

УДК 616.12-005.4-08

МИОКАРДИАЛЬНАЯ ЦИТОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ЧТО МЫ ЗНАЕМ ОБ ЭТОМ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ?

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С. В. Фабрицкая, Л. В. Полетаева

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ

Приведен обзор научных статей, доказывающий возможность и необходимость использования миокардиальной цитопroteкции в комбинированном лечении ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: миокардиальная цитопroteкция, ишемическая болезнь сердца, доказательная медицина.

MYOCARDIAL CYTOPROTECTION IN ISCHEMIC HEART DISEASE: WHAT DO WE KNOW ABOUT IT FROM THE POINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE?

M. E. Statsenko, S. V. Turkina, S. V. Fabritskaya, L. V. Poletaeva

A review of scientific papers proving the feasibility and need for myocardial cytoprotection in combined treatment of coronary heart disease is proposed.

Key words: myocardial cytoprotection, ischemic heart disease, evidence-based medicine.

Несмотря на достижения науки, внедрение терапевтических программ, обеспечивающих нейрогормональную регуляцию с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов ангиотензин-II рецепторов и β -адреноблокаторов, риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) остается достаточно высок. В России, по данным Госкомстата, в 2007 г. от сердечно-сосудистых заболеваний погибли 1 млн 232 тыс. 182 человека. Лидирующее место занимает ИБС — 49,3 %. По-видимому, это связано с тем, что возможности терапии по этому направлению ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, так как в условиях хронической тканевой гипоксии помимо нейрогуморальных расстройств существуют и другие адаптационно-дезадаптационные процессы, оказывающие существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, тем самым способствуя изменениям структуры и функции сердца.

Поиск принципиально новых путей в лечении сердечно-сосудистой патологии, понимание сущности нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцита при гипоксии, формирование новых представлений о патогенезе ишемической болезни сердца, описание новых адаптационных ишемических синдромов (оглушенность, гибернация и прекондиционирование миокарда) открыли возможность для нового направления медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард — *миокардиальную цитопroteкцию (МЦ)*. Для понимания механизмов действия МЦ необходимо крат-

ко остановиться на роли и сущности энергетического обмена кардиомиоцитов в норме. В нормальных условиях выработка энергии в КМЦ происходит за счет «сгорания» свободных жирных кислот (СЖК), обеспечивающих от 60 до 80 % синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), и расщепления глюкозы (20—40 % синтеза АТФ) [51], хотя метаболизм СЖК является более «кислородозатратным», так как требует для образования эквивалентного количества АТФ на 10 % больше кислорода [33]. В процессе частичной эстерификации СЖК в цитозоле формируются триглицериды, которые депонируются внутри клетки или ацилируются и превращаются в активную форму — ацил-коэнзим А (ацил-КоА). СЖК проникают в митохондрии посредством активного транспорта, за который отвечает карнитинопальмитиновый ферментный комплекс (КПК). При взаимодействии его с белком-переносчиком карнитином образуется ацилкарнитин, который транспортируется в митохондрии. Там ацилкарнитин расщепляется, карнитин возвращается в цитозоль, а ацил-КоА подвергается β -окислению, в результате которого образуется ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА). Этот процесс строго контролируется и зависит главным образом от интенсивности транслокации СЖК в митохондрии.

Глюкоза проникает через клеточную мембрану КМЦ с помощью специального белка-переносчика — GLUT4. В обычных условиях начальный этап метаболизма глюкозы — анаэробный гликолиз, в результате которого образуется пируват, — приводит к синтезу незначительного количества АТФ [59]. Конверсия пи-

рувата в ацетил-коэнзим А происходит в митохондриях с помощью ферментного пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК). Данная реакция ингибируется избыточной концентрацией ацетил-коэнзима А и СЖК [43].

Процесс образования АТФ в КМЦ представлен на рис.

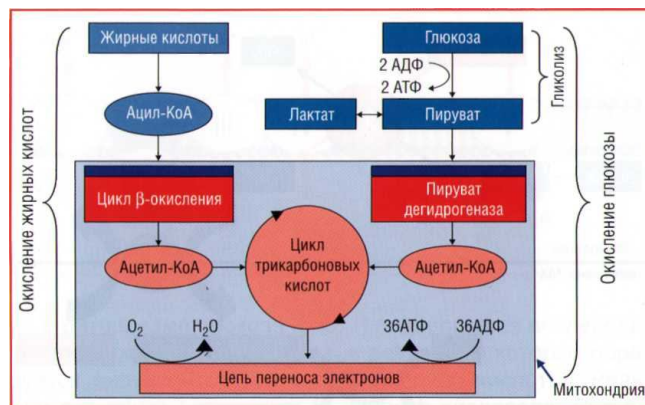


Рис. Два пути утилизации энергетических субстратов в кардиомиоцитах [1]

Процессы утилизации СЖК и глюкозы находятся в динамическом равновесии: активизация β -окисления ведет к угнетению окислительного декарбоксилирования, и, наоборот, угнетение окислительного декарбоксилирования стимулирует β -окисление. Окислительно-восстановительные биохимические реакции в митохондриях с использованием кислорода протекают очень интенсивно. В сутки в сердце 40-летнего мужчины, имеющего массу тела 80 кг, образуется и используется более 30 кг АТФ. В условиях ишемии, прежде всего, нарушается регуляция активности ключевых ферментов метаболизма углеводов и СЖК, контролирующих транспорт и скорости окисления энергетических субстратов в митохондриях. Тем самым изменяется вклад энергетических источников в образование АТФ. Снижается активность обоих путей метаболизма: анаэробный гликолиз становится основным источником АТФ, а аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к β -окислению СЖК [51]. Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и СЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация СЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами развития реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма [49, 60], нарушений сократительной функции миокарда. В 2004 г. М. van Bilsen и соавт. [74] предложили новый термин — «метаболическое ремоделирование миокарда», который описывает взаимосвязь между последствиями нарушений энергетического обмена кардиомиоцита у больных с хронической сердечной недостаточностью, изменениями их функций, а также молекулярными и структурными изменениями с усилением их апоптоза, изменениями метаболической активности межклеточного вещества миокарда с усилением коллагенообразования фибробластами.

Миокардиальная цитопротекция в настоящее время — одно из наиболее обсуждаемых направлений медикаментозного лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Первые попытки использования «метаболических препаратов» потерпели «относительную» неудачу, и дальнейшая разработка этого направления медикаментозного воздействия была незаслуженно приостановлена на длительное время. Сегодня внимание к этому виду терапии обусловлено получением на протяжении последних нескольких лет новых данных о влиянии миокардиальных цитопротекторов на течение стабильной стенокардии и качество жизни пациентов с этой сердечно-сосудистой патологией.

Субстратное переключение энергетического обмена может быть достигнуто блокированием окисления СЖК или активацией окисления глюкозы, восполнением запасов макроэргов, усилением поступления глюкозы в миокард, увеличением доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками, а также открытием K^+ -АТФ-каналов. Еще в 1962 г. использование глюкозо-инсулино-калиевой смеси (ГИК) у больных с инфарктом миокарда (ИМ), с точки зрения увеличения снабжения сердца глюкозой, показало, что ГИК положительно влияет на динамику электрокардиограммы (ЭКГ) при остром ИМ, улучшает раннюю выживаемость [66]. Далее Rackley, et al. в рандомизированном исследовании подтвердили, что введение ГИК в среднем в течение 2,5 дней после развития ИМ приводило к уменьшению смертности [62], а использование ГИК на фоне тромболитической терапии (ТЛТ) или первичной баллонной ангиопластики в проспективном рандомизированном исследовании ECLA (Estudios Cardiologicos Latinoamerica) сопровождалось снижением госпитальной смертности в группе, получавшей ГИК, на 66 % ($p = 0,008$) [40]. В исследовании DIGAMI [56] у больных сахарным диабетом интенсивная инсулинотерапия в сочетании с внутривенным введением глюкозы также приводила к достоверному снижению смертности от инфаркта миокарда на 58 % ($p = 0,05$). В большинстве работ прослеживалась следующая закономерность: чем выше доза ГИК и чем раньше начиналась терапия, тем очевиднее было положительное влияние ГИК на риск осложнений ИМ [35, 73]. В Dutch study показано, что введение ГИК перед операцией чрезкожной транслюминальной ангиопластики приводит к достоверному увеличению сердечного индекса на 40 %, снижению смертности на 78 % [75], частоты аритмий, особенно мерцания предсердий, существенному уменьшению риска развития послеоперационного кардиогенного шока [71]. ГИК обладает еще одним полезным эффектом — способностью подавлять высвобождение СЖК адипоцитами (действие инсулина), что приводит к снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда [60]. Однако терапия ГИК не получила широкого распространения. Более того, ГИК не вошла в перечень препаратов для рутинной терапии ИМ в официальных международных рекомендациях. В самое крупное на се-

годня исследование ECLA было включено 407 больных, что явно недостаточно для принятия окончательного решения о роли ГИК в лечении ИМ. Большинство экспертов считают необходимым проведение дополнительных крупномасштабных исследований.

Стимуляция окисления глюкозы положительно влияет на работу сердца в условиях ишемии [67]. Фармакологически активация гликолиза возможна с помощью стимуляции ПДК либо опосредованно, через подавление вунтримитохондриального ацетил-коэнзима А — основного ингибитора гликолиза. К активаторам ПДК относится дихлорацетат, который предотвращает фосфорилирование ПДК, приводящее к его инактивации [69]. Однако до настоящего времени проведено лишь одно клиническое исследование по оценке эффективности этого препарата в лечении ишемической болезни сердца [76], поэтому говорить о доказательной базе использования этого препарата невозможно.

С целью подавления вунтримитохондриального ацетил-коэнзима А может быть использован L-карнитин, который отвечает за удаление ацетил-коэнзима А из митохондрий [50]. Повышение концентрации карнитина приводит к уменьшению соотношения ацил-коэнзим А / коэнзим А, обеспечивая возможность для нормального функционирования митохондриальных энзимов [52]. Имеются данные о том, что L-карнитин принимает участие и в транспорте части вунтримитохондриального ацетил-коэнзима А в цитозоль клетки [34].

В многоцентровом исследовании CEDIM (L-carnitine Ecocardiografia Digitizzata Infarto Miocardico) L-карнитин значительно уменьшал конечное диастолическое давление в левом желудочке и предотвращал расширение камер сердца у больных, перенесших ИМ [45], отмечена высокая эффективность препарата в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) [44], ишемической кардиомиопатии [31], что связывают и с присущей ему антиоксидантной активностью. В 2004 г. был опубликован обзор исследований, посвященных влиянию L-карнитина у больных со стабильной стенокардией напряжения, в котором отмечено, что применение препарата у пациентов со стабильной стенокардией приводит к уменьшению выраженности депрессии сегмента ST и нормализации конечно-диастолического давления в левом желудочке сердца. В указанном обзоре приведены данные о рандомизированном мультицентровом исследовании, в которое были включены 472 пациента, перенесших острый инфаркт миокарда или операцию аортокоронарного шунтирования. В острой стадии заболевания на протяжении 5 дней пациенты получали 9 мг/кг в сутки L-карнитина, а в последующем — по 6 г в сутки (*per os*) на протяжении 12 месяцев. Более выраженный эффект в виде уменьшения выраженности дилатации левого желудочка, предупреждения ремоделирования миокарда, уменьшения частоты развития застойной сердечной недостаточности и смерти от заболеваний ССС имел место у больных, перенесших острый инфаркт [41]. Отмечен эффект L-карнитина по предупреждению фа-

тальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями [48].

L-карнитин в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов по лечению больных со стабильной стенокардией отнесен к антиангинальным препаратам [30].

Окисление СЖК подавляет митохондриальное окисление глюкозы. Следовательно, блокируя окисление СЖК, можно добиться значительной активации окисления глюкозы. Такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС. Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление СЖК, являются *p-FOX-ингибиторы* (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся ранолазин, триметазидин и мельдоний. Каждый из этих препаратов имеет свой механизм блокирования окисления СЖК, что следует учитывать при использовании этих препаратов в той или иной клинической ситуации.

Ранолазин — обратимый ингибитор дегидрогеназы НАД-Н в митохондриях, приводящий к улучшению эффективности метаболизма [67]. В клинической практике продемонстрирована эффективность *ранолазина* в лечении стабильной стенокардии напряжения, что проявлялось в повышении толерантности к физической нагрузке и уменьшении частоты стенокардических приступов [55, 64]. В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) [37] в качестве монотерапии, а в исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) и ERICA (Efficiency of Ranolazine in Chronic Angina) в сочетании с ателололом, амлодипином или дилтиаземом [38], или только амлодипином [70]. До настоящего времени продолжается исследование по оценке влияния ранолазина при остром коронарном сегменте без подъема сегмента ST [54]. Отмечена возможность ранолазина уменьшать частоту суправентрикулярных и вентрикулярных тахикардий [58, 63], однако этот эффект ранолазина опосредуется, по мнению ряда авторов, иным механизмом действия нежели влиянием на β -окисление, а именно — ингибированием поздних натриевых потоков [32].

Триметазидин тормозит β -окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот в митохондриях, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетацил-КоА-тиолазу) [47, 53], что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергетического образования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады β -окисления СЖК. Безопасность и эффективность триметазидина при стенокардии напряжения доказаны результатами ряда контролируемых исследований (TEMS, TACT, TRIMPOL, TRIMPOL-II, TRIMER и др.), в которых показано, что как монотерапия, так и применение препарата в комбинации с антиангинальными гемодинамическими лекарственными средствами различных классов способствуют уменьшению количества приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина, возрастанию толе-

рантности к физической нагрузке, ее продолжительности и времени до появления ишемической реакции на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST [16, 36, 46, 61, 72]. В крупномасштабном российском исследовании ТРИУМФ было получено подтверждение способности триметазидина улучшать клиническое состояние и качество жизни больных стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия [21]. А в исследовании ПРИМА доказана клиническая эффективность триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда [5]. Таким образом, триметазидин можно рассматривать как альтернативу любому антиангинальному гемодинамическому препарату в случае непереносимости или недостаточной эффективности, а также назначать дополнительно к любому антиангинальному гемодинамическому лекарственному средству. Триметазидин и ранолозин давно отнесены Американской ассоциацией кардиологов, а также экспертами Всероссийского научного общества кардиологов к антиангинальным препаратам [15, 30].

Одним из перспективных способов метаболической коррекции ишемизированного миокарда является угнетение карнитинзависимого окисления СЖК на стадии их активации. Это может быть достигнуто в результате снижения внутриклеточной концентрации свободного карнитина из-за подавления его биосинтеза из β -бутиробетаина. Мельдоний, являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, тормозит поступление в клетку карнитина, тем самым снижая карнитинзависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани [17]. При этом из-за уменьшения интенсивности β -окисления СЖК происходит ограничение транспорта через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, и при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий. Это означает, что мельдоний практически не способен оказывать токсическое действие на дыхание митохондрий, так как блокирует окисление не всех жирных кислот [42]. Высокая антиишемическая эффективность 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата (мельдоний) продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании, отмечено положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [2, 3, 6, 14, 18, 23, 28, 29, 57, 65]. Отмечен антиаритмогенный эффект и возможность влияния препарата на возбудимость миокарда [14, 20]. Пр продемонстрирована высокая эффективность мельдония в комплексной терапии ХСН с улучшением систоло-диастолической функции [7, 13, 18, 24, 25], в том числе и больных сахарным диабетом [26].

Из нового класса метаболически активных антиангинальных средств, используемых при лечении ИБС, внимания заслуживает никорандил — активатор АТФ-зависимых калиевых каналов. В исследовании IONA (Impact Of Nikorandil in Angina) было продемонстрировано снижение частоты госпитализаций, риска сердечной смерти или нефатального инфаркта миокарда у пациентов со стабильной стенокардией, получавших никорандил дополнительно к обычной терапии [39]. Особенностью препаратов — прямых активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов — является то, что они проявляют определенный кардио-протективный эффект только в случае назначения их перед ишемией; preconditionирование на фоне реперфузии («postconditionирование») при использовании активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов не происходит. Это, разумеется, серьезно ограничивает их клиническое применение. В настоящее время показаниями для применения никорандила служат: стенокардия (стабильная, нестабильная и стенокардия Принцметала, в том числе при отсутствии эффекта от бета-адреноблокаторов и пероральными нитратами), ХСН.

Увеличение доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками также сопровождается увеличением синтеза АТФ, торможением гликолиза и усилением глюконеогенеза. Способностью прямо повышать энергосинтезирующую функцию митохондрий путем увеличения доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками, участвовать в реализации феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, а также активации митохондриальной дыхательной цепи, ведущих, в итоге, к быстрому ресинтезу АТФ, обладают производные 3-оксипиридина [8], для которых характерно сочетание двух фармакологических свойств — антигипоксического и антиоксидантного. Препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, активируя сукцинатдегидроденазный путь окисления, переключая клеточный метаболизм с преимущественного окисления жирных кислот на окисление глюкозы. При улучшении оксигенации миокарда этилметилгидроксипиридина сукцинат не препятствует окислению СЖК на фоне полного использования в энергетической цепи глюкозы. Это отличает его от триметазидина и мельдония, которые блокируют β -окисление СЖК как в условиях гипоксии, так и при восстановлении коронарного кровотока. Этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает уровень восстановленных нуклеотидов, что усиливает антиоксидантную защиту клетки и способствует сохранению уровня эндогенных антиоксидантов. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность дополнительного применения препарата при лечении ХСН, что приводит к уменьшению выраженности диастолической дисфункции левого желудочка как в покое, так и при статической нагрузке [22]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат продемонстри-

ровал высокую эффективность в лечении ХСН в раннем постинфарктном периоде у пациентов с метаболическим синдромом [27], ИБС [9], стабильной стенокардии, приводя к увеличению толерантности к физической нагрузке [11]. Вместе с тем этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает выраженной антиоксидантной активностью [10, 19], что позволяет при его использовании уменьшить клинические проявления оксидативного стресса при неотложной кардиологической патологии [12]. Богословской Е. Н. и соавт. было показано, что включение 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в комплексную терапию инфаркта миокарда с первых часов развития заболевания позволило сократить частоту развития угрожающих жизни осложнений в острый и подострый периоды, снизить электрическую нестабильность миокарда, уменьшить частоту желудочковых нарушений ритма в период с 7-х до 21—24-х суток [4].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат входит в утвержденные Минздравсоцразвития России Стандарты медицинской помощи больным стенокардией, острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, все вышесказанное определяет *доказанную возможность и необходимость* использования миокардиальной цитопротекции в комбинированном лечении ишемической болезни сердца. А особенности фармакологического воздействия препаратов этой группы диктуют проведение дальнейших исследований, определяющих оптимальную длительность применения этих средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асташкин Е. И., Глезер М. Г. Миокардиальные цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. Вып. 1. — М., 2009. — 12 с.
2. Арутюнов Г. П., Дмитриев Д. В., Мелентьев А. С. // Клиническая геронтология. — 1996. — № 1. — С. 3—7.
3. Балуда М. В., Викентьев В. В., Фомина В. М. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2007. — № 4 (66). — С. 48—51.
4. Богословская Е. Н., Сумин С. А., Михин В. П. // Вестник интенсивной терапии. — 2005. — № 6. — С. 6—7.
5. Васюк Ю. А., Шальнова С. А., Школьник Е. Л., Куликов К. Г. // Кардиология. — 2008. — № 12. — С. 10—13.
6. Виноградов А. В., Арутюнов Г. П., Дмитриев Д. П. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1991. — № 18. — С. 135—139.
7. Гейченко В. П., Курята А. В., Мужчило О. В. // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 1(8). — С. 73—78.
8. Голиков А. П., Бойцов С. А., Михин В. П., Полумисков В. Ю. // Леч. врач. — 2003. — № 4. — Р. 70—74.
9. Голиков А. П., Михин В. П., Полумисков В. Ю. и др. // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 60—65.
10. Голиков А. Л., Полумисков В. Ю., Михин В. Л. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 6. — С. 66—74.

11. Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П. и др. // Агрокурорт. — 2005. — № 2. — С. 13—20.
12. Голиков А. П., Давыдов Д. В., Руднев Б. В. // Кардиология. — 2005. — № 7. — С. 21—26.
13. Голоколенова Г. М. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1991. — № 19. — С. 159—163.
14. Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Хегай С. В. // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 2(76). — С. 54—58.
15. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — № 7(6), прил. 4.
16. Жарова Е. А., Лепяхин В. К., Фитилев С. Б. и др. // Сердце. — 2002. — № 1 (2). — С. 6—11.
17. Калвинш И. Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. — Рига, 2002. — 39 с.
18. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 69—74.
19. Клебанова Е. М., Балаболкин М. И., Кремская В. М. и др. // Терапевтический архив. — 2006. — № 8. — С. 67—70.
20. Люсов В. А., Савчук В. И., Дудаев В. А. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1991. — № 19. — С. 153—158.
21. Маколкин В. И., Осадчий К. К. // Кардиология. — 2003. — № 6. — С. 18—22.
22. Михин В. П., Савельева В. В., Григорьева Т. В. // Медицинский академический журнал. — 2006. — № 1. — С. 7—12.
23. Сальников С. Н., Буторов С. Н., Бугаев В. Н. // ЦКБ МПС РФ. — 2002. — Т. 6. — С. 474—486.
24. Семенова Г. Г., Кокорева Л. В. // Российский кардиологический журнал. — 2007. — № 2(64). — С. 77—82.
25. Сорока Н. Ф., Ласкина О. В., Борис А. М. и др. // Рецепт. — 2000. — № 5. — С. 131—134.
26. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 2 (82). — С. 45—51.
27. Стаценко М. Е., Евтерева Е. Д., Туркина С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — № 6. — С. 28—33.
28. Тепляков А. Т., Санкевич Т. В., Степачева Т. А. // Бюллетень СО РАМН. — 2003. — № 4. — С. 15—21.
29. Тюриков П. Ю. // Вестн. СПбГМА им. И. И. Мечникова. — 2004. — № 3. — С. 57—59.
30. ACC/AHA/ACP—ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J.A.C.C. — 1999. — Vol. 33. — P. 2092—2197.
31. Adalet G. urleka, Eralp Tutara, Ethem Akcilb, et al. // European Journal of Heart Failure. — 2000. — Vol. 2. — P. 189—193.
32. Belardinelli L., Shryock J. C., Fraser H. // Heart. — 2006. — Vol. 92, suppl 4. — P. 6—14.
33. Barrett E. J., Schwartz R. G., Francis C. K., Zaret B. L. // J Clin Invest. — 1994. — Vol. 74. — P. 1073—1079.
34. Bremer J. // Physiol Rev. — 1983. — Vol. 63. — P. 1420—1480.
35. Ceremuzynski, Budaj A., Czepiel A., Achremczyk P., et al. // Circulation. — 1997. — Vol. 96 (suppl 1). — P. 1206.
36. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev CD003614, 2005.

37. Chaitman B. R., Skettino S. L., Parker J. O., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2004. — P. 431375—431382.
38. Chaitman B. R., Pepine C. J., Parker J. O., et al. // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 309—316.
39. Dargie H. // The Lancet. — 2001. — Vol. 359. Issue 9314. — P. 1269—1275.
40. Diaz R., Paolasso E., Piegas L., et al. // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2227—2234.
41. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G., et al. // Ann N Y Acad Sci. — 2004. — Vol. 1033. — P. 79—91.
42. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. // Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol. — 1999. — Vol. 64. — P. 157—160.
43. Hansford R., Cohen I. // Arch. Biochem. Biophys. — 1978. — Vol. 191. — P. 65—81.
44. Hassan Mahmood ul, Hafizullah Mohammad, Asghar Muhammad, Fahim Muhammad // JPMI. — 2007. — Vol. 21(02). — P. 122—126.
45. Hiceto S., Scrutinio D., Bruzzi P., et al. // Trial. J. Am. Coll. Cardiol. — 1995. — Vol. 26. — P. 380—387.
46. Jaswal J. S. // Arch Med Sci. — 2007. — Vol. 3. — P. 1—9.
47. Kantor P. F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G. D. // Circ Res. — 2000. — Vol. 86. — P. 580—588.
48. Lango R., Smolenski R., Narkiewicz M., et al. // Cardiovasc Res. — 2001. — Vol. 51 (1). — P. 21—29.
49. Lopaschuk G., Wambolt R., Barr L. // J. Pharm. Exp. Therap. — 1993. — Vol. 264. — P. 135—144.
50. Lopaschuk G., Belke D., Gamble J., et al. // Biochim. Biophys. Acta. — 1994. — Vol. 1213. — P. 263—276.
51. Lopaschuk G., Stanley W. // Cardiovasc Res. — 1997. — Vol. 33. — P. 243—257.
52. Lopaschuk G. // Am Heart J. — 2000. — Vol. 139. — P. 115—119.
53. Lopaschuk G. D., Barr R., Thomas P. D., Dyck J. R. // Circ Res. — 2000. — Vol. 393. — P. 33—37.
54. Luscher T. // Eur Heart J. — 2004. — Vol. 6. — P. 17—18.
55. Mahesh Kumar K. N., Sandhiya S. // Indian J Pharmacol. — 2006. — Vol. 38. — P. 302—304.
56. Malmberg K. // BMJ. — 1997. — Vol. 314. — P. 1512.
57. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent // Drugs Fut. — 1996. — Vol. 21. — P. 87.
58. Morrow D. A., Scirica B. M., Karwowska-Prokopczuk E., et al. // JAMA. — 2007. — Vol. 297. — P. 1775—1783.
59. Neely J., Morgan H. // Ann. Rev. Physiol. — 1974. — Vol. 36. — P. 413.
60. Oliver M., Opie I. // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 155—158.
61. Parang P., Singh B., Arora R. // J Cardiovasc Pharmacol Ther. — 2005. — Vol. 10. — P. 217—223.
62. Rackley C., Russel R., Rogers W., et al. // Am. Heart. J. — 1981. — Vol. 102. — P. 1038—1049.
63. Scirica B. M., Morrow D. A., Hod H., et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 1647—1652.
64. Scirica B. M. // Expert Opin Pharmacother. — 2000. — Vol. 78. — P. 2149—2157.
65. Skarda I., Klincare D., Dzerve V., et al. // Proceeding of the Latvian Academy of Sciences. — 2001. — Vol. 55, № 2, 3. — P. 73—79.
66. Sodi-Pallares D., Testelli M., Fishleder F. // Am. J. Cardiol. — 1962. — Vol. 9. — P. 166—181.
67. Stanley W., Lopaschuk G., Hall J., et al. // Cardiovasc. Res. — 1997. — Vol. 33. — P. 243—257.
68. Stanley W. C., Hoppel C. L. // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 45. — P. 805—806.
69. Steapool P. // Metabolism. — 1989. — Vol. 38. — P. 1184—1144.
70. Stone P. H., Gratsiansky N. A., Blokhin A., et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 748.
71. Taegtmeyer H., Goodwin G. W., Doenst T., Frazie O. H. // Am J Cardiol. — 1997. — Vol. 80. — P. 3.
72. 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. — Vol. 21. — P. 1537—1546.
73. Zhang L., Li Y. H., Zhang H. Y., et al. // Eur J Clin Invest. — 2005. — Vol. 35(3). — P. 164—170.
74. Van Bilsen M., Smeets P. J., Gilde A. J., Van der Vusse G. J. // Cardiovasc. Res. — 2004. — Vol. 61(2). — P. 218 — 226.
75. Van der Horst I. C., Zijlstra F., Van't Hof A. W., et al. // J Am Coll Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 784.
76. Wargovich T. J., MacDonald R. G., Hill J. A. // Am. J Cardiol. — 1988. — Vol. 61. — P. 65—70.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич — зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ, проректор по НИР, профессор, доктор медицинских наук, e-mail: mestatsenko@rambler.ru