

ISSN 1560-4071

Всероссийское научное общество кардиологов



**РОССИЙСКИЙ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

Научно-практический медицинский журнал

**№ 1  
2009**

## РОЛЬ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Михин В.П. \*, Савельева В.В.

Курский государственный медицинский университет, Курск

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных причин инвалидности и смертности трудоспособного населения в индустриально развитых странах. Рост распространенности ХСН обусловлен улучшением ранней диагностики, совершенствованием медикаментозных и инвазивных методов лечения ИБС и артериальной гипертензии (как наиболее частых причин развития ХСН), увеличением продолжительности жизни этой категории больных, а также общим старением населения в целом [17], в связи с чем, заболеваемость ХСН в последние годы неуклонно увеличивается [1,56], что наблюдается в России. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространённость в российской популяции клинически выраженной ХСН составляет 5,5 % [47]. Поэтому разработка новых стратегий ранней диагностики, лечения ХСН, в том числе ишемической дисфункции миокарда, представляет собой актуальную медико-социальную проблему.

Однако на сегодняшний день совершенствование традиционных медикаментозных методов лечения ХСН представляется относительно исчерпанным, по крайней мере, в ближайшее время нельзя ожидать появления в клинической кардиологической практике принципиально новых по механизму действия групп лекарственных препаратов. В последние годы в рамках медикаментозной коррекции коронарогенной ХСН все большее значение придается миокардиальной цитопротекции [4,14]. Это обусловлено тем, что в основе нарушений функции миокарда при ХСН ишемического генеза лежат нарушения внутриклеточного метаболизма, возникающие в кардиомиоцитах вследствие снижения коронарного кровотока [32,33,50]. В условиях хронической ишемии миокарда в пораженной ткани развивается динамический процесс, который обуславливает целый каскад биохимических реакций, приводящий к ишемизированные клетки к утрате функциональной активности, развитию гибернации и их гибели [62,63].

В клетке основными энергетическим субстратами для окисления служат свободные жирные кислоты (СЖК) и глюкоза [57,75,76,78]. Окисление СЖК, в отличие от окисления глюкозы, дает значительно большее число молекул АТФ, но требует и большего числа молекул кислорода. Окисление глюкозы менее кислородзатратно, но и обеспечивает образование меньшего числа молекул АТФ. На образование одной молекулы АТФ из глюкозы требуется на 22 % кислорода меньше, чем при окислении СЖК, кроме того, транспорт СЖК в митохондрии более энергозатра-

тен, чем глюкозы, поэтому окисление последней в итоге позволяет сэкономить до 35–40 % дефицитного в условиях ишемии кислорода [32,33].

В случае кратковременной ишемии аэробное окисление глюкозы и СЖК снижается. При развитии тяжелой ишемии (окклюзия коронарной артерии) анаэробный гликолиз остается единственным источником образования АТФ [7]. Однако анаэробный путь окисления крайне мало производителен в отношении синтеза АТФ и способен обеспечить энергопотребности миокарда лишь на 10 % [27,28]. Запасы гликогена, мобилизуемые на поддержку гликолиза, по данным гистохимических исследований, исчезают в кардиомиоцитах через 3–4 часа после наступления ишемии [38], что приводит к быстрому истощению анаэробного пути возмещения энергетических затрат. В анаэробных условиях конечным продуктом окисления глюкозы является лактат [70], накопление которого в миокарде служит дополнительным фактором депрессии сердечной мышцы.

Уменьшение оксигенации клетки приводит к увеличению кислородных радикалов. Исходная активация свободнорадикальных процессов при атеросклерозе обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды (ЛНП, ЛОНП) служат легким субстратом для ПОЛ [20]. После каждого эпизода транзиторной ишемии развивается реперфузия миокарда, которая сопровождается значительной активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и выбросом липопероксидов в кровотоки [21,53], что приводит к окислительному стрессу [9,19,20]. Патогенетическими последствиями окислительного стресса являются повышение активности прокоагулянтной системы крови, ускорение деградации оксида азота (NO), с образованием пероксинитрита – крайне цитотоксичного соединения [3]. Ускоренный распад эндотелиального NO, под влиянием свободных радикалов, стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO, образующегося в результате метаболизма потребляемых большим количеством нитропрепаратов, уменьшает их терапевтическую эффективность, что в итоге усугубляет имеющиеся нарушения коронарного кровотока и энергетического метаболизма в миокарде [11].

В условиях хронической коронарной недостаточности вышеуказанные процессы служат дополнительными патологическими причинами, наряду

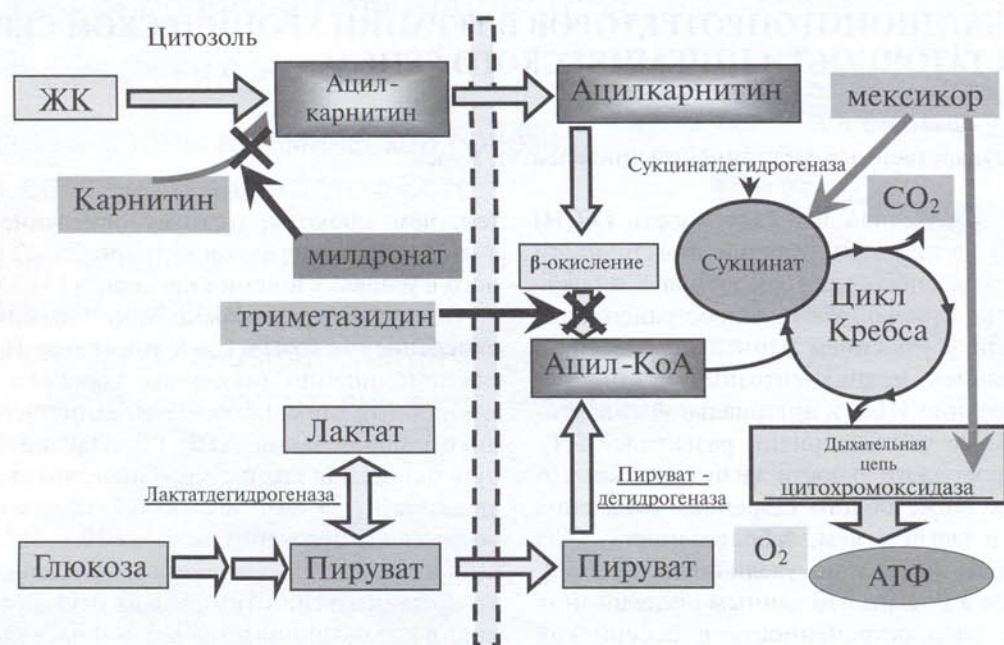


Рис. 1. Точки приложения основных митохондриальных цитопротекторов (В.П.Михин, 2006г.).

с гиперактивацией симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, активацией секреции кардиальных натрий-уретических пептидов и т. д., развития и прогрессирования ХСН [13,22,52].

Поэтому использование у больных ХСН препаратов, оптимизирующих энергообмен в миокарде, устраняющих последствия окислительного стресса и другие метаболические нарушения, лежащие в основе структурных изменений миокарда при ХСН, представляется патогенетически обоснованным.

Идея коррекции нарушений энергетического метаболизма в миокарде издавна была привлекательной, однако из-за недостаточной изученности биохимических процессов, протекающих в ишемизированном миокарде, первые попытки метаболической терапии оказались неудачными. Промежуточные субстраты энергетического обмена – такие, как АТФ, рибоксин, кокарбоксилаза, сукцинатдегидрогеназа, были не эффективными, прежде всего, из-за способности проникать во внутриклеточное и митохондриальное пространство, короткого периода полувыведения и необходимости достижения высокой концентрации в крови [60].

В основе механизмов действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, не теряя или быстро восстанавливая при этом свою функциональную активность за счет стимуляции гликолиза как более кислородсберегающего пути энергообмена [14,29,50]. Большинство используемых в настоящее время кардиопротекторов разными путями блокируют β-окисление жирных кислот в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы. К препаратам с подобным механизмом

действия относится ранолозин, который продемонстрировал антиишемическое действие в эксперименте и в клинике у больных со стабильной стенокардией, достоверно повышая толерантность к физической нагрузке. Однако побочное действие этого препарата [79], связанное с удлинением интервала QT на ЭКГ, а также отсутствие позитивных эффектов препарата у больных с острой коронарной недостаточностью, (по предварительным результатам исследования Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in NSTEMI-ACS – MERLIN TIMI 36, Presented at ACC, 2007) ставит под сомнение целесообразность его использования при ИБС и требует проведения дополнительных исследований его безопасности и эффективности, особенно при ХСН.

В настоящее время к числу наиболее изучаемых миокардиальных цитопротекторов при ИБС относятся триметазидин и милдронат [16,30,31].

В основе механизма действия триметазидина лежит его способность блокировать β-окисление жирных кислот за счет селективной ингибции длинноцепочной 3-кетоацил КоА-тиолазы в митохондриях ишемизированного миокарда [61]. Подобное вмешательство ведет к уменьшению участия жирных кислот в энергообмене и образовании АТФ и увеличению использования для этих целей глюкозы, что сопровождается уменьшением потребления кислорода; уменьшением образования молочной кислоты и ионов водорода (уменьшение внутриклеточного ацидоза), при отсутствии изменений центральной гемодинамики и коронарного кровотока [65,69]. Это, в итоге, оптимизирует энергетический обмен функционирующего миокарда.

Опубликованные к настоящему времени результа-

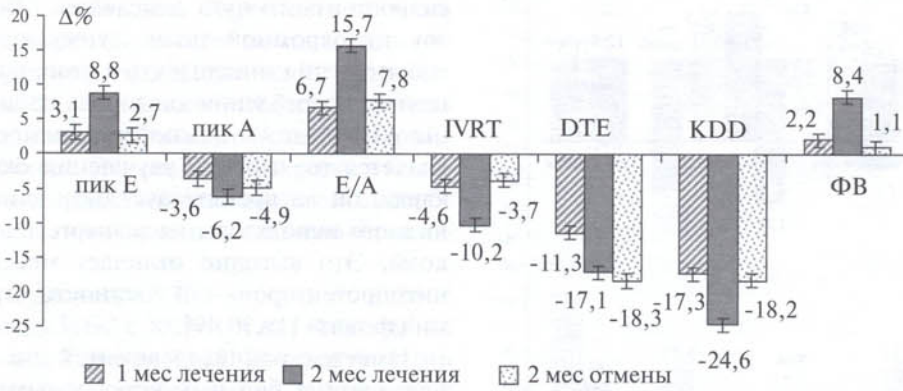


Рис. 2. Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики в покое у больных ХСН с I типом ДД на фоне терапии мексикором

ты нескольких исследований показывают благоприятное влияние триметазидина на процессы ремоделирования ЛЖ и функциональное состояние миокарда при ХСН. Так, в работе С.Н. Терещенко и соавт. [46] изучалось клиническое течение ХСН и сократимость миокарда у больных III-IV функционального класса (ФК) ХСН ишемической этиологии. Включение триметазидина в базисную терапию ХСН (иаПФ, диуретики и дигоксин) привело к достоверному росту ФВ ЛЖ по сравнению с группой контроля. Аналогичные результаты получены в плацебо-контролируемом исследовании у больных ХСН, получавших, в дополнение к стандартной терапии, триметазидин или плацебо. Через 6 месяцев лечения в группе триметазидина, по данным радионуклидной ангиографии, отмечался рост фракции выброса (ФВ) левого желудочка на 9% и ее снижение на 16% в группе плацебо ( $p < 0,018$ ) [55]. В другом плацебо-контролируемом исследовании у больных ХСН с низкой ФВ левого желудочка (<35%) 2-месячная терапия триметазидином приводила не только к росту ФВ в покое за счет улучшения локальной сократимости, но и к увеличению ФВ на пике фармакологической нагрузки (по данным стресс-эхокардиографии с добутамином) за счет увеличения числа жизнеспособных сегментов [54].

В то же время, учитывая внутриклеточный механизм действия триметазидина (рис.1), препарат не способен задержать поток жирных кислот в митохондри и, следовательно, не может предотвратить накопления в митохондриях их активированных форм – ацетил-коэнзима А и ацилкарнитина, которые, в свою очередь, могут служить легким субстратом для ПОЛ [66].

Указанные эффекты косвенно подтверждаются исследованием «EMIP-FR» (1996) где было показано, что триметазидин при парентеральном использовании в лечении острого инфаркта миокарда в виде 48-часовой инфузии по эффективности сравним с плацебо [77].

Сходным механизмом действия обладает другой препарат из группы цитопротекторов – милдронат (рис.1). Он ингибирует биосинтез карнитина – переносчика жирных кислот через митохондриальные мембраны, способствует снижению транспорта жирных кислот в митохондрии и включению механизмов анаэробного гликолиза, что приводит к экономизации потребления кислорода [31,51,59]. У большинства больных, принимавших терапевтические дозы милдроната, наблюдались антиангинальный и анти-

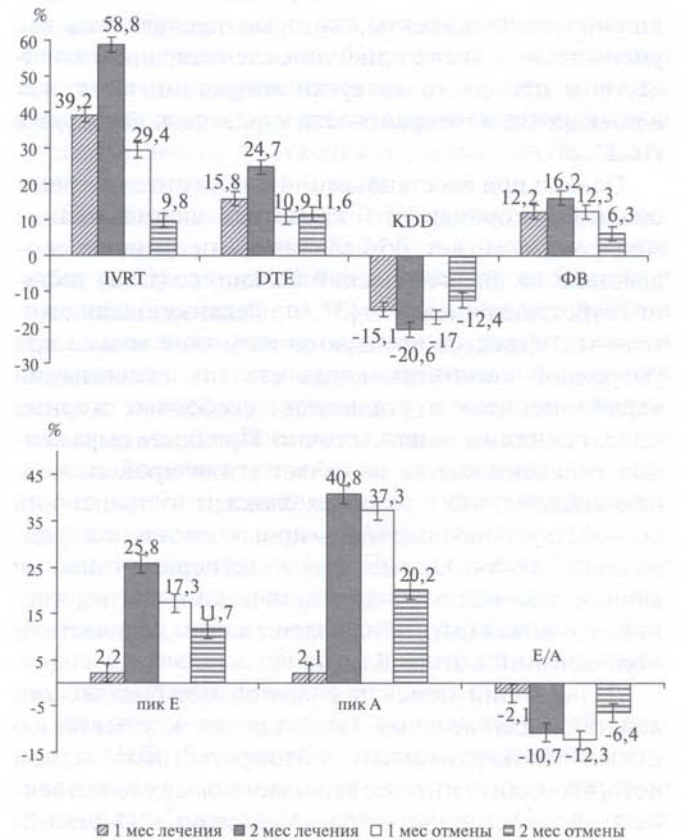
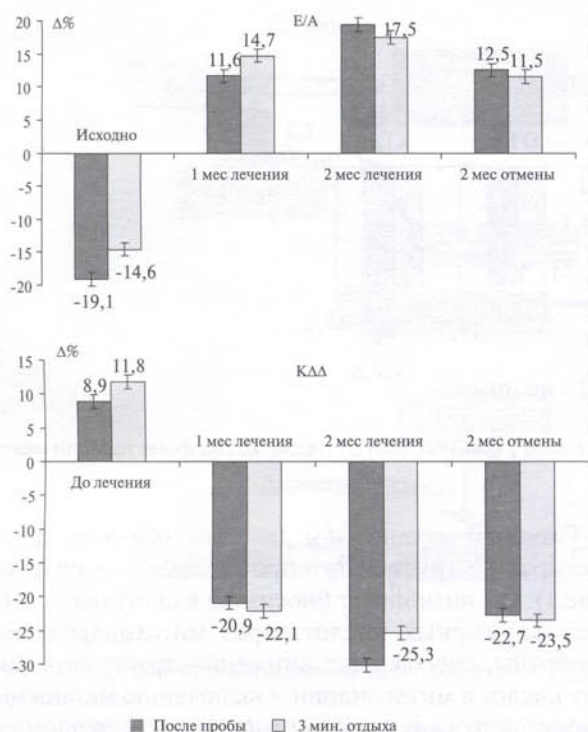


Рис. 3. Изменение величины пика E, пика A и отношения E/A, IVRT, DTE, уровня KDD и ФВ в покое у больных ХСН со II типом ДД на фоне терапии мексикором.



**Рис. 4.** Изменение отношения Е/А и К/ДД у больных ХСН с I типом ДД при изометрической нагрузке на фоне терапии мексикором

ишемический эффекты, которые проявлялись как уменьшением числа приступов стенокардии и количеством принятого за сутки нитроглицерина, так и повышением толерантности к физической нагрузке [16,25,26].

Однако при восстановлении или улучшении регионарного коронарного кровотока использование милдроната может обуславливать негативное воздействие на энергетический баланс, создавая дефицит субстрата окисления [37,40]. Реализация положительных эффектов препаратов возможна только при умеренной гипоксии, когда степень оксигенации кардиомиоцитов и утилизации свободных жирных кислот снижены лишь частично. При более выраженной гипоксии клетка перестает утилизировать жирные кислоты, что в условиях блокады их транспорта способствует накоплению жирных кислот в кардиомиоцитах. Указанные выше экспериментальные данные пока не получили клинического подтверждения, что может быть обусловлено малым количеством исследований в этой области.

Дальнейший поиск препаратов метаболического действия для лечения ИБС привел к появлению новых миокардиальных цитопротекторов, среди которых особый интерес вызывает новый отечественный кардиоцитопротектор «Мексикор®» (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат).

Фармакодинамика мексикора основана на активации ключевых звеньев цикла Кребса, сукцинатде-

гидрогеназного пути окисления, гликолиза, элементов цитохромной цепи, стимулируя, тем самым, избыточный гликолиз, что в итоге приводит к уменьшению потребления кислорода на выработку единицы АТФ (рис.1). Важной особенностью Мексикора является то, что при улучшении оксигенации миокарда, он не препятствует окислению ЖК на фоне полного использования в энергетической цепи глюкозы. Это выгодно отличает мексикор от других цитопротекторов – в частности, триметазидина и милдроната [19,30,49].

Имеется ряд исследований по использованию препарата у больных коронарным атеросклерозом в сочетании с традиционными средствами, для лечения ИБС, гипертонической болезни [8,12,15,35,36,48].

Включение мексикора в базисную терапию стабильной стенокардии приводит к уменьшению частоты приступов стенокардии, снижению потребности в нитроглицерине у больных стенокардией [35,36], нормализации атерогенного липидного фона крови, а также улучшению гликемического профиля при сопутствующем нарушении толерантности к глюкозе или сахарном диабете 2 типа [34,45]. Применение препарата при остром инфаркте миокарда способствует восстановлению функции гибернирующего миокарда и улучшению прогноза реабилитационного периода [8].

Способность мексикора существенно улучшать функциональную способность миокарда в условиях ишемии подтверждается его высокой эффективностью при острой коронарной недостаточности: у больных нестабильной стенокардией препарат ускорял стабилизацию стенокардии, уменьшал суточную частоту, продолжительность периодов ишемии, эпизодов нарушения ритма, а также повышал эффективность нитропрепаратов [41].

Использование мексикора в комплексной терапии больных с кризовым течением гипертонической болезни приводило к сокращению сроков посткризовой стабилизации состояния, уменьшению частоты рецидивирования гипертонических кризов, улучшению суточного профиля АД, что обусловлено позитивным воздействием препарата на вазорегулирующую функцию эндотелия [12,41].

Установлено, что мексикор является перспективным средством совершенствования терапии коронароокклюзионных нарушений ритма сердца, обладающим, помимо собственной антиаритмической активности, способностью значительно уменьшать вероятность кардиальных побочных эффектов основных антиаритмиков (этацизина, нибентана, пропранолола, верапамила) при усилении их фармакологической активности [24].

В настоящее время показано благоприятное влияние мексикора на функциональное состояние мио-

карда при ХСН [42,43,44]. Так, в проведенном нами исследовании, с использованием доплер-эхокардиографии в сочетании с изометрической физической нагрузкой, определением уровня N-терминального прогормона мозгового натрий-уретического пептида (Nt-proBNP) в крови у больных ХСН, получены убедительные данные о способности мексикора оптимизировать базисную терапию больных ХСН.

Применение мексикора (300 мг/сут) в течение 2 месяцев у больных ИБС с ХСН IА ст., II-III ФК на фоне традиционной терапии (иАПФ, селективными  $\beta_1$ -адреноблокаторами, диуретиками) приводит к повышению физической толерантности больных с I и II типом диастолической дисфункции (ДД) (на 17,8 % и 12,0 % соответственно) и улучшает систолодиастолическую функцию миокарда левого желудочка как в покое, так и при изометрической и динамической физических нагрузках [42,43], что подтверждается улучшением систоло-диастолической функции левого желудочка и скоростных параметров трансмитрального потока – в частности, увеличением отношения пика Е к пику А (Е/А) на 15,7 %, уменьшением времени изоволюмического расслабления (IVRT) на 10 %, времени замедления пика Е ( $DT_E$ ) – на 17,1 %, снижением конечного диастолического объема (КДД) на 26,6 %, повышением ФВ на 8,4 % при I типе ДД (рис.2) и уменьшением отношения Е/А на 10,7 %, увеличением IVRT и  $DT_E$  на 58,1 % и 24,7 % соответственно, снижением КДД на 20,6 %, повышением ФВ на 16,2 % при II типе ( $p < 0,05$ , рис.3).

Характер позитивных изменений параметров трансмитрального потока на фоне проводимой терапии зависит от типа ДД [2,10], в частности, при исходном I типе ДД позитивным следует считать увеличение отношения пиковых скоростей трансмитральных потоков (Е/А), так как в этом случае улучшение релаксационных свойств миокарда ЛЖ на фоне терапии способствует повышению градиента давления между предсердием и желудочком и поступлению крови в ЛЖ преимущественно в фазу быстрого наполнения. При II типе ДД улучшением диастолических свойств считается уменьшение отношения Е/А за счет возрастания скорости потока медленного наполнения (пика А), так как, в отличие от гипертрофического типа, исходно высокое значение потока быстрого наполнения (пика Е) определяется возросшим давлением в предсердии и малом круге кровообращения, а не улучшением процессов расслабления ЛЖ.

Особый интерес представляет характер изменения параметров внутрисердечной гемодинамики в ответ на изометрическую физическую нагрузку [44]. До лечения мексикором нагрузочные пробы у больных ХСН с I типом ДД приводили к дальнейшему ухудшению систолической и диастолической

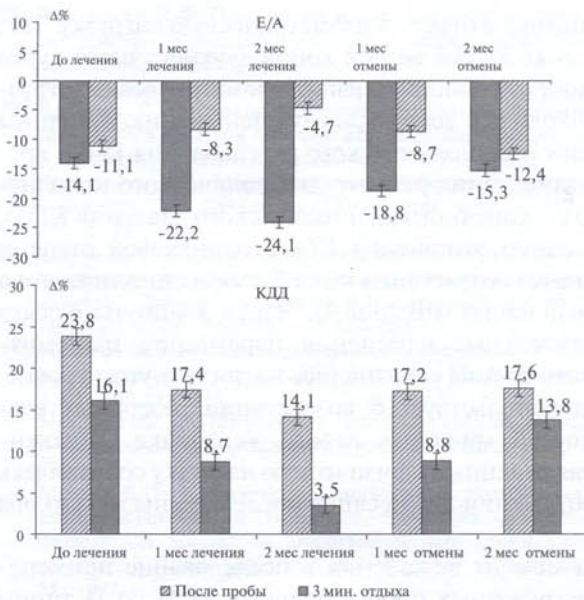


Рис. 5. Изменение отношения Е/А и значения КДД у больных ХСН со II типом ДД в ответ на изометрическую нагрузку на фоне терапии мексикором.

функции, что проявилось достоверным снижением величины пика Е и отношения Е/А, удлинением значений IVRT и  $DT_E$ , возрастанием уровня КДД и величины пика А, снижением ФВ. Изменения параметров трансмитрального потока сохранялись на достигнутом уровне и в период восстановления. Сохранение выраженной ДД левого желудочка через 3 минуты после проведения пробы свидетельствует о снижении скорости восстановления диастолической функции левого желудочка и ухудшении его адаптивных возможностей (рис.4).

Подобные изменения ДФ ЛЖ в ответ на физическую нагрузку у больных ХСН были отмечены в ряде работ [2,23], авторы которых считают, что ишемия миокарда существенно изменяет структуру ранней фазы диастолы левого желудочка, что отражается в уменьшении отношения максимальной скорости раннего наполнения левого желудочка к максимальной скорости позднего наполнения трансмитрального потока. Эти изменения обусловлены нарушением процессов энергообмена в миокарде и накоплением в нем предшественников синтеза АТФ, прежде всего, из-за дефицита оксигенации [49]. При физической нагрузке потребность миокарда в кислороде существенно возрастает, что, при существующем ограничении коронарного кровотока, приводит к усугублению диастолической дисфункции левого желудочка [2,5,6].

Лечение мексикором на фоне неизменной терапии иАПФ,  $\beta_1$ -адреноблокаторами улучшало функциональные возможности сердца и адаптивный потенциал миокарда левого желудочка в ответ на физическую нагрузку [18,39,58,71]. В частности, включение мексикора в лечение ХСН привело к позитивным изменениям параметров трансмитраль-

ного потока в ответ на изометрическую нагрузку. Так, у больных ХСН I типа к концу двухмесячного курса кардиопротективной терапии изометрическая нагрузка приводила к достоверному уменьшению величины времени изоволюмического расслабления IVRT, времени замедления раннего диастолического наполнения  $DT_E$ , конечного диастолического давления KDD, увеличению отношения E/A в одинаковой степени как за счет возрастания пика E, так и снижения пика A, увеличению ФВ (рис.4). Через 3 минуты отдыха положительные изменения параметров трансмитрального потока сохранялись на достигнутом уровне, что свидетельствует о возрастании резервных возможностей миокарда левого желудочка. Положительная реакция на физическую нагрузку сохранялась на протяжении 2-х месяцев после отмены мексикора [44].

На момент включения в исследование примененные нагрузочные пробы у больных ХСН со II типом ДД также приводило к ухудшению систолической и диастолической функции ЛЖ [44], что проявлялось достоверным снижением ФВ, увеличением величины пика A, незначительным уменьшением E/A, сокращением значений IVRT и  $DT_E$ , повышением КДД ( $p < 0,05$ , рис.5). Кроме того, большинство исследуемых параметров, измеренные через 3 минуты отдыха, к исходным значениям не вернулись.

В результате терапии мексикором у больных ХСН со II типом ДД направленность и характер изменений параметров систолической и диастолической функций при изометрической нагрузке не отличались от изменений, полученных до включения в терапию мексикора [44], однако под влиянием кардиопротективной терапии отмечалось достоверно большее повышение значения пика A, снижение отношения E/A, меньшее повышение уровня KDD, степень уменьшения величин IVRT,  $DT_E$  и ФВ также была не такой значительной (рис.5). Кроме того, восстановление параметров трансмитрального потока после физической нагрузки наблюдалось только в основной группе, в группе сравнения исследуемые параметры ДФ ЛЖ не достигали исходных величин.

### Литература

1. Агеев Ф.Е. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Е. Агеев, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев // Рус. мед. журн. — 2000. — № 15. — С. 622–26.
2. Алехин М.Н. Допплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка / М.Н. Алехин, В.П. Седов // Терапевт. арх. — 1996. — № 12. — С. 84–88.
3. Алмазов В.А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебутом ИБС в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова // Кардиология. — 2001. — Т.41, № 5. — С. 26–29.
4. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова; Серия «В помощь практическому врачу». — Киев: 2000. — Вып.2. — 8 с.
5. Башинский С.Е. Диагностическая ценность изучения диасто-

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что способность терапии мексикором улучшать систолическую и диастолическую функцию миокарда обусловлена увеличением коронарного резерва как за счет активизации цитохромной цепи и непосредственной стимуляции избыточного гликолиза, так и выраженной антиоксидантной активности препарата.

Нами была проведена оценка изменения уровня Nt-proBNP в крови, как наиболее значимого маркера дисфункции ЛЖ и повышения давления в камерах сердца [64,72,73]. У включенных в исследование больных при обследовании в плазме крови выявлен высокий уровень Nt-proBNP, что свидетельствует о наличии достаточно устойчивой ХСН [67,68,73] и подтверждается характерными клиническими проявлениями болезни. На фоне терапии мексикором отмечено значительное снижение уровня этого пропептида в крови как у больных с I типом, так и со II типом диастолической дисфункции (на 27,5 % и 14,6 % соответственно); изменения уровня Nt-proBNP находятся в тесной корреляционной взаимосвязи с основными параметрами внутрисердечной гемодинамики (E/A, KDD) [44].

Наши исследования подтвердили способность мексикора уменьшать проявления хронического окислительного стресса, сопровождающего течение хронической ИБС [44]. Результаты работы показали, что у больных ХСН при лечении мексикором содержание продуктов перекисного окисления липидов в крови в большей степени имеется у больных ХСН с I типом диастолической дисфункции (ДК — на 29,5 %, МДА — на 27,6 %), чем со II типом диастолической дисфункции (ДК — на 17,5 %, МДА — на 20,4 %).

Таким образом, приведенные выше результаты исследования об эффективности применения миокардиальных цитопротекторов в дополнение к традиционному лечению больных ИБС с ХСН, в том числе осложненной ишемической дисфункцией и ХСН, свидетельствуют о появлении новой, перспективной стратегии в лечении данной патологии.

6. Башинский С.Е. Применение стресс-доплер-эхокардиографии для диагностики ишемической болезни сердца / С.Е. Башинский, М.А. Осипов // Кардиология. — 1991. — № 9. — С. 28–31.
7. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (Молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения) / М.В. Биленко. — М: Медицина, 1989. — 157 с.
8. Бойцов, С.А. Клиническое изучение противоишемического препарата Мексикор у больных с неосложненными формами инфаркта миокарда с зубцом Q / С.А. Бойцов, А.А. Фролов, В.Ю. Полумисков // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2004. — № 2. — С. 28–33.

9. Бурлакова Е.Б. ПОЛ мембран и природные антиоксиданты. / Е.Б. Бурлакова, Н.Г. Храпова // Успехи мед химии. — 1985. — Т. 54. — № 9. — С. 1540–1559.
10. Ваизов В.Х. Допплер-эхокардиографическое изменение конечного диастолического давления в левом желудочке при “псевдонормализации” диастолического потока наполнения у пациентов с сердечной недостаточностью / В.Х. Ваизов, Н.Н. Федосова // Кардиология. — 2001. — № 9. — С. 34–36.
11. Голиков А.П. Перекисное окисление липидов и основные факторы его активации у больных инфарктом миокарда / А.П. Голиков, В.Ю. Полумисков, Б.В. Давыдов // Кардиология. — 1989. — № 7. — С. 53–58.
12. Голиков А.П. Мексикор в комплексном лечении и профилактики кризов у больных гипертонической болезнью / А.П. Голиков, М.М. Лукьянов, В.А. Рябинин // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2003. — № 3. — С. 56–59.
13. Голиков А.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин // Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 70–74.
14. Голиков А.П. Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии / А.П. Голиков и соавт // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — Ч. 2. — № 6. — С. 66–74.
15. Голиков А.П. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // А.П. Голиков и соавт. / Тер. арх. — 2004. — Т. 76. — № 4. — С. 60–65.
16. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью / Г.М. Голоколенова // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне. — 1991. — Вып. 19. — С. 159–163.
17. Гуревич М.А. Проблема сердечной недостаточности на XXIV Европейском конгрессе кардиологов / М.А. Гуревич, С.Р. Мравян // Клиническая медицина. — 2003. — № 8. — С. 72–75.
18. Доброворская Т.Е. Влияние эналаприла на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка при застойной сердечной недостаточности / Т.Е. Доброворская, Е.К. Супрун, А.А. Шуков // Кардиология. — 1994. — № 12. — С. 106–112.
19. Дюмаев К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС / К.М. Дюмаев, Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. — М: Изд-во ин-та биомедицинской химии РАН, 1995. — 114 с.
20. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меншикова. — М: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
21. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушение / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. — С-Пб.: Питер, 1995. — 304 с.
22. Коган А.Х. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция / А.Х. Коган, А.Н. Кудрин, Л.В. Кактурский // Патофизиология. — 1992. — № 2. — С. 5–15.
23. Корытников К.И. Импульсная доплер-эхокардиография в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца. / К.И. Корытников // Кардиология. — 1993. — № 1. — С. 28–31
24. Котляров А.А. Особенности комбинированного применения мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте / А.А. Котляров, Л.Н. Сернов // Рос. кардиологический журн. — 2003. — № 5. — С. 77–82.
25. Кошельская О.А. Влияние милдроната на физическую работоспособность, показатели гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения: Автореф. дис. канд. мед. наук: (14.00.06) / О.А. Кошельская; Томск. Мед. Академия. — Томск, 1990. — 23 с.
26. Кошельская О.А. Влияние милдроната на физическую работоспособность, показатели гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения: Дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / О.А. Кошельская. — защищена 1991; 132629. — Томск, 1991. — 263 с.
27. Литвицкий П.Ф. Реперфузия, реоксигенация, гипероксия миокарда / П.Ф. Литвицкий, Е.А. Демуров. // М.: Медицина, 1993. — 310 с.
28. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующим возобновлением коронарного кровотока / П.Ф. Литвицкий // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2002. — № 2. — С. 2–12.
29. Лопашук, Г. Препараты с цитопротективным механизмом действия: новый подход к лечению ишемической болезни сердца / Г. Лопашук // Сердце и метаболизм. — 1999. — № 3. — С. 3–8.
30. Лукьянова, Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината / Л.Д. Лукьянова // Хим. фарм. журн. — 1990. — № 8. — С. 8–11.
31. Люсов В.А. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. / Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. — Рига: Зинатне. — 1991. — № 19. — С. 153–158.
32. Меерсон Ф.З. Метаболизм и функция кардиомиоцита: Рук-во по кардиологии / Под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медицина, 1982. — Т.1. — С. 112–143.
33. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / М.: Медицина, 1984. — 272с.
34. Михин В.П. Комплексное применение антиангинальных, антиоксидантных и гиполипидемических лекарственных средств для коррекции атерогенных нарушений липидного обмена у больных хронической ИБС: дисс. ... докт. мед наук. М., 1997. — 190 с.
35. Михин В.П. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора / В.П. Михин, Т.Ю. Михайлова, А.В. Харченко // Клинические исследования лекарственных средств России. — 2003. — № 2. — С. 23–25.
36. Михин В.П. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения / В.П. Михин, Т.Ю. Колонутова, В.Г. Шарова // НМЖ. — 2006. — № 5. — С. 137–143.
37. Недошивин А.О. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности / А.О. Недошивин, А.Э. Кутузова, Н.Б. Перепеч // Клинич. мед. — 1999. — Т. 77, № 3. — С. 41–43.
38. Новиков, В.П. Инфаркт миокарда: патогенез, фармакотерапия, профилактика / В.П. Новиков. — СПб.: ЛАНЬ, 2000. — 386 с.
39. Орлов Л.Л. Сократительная функция и ишемия миокарда / Л.Л. Орлов, А.М. Шилов, Г.Е. Роейберг. — М.: Медицина, 1987. — С. 122–437.
40. Особенности действия милдроната (дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат) на некоторые параметры красной крови при сердечной недостаточности / А.П. Сисецкий, В.П. Артюх, И.И. Сахарчук и др. // Эксперим. и клинич. фармакол. — 1992. — Т. 55, № 3. — С. 20–21.
41. Полумисков В.Ю. Кардиопротекторы мексикор и эмоксипин при лечении гипертонического криза / В.Ю. Полумисков, А.П. Голиков, В.П. Михин // Рязанский медицинский вестник. — 2004. — № 21. — С. 14–18.
42. Савельева, В.В. Влияние мексикора на физическую толерантность и структуру диастолического наполнения левого желудочка на фоне статической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью / В.В. Савельева, В.П. Михин, Т.А. Николенко, А.В. Харченко // Курский науч.- практ. вестн. “Человек и его здоровье”. — Курск, 2006. — № 1. — С. 65–72.
43. Савельева В.В. Влияние мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки у / В.В. Савельева, В.П. Михин, Т.А. Николенко и др. // Нижегородский мед. журн. — Н. Новгород, 2006. — № 5. — С. 143–147.
44. Савельева В.В. Влияние терапии мексикором на показатели внутрисердечной гемодинамики, физическую толерантность, уровень липопероксидов и про-натрийуретического пептида в крови больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью на фоне традиционного лечения: Автореферат. дис. ... канд. мед. наук КГМУ. — 2006. — 23 с.
45. Сернов Л.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора / Л.Н. Сернов, Л.Д. Смирнов, Г.И. Шапошникова // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2004. — № 1. — С. 24–28.



46. Терещенко С.Н. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко, О.С. Акимова, И.В. Демидова // Кардиология. — 1999. — № 9. — С. 48–51.
47. Фомин И. В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА—ХСН // И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Журн. Сердечная Недостаточность. — 2006. — Т. 7. — № 3. — С. 112–115.
48. Хлебодаров Ф.Е. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин // Научно-практический журнал “Медицинский вестник МВД”. — 2005. — № 2. — С. 10–15.
49. Шилов А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике / А.М. Шилов // Русский мед. журн. — 2004. — Т. 12. — № 2. — С. 6–9.
50. Шляхто Е.В. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии / Е.В. Шляхто, М.М. Галагудза, Е.М. Нифонтов // Сердечная недостаточность. — 2005. — № 4. — С. 148–155.
51. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца? / Н.Ф. Сорока, О.В. Ласкина, А.М. Борис и др. // Рецепт. — 2000 — № 5. — С. 131–134.
52. Ярема, Н.И. Изменение активности антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью / Н.И. Ярема, Г.Г. Коновалова, В.З. Ланкин // Кардиология. — 1992. — № 3. — С. 46–47.
53. Baynes, J.W. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis / J.W. Baynes, S.R. Thorpe // Free Radic. Biol. Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 1708–1716.
54. 123 Belardinelli, R. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy / R. Belardinelli, A. Purcaro // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 2164–2170.
55. Brottier, L. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy / L. Brottier, J.L. Barat, C. Combe // Eur. Heart J. — 1990. — № 11. — P. 207–212.
56. Cleland, J.G.F. Epidemiology and Problems with Diagnosis of Heart Failure / J.G.F. Cleland // Prevention of Disease progression Throughout the Cardiovascular Continuum. — 2001. — P. 54–68.
57. De Sousa, E. Subcellular creatine kinase alterations — Implications in heart failure / E. De Sousa, V. Veksler, A. Minajeva // Circ. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 68–76.
58. Ferguson, J.D. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina / J.D. Ferguson, O. Ormerod, A.J. Lenox-Smith // Int. J. Clin. Pract. — 2000. — № 54 (6). — P. 360.
59. Hanaki, Y. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction / Y. Hanaki, S. Sugiyama, T. Ozawa // Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol. — 1999. — Vol. 64. — P. 157–160.
60. Iliceto, S. Effect of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine ecocardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) trial / S. Iliceto, D. Scrutinio, P. Bruzzi // J. Am. Coll. Cardiol. — 1995. — № 26. — P. 380–387.
61. Kantor, P.F. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase / P.F. Kantor, A. Lucien, R. Kozak // Circ. Res. — 2000. — № 86. — P. 580–588.
62. Lai, T. Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium / T. Lai, J.T. Fallon, J. Liu // Cardiovasc. Pathol. — 2000. — V. 9. — P. 323–35.
63. Lankin, V. The enzymatic system in the regulation of free radical lipid peroxidation / V. Lankin // Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects. Amsterdam: IOS Press. — 2003 NATO Science Series. — Vol. 344. — P.8–23.
64. Lerman, A. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction / A. Lerman, R.J. Gibbons, R.J. Rodeheffer // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P.1105–1109.
65. Lopashuk, G.D. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in heart / G.D. Lopashuk, R. Kozak // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1998. — № 30. — P.A112-A113.
66. Lopaschuk, G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated / G.D. Lopaschuk // Coron.Artery Dis. — 2001. — Vol.12. — Suppl.11. — P.6–11.
67. Maeda, K. High level of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure / K. Maeda, T. Tsutamato, W. Atsuyuki // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 1593–1597.
68. Maisel, A.S. Utility of Rapid B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction / A.S. Maisel, J. Koon, P. Krishnaswamy // Am. Heart. J. — 2001. — Vol. 141. — P.367–374.
69. Mody, F.V. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography / F.V. Mody, B.N. Singh, I.H. Mohiddin // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82. — P. K42-K49.
70. Opie, L.H. Myocardial ischemia-metabolic pathways and implications of increased glycolysis / L.H. Opie // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1990. — № 4. — P. 777–90.
71. Pehrsson, S.K. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris / S.K. Pehrsson, I. Ringqvist, S. Ekdahl // Clin. Cardiol. — 2000. — Vol. 23 (10). — P. 767–70.
72. Redfield, M.M. Restoration of renal response to atrial natriuretic factor in experimental low-output heart failure / M.M. Redfield, B.V. Edwards, D.V. Heublein // Am. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257. — P. R917-R923.
73. Richard, A.M. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular dysfunction and prognosis after myocardial infarction / A.M. Richard, M.G. Nicholos, T.G. Yandle // Circulation. — 1998. — Vol. 97, № 9. — P.1921–1929
74. Rossi, F. Oxidative metabolism of inflammatory cells / F. Rossi, P. Dri, P. Bellavite // Adv. Inflammation. Res. — 1979. — № 1. — P.139–155.
75. Sabbah, H.N. Mitochondrial abnormalities in myocardium of dogs with chronic heart failure / H.N. Sabbah, V. Sharov, J.M. Riddle // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1992. — Vol. 24. — P.1333–1347.:
76. Taegtmeyer, H. Metabolism — The lost child of cardiology / H. Taegtmeyer // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36. — P. 1386–1388.
77. 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 / The EMIP-FR GROUP // Eur. Heart J. — 2000. — Vol.21. — P.1537–1546.
78. Venture-Clapier, R. Energy metabolism in heart failure / R. Venture-Clapier, A. Garnier, V. Veksler // J. Physiol. — 2003. — Vol. 555. — № 1. — P.1–13.
79. Wolff A.A. for MARISA investigators. MARISA: Monotherapy assessment of ranolazine in stable angina // J Am Coll Cardiol 2000;35 (Suppl A): 408A.

Поступила 23/12 -2008

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

[Михин В.П. (\*контактное лицо) — профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, Савельева В.В. — ассистент кафедры внутренних болезней № 2].