пище, предшествующим приемом диуретиков и пожилым возрастом. У таких пациентов также может наблюдаться функциональный дефицит магния за счет захвата свободного магния адипоцитами в остром периоде инфаркта в результате индуцированного катехоламинами липолиза [5, 18]. Миокардиальная потеря магния и потеря магния с мочой при ОИМ приводят к повышенной его потребности у таких пациентов.

В экспериментальных моделях ОИМ, по крайней мере на 4 видах животных, было показано, что дополнительное назначение магния перед коронарной окклюзией, во время окклюзии с последующей реперфузией, но не позднее 15–45 минут от начала реперфузии, уменьшало размеры инфаркта и предотвращало развитие оглушенного миокарда в результате РП. Отсроченное назначение магния оказалось неэффективным в уменьшении миокардиального повреждения [2].

Начиная с 1984 года, был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований с дополнительным назначением магния внутривенно у пациентов с предполагаемым ИМ. Однако роль инфузии солей магния в ранние сроки ИМ с подъемом сегмента ST как средства, способного положительно повлиять на исход заболевания, оставалась не совсем ясной. Результаты 13 исследований с участием более 60 000 больных оказались противоречивыми. По данным мета-анализа 7 исследований, включающих около 1300 пациентов, риск смертности оказался на 45% ниже у пациентов, которые получали магний [64]. Исследование LIMIT-2 показало снижение смертности на 24% к 28 дню у пациентов, получавших магний, в сравнении с плацебо. Снижение смертности в этой группе связы-

вают с уменьшением развития застойной сердечной недостаточности. Длительное наблюдение за этими пациентами выявило также снижение сердечно-сосудистой смертности на 20% через 4,5 года [68]. Однако наиболее крупное исследование ISIS-4 с участием 58050 больных не показало положительного влияния магния на 35-дневную летальность. Оставалось предполагать, что магний может оказаться эффективным в определенной группе больных с высоким риском неблагоприятного исхода (например, у пожилых больных, которым противопоказана ТЛТ). Недавно были опубликованы результаты многоцентрового крупномасштабного рандомизированного исследования MAGIC по применению магния у больных ОИМ с подъемом сегмента ST, спланированного с учетом наиболее оптимального способа использования магния (в первые 6 часов от начала заболевания) и с учетом возможной предполагаемой пользы в группе больных высокого риска. Результаты этого исследования, в котором приняло участие 6213 человек, не показали положительного влияния магния на смертность в течение 30 суток. Магний оказался эквивалентен плацебо в 8 заранее выделенных группах пациентов (у лиц в возрасте 65 лет и старше, подходящих для реперфузионной терапии, и тех, кому реперфузионная терапия не проводилась; при введении болюса препарата в первые 3 часа от начала заболевания и позже; при наличии и отсутствии ИМ в анамнезе; при наличии или отсутствии в анамнезе СД). Вторичные конечные точки (необходимость в лечении сердечной недостаточности, дефибрилляции или ЭКС) в группах магния и плацебо были отмечены с равной частотой.

Таким образом, на основании результатов исследования MAGIC и с учетом предыдущих данных был сделан вывод об отсутствии показаний к рутинному назначению магния у больных ОИМП/ST (как и у больных с подозрением на ИМ) при любой степени риска неблагоприятного исхода. На сегодняшний день очевидно, что сульфат магния может применяться при ОИМ, если на момент поступления у пациента выявлен дефицит магния в плазме (менее 2,0 mEq/l), а также для коррекции гипокалиемии. В случае возникновения *torsades de pointes* рекомендуется болюсное назначение 1–2 г сульфата магния. В остальных случаях рутинное назначение магния у пациентов с ОИМ считается неоправданным ввиду отсутствия эффективности.

Существует еще ряд малоизученных вопросов, касающихся ишемии и реперфузии миокарда. Высокую раннюю летальность у пациентов, получающих реперфузионную терапию, часто связывают с феноменом реперфузионного повреждения (РП). Клинические исследования показывают, что успешная механическая реканализация инфаркт-связанной артерии необязательно сопровождается полной и успешной миокардиальной реперфузией. Считают, что это связано с феноменом «no-reflow», впервые описанным Kloner и Braunwald в 1974 году [30].

В настоящее время нет одобренных фармакологических препаратов для профилактики или ограничения феномена “no-reflow”. Экспериментальные и клинические исследования 2-й фазы предполагают возможную пользу от применения агонистов калиевых каналов, таких как никорандил, аденозин [19, 40]. Мощный антиагрегант, такой как абсиксимаб, может оказать благоприятное воздействие на феномен “no-reflow”, судя по оценке скорости кровотока в исследованиях при ОИМ с первичной ангиопластикой [49].

Центральной ролью свободных радикалов кислорода (СРК) в развитии РП объясняется повышенный интерес к использованию антиоксидантной терапии в плане уменьшения РП. Однако, несмотря на положительные результаты в классических экспериментальных моделях ишемии и реперфузии, клинический опыт применения антиоксидантов оказался разочаровывающим. Применение рекомбинантного супероксида с целью уменьшения РП при ангиопластике не продемонстрировало положительного эффекта.

Витамин Е (альфа-токоферол) является очень мощным антиоксидантом, но его нужно использовать в течение длительного периода и в больших концентрациях, чтобы оказать защитное действие от РП [22], [28].

Наблюдения реперфузируемых пациентов с ОИМ показывают, что воспалительные реакции в сердечной мышце опосредованы цитокинами ИЛ-8 и ИЛ-6, что открывает возможные новые перспективы в плане снижения реперфузионного повреждения путем фармакологических вмешательств против специфических цито-

кинов [47]. Эффективность таких препаратов, как СОД и магний (о чем было изложено выше) быстро снижается, чем позднее они назначены после реперфузии. Это положение подтверждается исследованиями таких новых агентов, как простагландин E1 [56] и ингибитор Na^+/H^+ — обмена [29], которые значительно уменьшают количество миокардиального повреждения, появляющегося с реперфузией, когда они назначаются перед восстановлением коронарного кровотока.

В настоящее время не вызывает сомнения то, что ишемия и реперфузия представляют собой, прежде всего, метаболические феномены. Кардиоцитопротекция представляется перспективным подходом к лечению ОИМ в сочетании с другими методами лечения. Однако несмотря на множество интересных теорий, полученные данные пока не позволяют ясно и четко представить себе механизмы действия кардиопротективных препаратов. В основном это происходит из-за: 1) трудностей в изучении сложных метаболических процессов, на которые могут повлиять эти препараты в таких экстремальных ситуациях, какими являются ишемия и реперфузия; 2) отсутствия сопоставимости и гомогенности экспериментальных моделей; 3) различных доз и способов применения препаратов; и 4) нестандартного ответа на препарат.

Поэтому наиболее вероятным выглядит предположение, что эффективность препарата определяет не отдельный конкретный механизм действия, а их совокупность. Все эти вопросы могут явиться темами дальнейших исследований и публикаций.

Литература

1. Тихазе А.К., Ланкин В.З. Жарова Е.А. Колычева С.В. Триметазидин как антиоксидант непрямого действия. Биохим. Биофиз. 2000; том 130; №10:395-398.
2. Antman EM: Magnesium in acute MI: Timing is critical. Circulation. 92:2367, 1995.
3. Apstein CS. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. Remarkable results from a new, prospective randomized trial. Circulation. 1998; 98:2223-2226.
4. Apstein CS, Gravino FN, Haudenschild CC. Determinations of a prospective effect of glucose and insulin on the ischaemic myocardium: effects on contractile function, diastolic compliance, metabolism and ultrastructure during ischaemia and reperfusion. Circ. Res. 1983; 52:515-526.
5. Arsenian MA: Magnesium and cardiovascular disease. Prog. Cardiovasc. Dis. 35:271, 1993.
6. Arsenian M, New PS, Cafasso CM. Safety, tolerability, and efficacy of a glucose-insulin-potassium-magnesium-carnitine solution in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1996; 78:476-479.
7. Barron HV, Bowlby LJ, Breen T. et al. For the National registry of myocardial infarction 2 investigators. Circulation. 1998; 97:1150-1156.
8. Beltcher PR, Dracke-Holland AJ, Hung JW. et al. Effect of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis. Cardiovasc. Drugs Ther. 1993; 7:149-57.
9. Boddeke E, Hugtenburg J, Jap W, et al. New anti-ischaemic drugs; cytoprotective action with no primary haemodynamic effects. Trends Pharm. Sci. 1989; 10:397-400.
10. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischaemic myocardial dysfunction (“stunned myocardium”). J. Am. Coll. Cardiol. 12:239, 1988.
11. Chamberlain D, beta-blockers and calcium antagonists. In Julian D and E Braunwald (eds). Management in Acute Myocardial Infarction. London, W.B. Saunders Ltd., 1994, P193.
12. Detry JM, Leclercq PJ. Trimetazidine European Multicenter Study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. Am. J. Cardiol. 1995; 76:8B-11B.
13. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Group. Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 37:279-88.
14. Diaz R, Paolasso EC, Piegas LS, et al. on behalf of the ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamericana) Collaborative Group. Metabolic modulation of Acute Myocardial Infarction. The ECLA Glucose-insulin-potassium pilot trial, Circulation. 1998; 98:2227-2234.
15. The EMIP-FR Group: Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. Eur. Heart. J. 2000; 21:1537-1546.
16. Fath-Ordoubati F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium (GIK) therapy for treatment of acute myocardial infarction: overview of randomized placebo-controlled trials. Circulation. 1997; 96:1152-1156.
17. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet. 343:311, 1994.
18. Flink EB, Brick JE, Shane SR. Alterations of long-chain free acid and magnesium concentrations in acute myocardial infarction. Arch. Intern. Med. 141:441, 1981.
19. Grander CB. Adenosine for myocardial protection in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 1997; 79:44-8.
20. Gresh BJ, Anderson JL. Thrombolysis and myocardial salvage:

- Results of clinical trials and the animal paradigm - paradoxical or predictable? *Circulation*. 88:296,1993.
21. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 343:1115,1994.
 22. Guarnieri C, Giordano E, Muscarello C et al. Vitamin E can protect myocardium against oxidative damage. *Cardiovasc. Res.* 30:153, 1995.
 23. Horowitz LD, Gorlin R, Taylor MJ et al. Effects of nitroglycerin in regional myocardial flow in coronary artery disease. *J. Clin. Invest.* 50:1578,1971.
 24. B Juggdutt, J Warnica, *Lancet*. 1988; 1:1088.
 25. ISIS-4 Collaborative Group: ISIS-4: A randomized fractional trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 345:669,1995.
 26. Karila-Colen D, Juliard JM, Steg PG. Is the "early hasard" related to TIMI-2 patients. *Eur. Heart. J.* 1997; 18 (suppl):280 (abstract).
 27. King L, Boucher F, Opie LH. Coronary flow and glucose delivery as determinations of contracture in the ischaemic myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27: 701-725.
 28. Klein HH. Vitamin E cannot protect myocardium against oxidative damage. *Cardiovasc. Res.* 30:156, 1995.
 29. Klein HH, Pich S, Bohle RM, et al. Myocardial protection by Na⁺/H⁺ exchange inhibition in ischaemic, reperfused porcine heart. *Circulation*. 92:912, 1995.
 30. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB, The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 1974; 54:1496-508.
 31. Kober G, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. *Eur. Heart. J.* 1992; 13:1109-15.
 32. Latini R, Maggioni AP, Flather M et al. "ACE-inhibitors use in patients with myocardial infarction": Summary of evidence from clinical trials. *Circulation*. 32:3132, 1995.
 33. Letters to editor. M Marzilli, et al. *Eur. Heart J.* Vol 22, issue 11, June 2001, pp. 973-978.
 34. Liu B, el Alaoui-Talibi Z, Clanachan AS et al. Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVO₂ during reperfusion of ischaemic heart in rats. *Am. J. Physiol.* 1996; 270:H72-H8.
 35. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease. *Eur. Heart. J.* 1999; 1 (suppl O):O32-O39.
 36. Lopaschuk GD. Treating ischaemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82:14K-17K.
 37. Lopaschuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acids oxidation in the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998; 30:A112.
 38. Loscolzo J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am. J. Cardiol.* 70:18B, 1992.
 39. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction: Enzymatic estimation of infarct size. *Am. J. Cardiol.* 56:27G, 1985.
 40. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata A et al. Does adenosine in conjunction with thrombolysis reduce infarct size? Results from a controlled, randomized AMISTAD trial. *Circulation*. 1997; 96 (suppl I): 1-206.
 41. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Weden H., Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI study group. *Diabetes-Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur. Heart J.* 1996; 17:1337-1344.
 42. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J. Clin. Pharmacol.* 1985; 20:148-51.
 43. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Trimetazidine protects the human red blood cells against oxygen free radical damage. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993; 4 (suppl 4):818-9].
 44. Maroko PR, Braunwald E. Modification of myocardial infarct size after coronary occlusion. *Ann. Intern. Med.* 79:720,1973.
 45. Meneveau N, Knaflitz K, Louis J et al. Free radicals, thrombolytic therapy and myocardial infarction: results of the EMIP-FR angiography substudy. *Eur. Heart. J.* 1997; 18:171.
 46. Mueller HS, Ayres SM. The role of propranolol in threatened of acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 19:405, 1977.
 47. Neuman F-j, Ott I, Gawaz M et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation*. 92:748, 1995.
 48. Noble MI, Belcher PR, Dracke-Holland AJ. Limitation of infarct size by trimetazidine in rabbit. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76:41B-44B.
 49. Neumann FJ, Blasini R, Schitt C et al. Effect of glycoprotein 11b/11a receptor blockade on recovery coronary flow and left ventricle function after placement coronary artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 98: 2695-701.
 50. Norris RM, Clarke ED, Sammel NL et al. Protective effect of propranolol in threatened of myocardial infarction. *Lancet* 2:907, 1978.
 51. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet*. 1994; 343:155-158.
 52. Opie LH. Glucose and the metabolism of ischaemic myocardium. *Lancet*. 1995, 345:1520.
 53. Opie LH. Metabolism of fatty acids, glucose and catechoamines in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1975; 36:938-953.
 54. Paradopoulos CL, Kanonidis IE, Kortidis PS et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 1996; 55:137-42.
 55. Pfeffer M. ACE inhibition in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 332:118, 1995.
 56. Sellier P. Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1990; 4 (suppl 4):822-3.
 57. Smalling RW, Feld S, Ramanna N et al. Infarct salvage with liposomal prostaglandin E1 administered by intravenous bolus immediately before reperfusion in a canine infarction-reperfusion model. *Circulation*. 92:935, 1995.
 58. Sleight P, for the ISIS Study Group. Beta-blockade early in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60:6A-12A.
 59. Steg PG, Grollier G, Gallay P et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis. *Eur. Heart J.* 1998; 19:365 (abstract).
 60. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions: potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc. Res.* 1997; 33:243-257.
 61. Sentex E, Sergiel JP, Lusien A, Grynberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem.* 1997; 175:153-162.
 62. Sun D, Nguen N, DeGrado TJ et al. Ischaemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT 4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation*. 1994; 89:793-898.
 63. Taegtmeyer H. Energy metabolism of the heart: From the concepts to clinical applications. *Curr. Probl. Cardiol.* 19:57,1997.
 64. Teo KK, Yusuf S. Role of magnesium in reducing mortality in acute myocardial infarction: A review of the evidence. *Drugs* 46:347, 1993.
 65. Waagstein F, Hjalmarson AC. Double-blind study of the effect of cardioselective beta-blockade on chest pain in acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand.* 587 (Suppl):201, 1975.
 66. Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation in the rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1993; 22:828-33.
 67. Woods KL. Possible pharmacological actions of magnesium in acute myocardial infarction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 32:3, 1991.
 68. Woods KL, Fletche S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: The second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMI-2). *Lancet*. 343:816, 1994.
 69. Yusuf S, Wittes J, Friedman L; Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 260:2088, 1988.