

Энергетический метаболизм миокарда при сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции (часть 2)

Беловол А.Н., чл-кор. АМН Украины, д.мед.н., профессор, Князькова И.И., д.мед.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Расстройство процессов утилизации субстрата, ведущее к перебоям в работе сердца при СН, может быть обусловлено нарушением захвата субстрата, его окисления или тем и другим. Кроме того, расстройство процессов утилизации субстрата может возникать и вследствие изменения соотношения жирных кислот (60–90%) и глюкозы (10–40%), используемых в синтезе АТФ. Хотя данные исследований, посвященных изучению процессов утилизации субстрата при СН, весьма противоречивы, большинство из них все же свидетельствует о том, что на ранних стадиях СН утилизация жирных кислот не меняется или незначительно усиливается [1,2], однако при выраженной СН активность этого процесса резко падает [3]. Данные по метаболизму глюкозы также неоднозначны, но многими исследованиями доказано, что уже на ранних стадиях СН его интенсивность начинает нарастать [4]. При прогрессировании СН кардиомиоциты приобретают резистентность к инсулину и утилизация глюкозы нарушается. Однако эти данные достаточно сложно интерпретировать, поскольку при СН в сыворотке крови повышается содержание свободных жирных кислот (СЖК), глюкозы и инсулина. Вследствие этого достаточно сложно отличить истинные нарушения обмена веществ в сердечной мышце от изменений, отражающих общий метаболический дисбаланс в организме [5].

Продемонстрировано, что при СН смещение миокардиального метаболизма с преимущественной утилизацией жирных кислот в сторону окисления углеводов может улучшить сократительную функцию сердечной мышцы, способствуя замедлению прогрессирования СН и повышению выживаемости пациентов [6]. Точки терапевтического воздействия, прерывающего порочный круг, приводящий к развитию инсулинорезистентности при СН, представлены в [таблице 1](#).

Таблица 1. Медикаментозная метаболическая модификация инсулинорезистентности при СН [7]

Цель	Терапевтические вмешательства
Ингибирование нейрогуморальной активации	Ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, антагонисты альдостерона, β-блокаторы (карведилол)
	Фармакологическая индукция вагусной активности
Увеличение метаболизма глюкозы	Физическая активность, метформин, инсулин, глюкагоноподобный пептид-1, ингибиторы дипептидилпептидазы IV
	В перспективе: новые агонисты АМФ-активированной протеинкиназы и производные пирувата
Снижение метаболизма жирных кислот	Физическая активность, инсулин, глюкагоноподобный пептид-1, ингибиторы дипептидилпептидазы IV, пергексиллин, триметазидин
Уменьшение инсулинорезистентности	Глюкагоноподобный пептид-1, ингибиторы дипептидилпептидазы IV, тиазолидиндионы (глитазоны) и бигуаниды (например, метформин)
Увеличение объема митохондриального матрикса (общей энергической мощности клеточной системы)	В перспективе: агонисты коактиватора-1α PPAR-γ, увеличение оксида азота, повышение циклического

	гуанозинмонофосфата (например, силденафил и другие ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа)
Уменьшение потребности клеток в энергии АТФ	β-блокаторы, ранолазин и сердечная ресинхронизирующая терапия
Несмотря на преимущества указанных терапевтических вмешательств в отношении метаболизма миокарда, клинических исследований в этом направлении недостаточно, а в показаниях к назначению перечисленных препаратов не внесена инсулинорезистентность при СН.	

Нейрогуморальные модуляторы.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). РААС играет важную роль в патогенезе СН. Установлено, что активность и экспрессия гена АПФ в миокарде, а также локальный синтез ангиотензина II и альдостерона возрастают при СН [8,9]. Показано, что стойкая активация компонентов РААС способствует изменению сигнального пути инсулин/IGF-1 и образованию свободных радикалов кислорода (ROS), что ведет к эндотелиальной дисфункции, появлению резистентности к инсулину [10]. Так, длительная стимуляция альдостерона вызывает деградацию субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS-1, insulin receptor substrate-1) и возникновение инсулинорезистентности [11]. Кроме того, в популяции пациентов с СН увеличение содержания альдостерона в плазме крови ассоциируется с инсулинорезистентностью [12]. Таким образом, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II и ингибиторы минералокортикоидных рецепторов могут оказать благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и тем самым восстанавливать чувствительность тканей к инсулину [13]. Продемонстрировано, что у больных СН ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II значительно снижают заболеваемость сахарным диабетом 2 типа [14, 15]. При post hoc анализе установлено, что эналаприл предупреждает сахарный диабет у пациентов с инсулинорезистентностью (содержание глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л) [14]. В эксперименте [16,17] отмечены протективные эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II в отношении β-клеток поджелудочной железы.

Избыточная адренергическая активность. Впервые повышение плазменных уровней норадреналина у больных с СН описано Chidsey и соавт. в 1962 году. Установлена прямая корреляционная связь между увеличенным содержанием норадреналина в плазме крови и степенью тяжести СН [18]. Причем наиболее высокие концентрации норадреналина наблюдались при тяжелой нелеченной СН, что позволило предположить его компенсаторную роль, направленную на поддержание артериального давления при прогрессирующей СН [19]. В эксперименте [19] у собак с хронической СН отмечено увеличение содержания норадреналина в плазме крови и концентрации СЖК, инсулина и глюкозы, указывающих на значение адренергической активации в развитии инсулинорезистентности. Последующие исследования позволили установить, что при кратковременной стимуляции β-адренорецепторов возрастает утилизация глюкозы, гликолиз и окисление глюкозы. Активация протеинкиназы А и Ca²⁺-кальмодулин-зависимой киназы агонистом адренергических рецепторов адреналином приводит к быстрому увеличению активности фосфофруктокиназы и протеинкиназы Akt [20]. Кроме того, адреналин также увеличивает поглощение ионов Са митохондриями, и активирует пируватдегидрогеназу и другие ферменты цикла трикарбоновых кислот. Длительное увеличение содержания катехоламинов в крови, часто наблюдаемое у пациентов с СН, противодействует реализации эффектов инсулина, способствует липолизу и повышению уровней циркулирующих СЖК, развитию инсулинорезистентности [21]. Это действие частично опосредуется ингибированием по принципу отрицательной обратной связи либо рецепторов инсулина [20] или субстрата-1 инсулинового рецептора [22].

β-адреноблокаторы опосредованно ингибируют окисление СЖК. Продемонстрировано, что у пациентов с ХСН долговременная терапия β-адреноблокаторами улучшает выживаемость и функцию левого желудочка [23-26]. После лечения β-блокаторами с помощью неинвазивных исследований [27,28] выявлено значительное снижение окислительного метаболизма и улучшение

работоспособности сердца у пациентов с ХСН. Причем, последний может быть результатом «переключение» утилизации субстратов с жирных кислот на глюкозу [28,29]. Так, через 3 месяца лечения метопрололом наблюдалось улучшение функции ЛЖ и усиление процессов утилизации глюкозы [30]. В то же время у пациентов с ХСН III функционального класса через 3 месяца терапии карведилолом отмечено снижение утилизации сердцем СЖК на 57% [28]. При этом у 8 из 9 пациентов отмечена тенденция к росту утилизации глюкозы, не достигшая, однако достоверных различий. С помощью позитронно-эмиссионной томографии с ¹¹C-ацетатом установлено, что β-блокаторы также угнетают скорость окислительного метаболизма в миокарде. В проспективном исследовании [31] проведено прямое сравнение метаболических эффектов метопролола и карведилола у 11 больных ХСН. Период наблюдения составил 4 месяца. Гемодинамические эффекты препаратов были сопоставимы. Однако лечение карведилолом приводило к уменьшению уровня циркулирующих СЖК, снижению утилизации миокардом СЖК и усилению утилизации глюкозы [25,31]. Указанные изменения энергетики миокарда могут быть потенциальным механизмом снижения потребления миокардом кислорода и повышения энергоэффективности, который вносит вклад в реализацию положительных эффектов β-адреноблокаторов при лечении пациентов с СН.

Понимание того обстоятельства, что нарушение метаболизма кардиомиоцитов играет важную роль в патогенезе ХСН, предопределило развитие нового направления в лечении этого синдрома - миокардиальной цитопротекции. Соединения, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, получили название **миокардиальных цитопротекторов**. Метаболические лекарственные средства обладают двумя принципиальными особенностями, пренебрежение которыми может привести к потере их клинической эффективности. Во-первых, от их концентрации в соответствующих тканях зависят не только выраженность эффекта, но и само качество действия, то есть при значительном повышении в биологических средах концентрации таких веществ развиваются эффекты, не наблюдавшиеся при их физиологических концентрациях. Во-вторых, из-за определенной инертности метаболизма для получения соответствующего клинического эффекта обычно требуется достаточно длительное время. В большинстве клинических ситуаций метаболические средства играют вспомогательную роль, но если нарушения метаболизма являются основным патогенетическим механизмом, они становятся основой лечения [32]. Классификация метаболических препаратов по механизму действия представлена в **таблице 2**.

Таблица 2. Классификация метаболических препаратов по механизму действия [33].

Группа	Препарат	Механизм действия
Регуляторы поступления субстратов в кардиомиоциты	Глюкозо-инсулин-калиевая смесь	Стимуляция транспорта глюкозы в кардиомиоциты, активация гликолиза, снижение концентрации жирных кислот в крови и их доступности для кардиомиоцитов
	Глюкогоноподобный пептид 1	Стимуляция транспорта глюкозы в кардиомиоциты
Ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы	Пергексиллин	Ингибирование карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 и карнитин-пальмитоилтрансфераза-2
	Этомоксир	Ингибирование карнитин-пальмитоилтрансферазы-1
	Оксфеницин	Ингибирование карнитин-пальмитоилтрансферазы-1
	Аминокарнитин	Ингибирование карнитин-пальмитоилтрансферазы-2

Парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот или р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors)	Триметазидин	Ингибирование β -окисления жирных кислот, блокирование длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА тиолазы, активация фосфатидилинозитол синтазы
	Ранолазин	До конца не ясен, возможно ингибирование β -окисления жирных кислот, блокирование медленно инактивируемых натриевых каналов
	Мельдоний	Ингибирование бутиробетаингидроксилазы, снижение синтеза карнитина в печени и его доступности для кардиомиоцитов
Стимуляторы пируватдегидрогеназы	Дихлорацетат	Стимуляция пируватдегидрогеназы
	L-карнитин	Выведение из митохондрий ацетил-КоА, стимуляция пируватдегидрогеназы, ингибирование карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 (рис.2)
Препараты с прочими механизмами действия	Инозин	Метаболизм до рибозо-5-фосфата, активация обмена глюкозы через пентозный цикл, повышение активности ряда ферментов цикла Кребса
	Кокарбоксилаза	Уменьшение количества α -кетокислот, уменьшение ацидоза
	Фосфокреатинин	Физиологические эффекты креатинфосфата
	Коэнзим Q ₁₀	Перенос электронов в митохондриях, антиоксидантный

Регуляторы поступления субстратов в кардиомиоциты.

Одной из ранних стратегий модуляции метаболизма жирных кислот была стабилизация поступления жирных кислот и глюкозы к сердцу. В 1960-е годы вводится одно из первых фармакологических средств - глюкозо-инсулин-калиевая смесь (ГИК) для улучшения процессов энергообмена в сердечной мышце при остром инфаркте миокарда [34]. Применение ГИК смеси приводило к увеличению потребления глюкозы, синтеза гликогена, уменьшало высвобождение адипозитами СЖК [35]. Так, в ранних экспериментальных исследованиях на моделях животных с инфарктом миокарда после инфузии ГИК установлено благоприятное влияние на метаболизм миокарда, наряду с уменьшением размера инфаркта и улучшением постишемического восстановления [36]. В 1962 году SodiPollares D. в небольшом нерандомизированном исследовании показал, что применение ГИК смеси улучшало раннюю выживаемость больных с острыми формами ИБС. Это же подтвердили более поздние проспективные рандомизированные исследования ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) [37] и GIPS-1 (Dutch Glucose–Insulin–Potassium Study 1) [38], в которых отмечено существенное снижение смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда, на фоне введения ГИК. Однако в исследовании GIPS 2 [38] не отмечено преимуществ ГИК смеси в отношении смертности и размера инфаркта миокарда [37,38]. В крупномасштабном рандомизированном исследовании CREATE-ECLA (Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation-Estudios Cardiológicos Latinoamerica) [39] по оценке влияния ГИК на смертность у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST польза ГИК не подтвердилась. В исследовании OASIS-6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes-6), проводившемся в то же время что и CREATE-ECLA, также была запланирована оценка эффективности инфузии

ГИК у 8000 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Однако после рандомизации 2748 участников испытание ГИК было досрочно прекращено после опубликования результатов CREATE-ECLA. Данные исследования OASIS-6 подтвердили неэффективность данного вмешательства в течение первых 30 суток от начала заболевания и не отметили какой-либо пользы при дальнейшем наблюдении до 6 месяцев. Объединенные данные OASIS-6 и CREATE-ECLA также не выявили влияния ГИК на какую-либо важную клиническую конечную точку в течение 30 суток наблюдения. Более того, инфузия ГИК сопровождалась большим уровнем смертности и комбинации смертности с СН в первые 3 суток испытания [40]. Среди независимых предикторов ранних неблагоприятных событий выявлены уровни гликемии, калия и нагрузка жидкостью, более часто встречавшиеся в группе лечения ГИК. Отсутствие преимуществ и даже неблагоприятные эффекты ГИК, могут быть объяснены следующим образом. Гипоксия блокирует включение пировиноградной кислоты в цикл Кребса; накапливаясь, она не окисляется, а превращается в молочную кислоту. Развивается лактатзависимый внутриклеточный ацидоз и ишемическое повреждение [41]. Гипергликемия - другое потенциально неблагоприятное влияние ГИК терапии, при которой перегрузка глюкозой может усугубить ишемическое повреждение [34]. Кроме того, в большинстве работ, включающих в курс лечения назначение ГИК, была выявлена существенная зависимость эффекта от дозы вводимого препарата, что, естественно, осложняло его применение.

β -блокаторы (см. выше) и никотиновая кислота - часто назначаемые препараты при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. При приеме β -блокаторов отмечается улучшение сократимости левого желудочка [41], в то время как никотиновая кислота назначается с целью реализации антиатерогенных свойств [42]. В то же время и β -блокаторы и никотиновая кислота уменьшают концентрацию циркулирующих жирных кислот. К развитию антиишемического эффекта приводит уменьшение липолиза и опосредованное торможение окисления жирных кислот в миокарде при возрастании утилизации глюкозы [42-44]. В клинических исследованиях у пациентов с ИБС и СН, показано, что лечение и β -блокаторами и никотиновой кислотой приводит к улучшению функции сердца без увеличения потребления кислорода [45,46].

Терапия, влияющая на поступление жирных кислот.

Кроме коррекции доставки субстратов к сердцу, более прямым направлением модуляции метаболизма жирных кислот является контроль доставки жирных кислот в митохондрии. Митохондриальное окисление длинноцепочечных жирных кислот последовательно осуществляют карнитин-пальмитоилтрансфераза типа 1 (КПТ-1) наружной мембраны митохондрий и КПТ типа 2 (КПТ-2) [47]. Фермент КПТ-1 является мишенью группы лекарственных препаратов, известных как ингибиторы КПТ-1 (этомоксир, оксфеницин и пергексиллин) [38]. Все три препарата ингибируют активность КПТ-1. Для этих лекарственных средств характерен сложный механизм действия, а общим свойством является частичное подавление утилизации жирных кислот и усиление процессов утилизации глюкозы [47]. В экспериментальных работах препараты увеличивали окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, улучшали функцию сердца после реперфузии [48]. В эксперименте продемонстрированы благоприятные эффекты этомоксира у животных. Lopaschuk и соавт. [49] показали, что этомоксир улучшает окисление глюкозы и сердечной функции, предохраняя сердце от ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. В то же время этоксимер индуцировал гипертрофию миокарда, что ограничивает клиническое изучение данной группы препаратов [50].

В эксперименте установлено, что в ишемизированных сердцах крыс этомоксир уменьшает потребление миокардом O_2 , поддерживает сократительную функцию левого желудочка [38]. Этомоксир достаточно хорошо изучен в экспериментальных работах. В то же время клинические данные ограничены несколькими исследованиями. В открытом неконтролируемом исследовании, включавшем больных ХСН II и III функционального класса (NYHA) отмечено, что этомоксир улучшает фракцию выброса левого желудочка, минутный объем сердца при максимальной физической нагрузке [51] и клинический статус пациентов. В то же время исследование ERGO (Etomoxir for the Recovery of Glucose Oxidation) [52] было прекращено досрочно из-за наблюдаемой токсичности, связанной с необратимым влиянием на окисление жирных кислот [52].

Хотя исследования по этомоксиру касались лечения СН, его антиангинальные свойства еще предстоит оценить. Пергексиллин появился в 1970-е годы в качестве антиангинального препарата, эффективного в отношении симптомов стенокардии и повышения толерантности к физической нагрузке [53]. Продемонстрирована эффективность кратковременной терапии препаратом при лечении стенокардии и СН [38]. В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 56 пациентов с СН, 8-недельная терапия с добавлением пергексиллина приводила к улучшению фракции выброса левого желудочка и максимального потребления кислорода (VO_2 макс) [38]. Предполагается, что пергексиллину свойственны клинические преимущества, однако его использования в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности ограничено.

Другим подходом к ингибированию КППТ-1 и подавлению утилизации митохондриями жирных кислот является ингибирование малонил КоА декарбоксилазы (MCD). Малонил КоА декарбоксилазы отвечает за деградацию малонил КоА, мощного эндогенного обратимого ингибитора КППТ-1 [47]. Экспериментально установлено, что фармакологические ингибиторы малонил КоА декарбоксилазы увеличивают содержание малонил КоА в сердце, что опосредованно ингибирует КППТ-1 и уменьшает окисление жирных кислот [54]. Stanley и соавт. [55] показали, что ингибирование малонил КоА декарбоксилазы CBM-301940 ассоциируется с 4-кратным увеличением концентрации малонил КоА, 87%-ным снижением скорость окисления жирных кислот, а также 50%-ным уменьшением образования лактата. В исследовании Dusk и соавт. [54] у мышей с отключенным геном малонил КоА декарбоксилазы наблюдался более низкий уровень окисления жирных кислот, большее окисление глюкозы, наряду с улучшением функции сердца во время и после ишемии. Эти данные позволяют предположить, что возможным направлением энергетической оптимизации метаболизма может быть ингибирование малонил КоА декарбоксилазы. Однако, клинические исследования с использованием этого подхода не проводились.

Парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот или p-FOX-ингибиторы

Окисление СЖК подавляет митохондриальное окисление глюкозы. Следовательно, блокируя окисление СЖК, можно добиться значительной активации окисления глюкозы. Прямое ингибирование окисления жирных кислот может быть достигнуто посредством влияния на ферменты β -окисления жирных кислот, в частности, ингибирования тиолазы длинноцепочечного 3-кетоацил КоА (3-КАТ) в митохондриях ишемизированного миокарда. Подобное вмешательство ведет к уменьшению участия жирных кислот в энергообмене и образовании АТФ и увеличению использования для этих целей глюкозы, что сопровождается уменьшением потребления O_2 ; уменьшением образования молочной кислоты и ионов водорода (уменьшение внутриклеточного ацидоза), при отсутствии изменений центральной гемодинамики и коронарного кровотока [56]. Это в итоге оптимизирует энергетический обмен функционирующего миокарда. Одним из наиболее изученных ингибиторов 3-КАТ является триметазидин. Этот препарат путем селективного ингибирования митохондриальной 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ) и, возможно, карнитин-пальмитол-трансферазы-1 (КППТ-1) уменьшает окисление жирных кислот и стимулирует использование глюкозы [57]. Под действием триметазида в условиях дефицита O_2 восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования, уменьшается внутриклеточный ацидоз, увеличивается количество пирувата, трансформирующегося в ацетил-КоА, что в конечном итоге приводит к возрастанию продукции АТФ [58].

В исследовании ТАСТ (The Trimetazidine in Angina Combination Therapy) назначение триметазида дополнительно к нитратам пролонгированного действия или β -адреноблокаторам приводило к уменьшению частоты и продолжительности приступов стенокардии и увеличению продолжительности выполняемой физической нагрузки при велоэргометрии [59]. В Кокрановском обзоре [60] проанализированы рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивался сравнению триметазидин с плацебо или другими антиангинальными препаратами у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Продемонстрировано, что триметазидин является эффективным средством для лечения стабильной стенокардии по сравнению с плацебо, как отдельно, так и в комбинации с традиционными антиангинальными препаратами. Кроме того,

в исследовании TRIMPOL II (Second Trimetazidine in Poland), триметазидин увеличивал объем выполненной работы, время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и развития симптомов стенокардии у пациентов, находящихся на лечении метопрололом, с выявлением преимуществ даже после чрескожного коронарного вмешательства [61].

В ряде исследований отмечено, что триметазидин оказывает благоприятное влияние на клиническое течение СН [62-65]. В мета-анализе [66] 17 рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 955 пациентов с хронической СН, установлено, что назначение триметазидина улучшает функцию сердца при СН как ишемического, так и неишемического генеза, а также уменьшает выраженность клинической симптоматики. Более того, прием триметазидина ассоциируется с достоверным снижением смертности (ОР 0,29 при 95% ДИ от 0,17 до 0,49, $p < 0,01$), а также частоты сердечно-сосудистых событий и госпитализаций (ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,30 до 0,58, $p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, которые должны прояснить ряд еще не решенных вопросов.

Ранолазин – другой ингибитор β -окисления жирных кислот, недавно зарегистрирован в США для лечения стабильной стенокардии напряжения [67]. По химической структуре препарат имеет сходство с триметазидином, но выраженности действия менее мощный, чем триметазидин. В эксперименте в условиях нормоксии и ишемии отмечено, что ранолазин существенно замедляет окисление жирных кислот, стимулируя окисления глюкозы [68]. И хотя механизм действия препарата окончательно не определен, терапевтические эффекты ранолазина на метаболизм могут быть результатом ингибирования 3-КАТ [38]. Наряду с частичной блокадой СЖК препарат стимулирует гликолиз, вызывает селективную ингибицию позднего натриевого потока, снижает индуцированную ишемией перегрузку клетки натрием и кальцием, тем самым улучшая перфузию и функциональные возможности миокарда [69]. Антиишемические свойства ранолазина продемонстрированы в многочисленных экспериментальных исследованиях [70,71]. Препарат показал свою эффективность в лечении пациентов со стабильной стенокардией. Так, в исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) [72], включавшем больных со стабильной стенокардией напряжения, терапия ранолазином приводила к существенному возрастанию длительности нагрузки и времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм. По данным исследования ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) [73] ранолазин по сравнению с плацебо существенно уменьшал частоту приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина у пациентов уже получавших максимально рекомендованную дозу. В эксперименте на модели сердечной недостаточности у животных ранолазин увеличил фракцию выброса без увеличения потребления O_2 [74]. Эффективность ранолазина у пациентов с СН не установлена.

Мельдоний – 3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионат – это синтетический аналог γ -бутиробетаина. Он ингибирует γ -бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкофермента А. В условиях ишемии мельдоний способствует восстановлению равновесия процессов, связанных с доставкой и потреблением кислорода в клетках, предупреждает нарушение транспортировки АТФ. Под действием этого лекарственного средства также активируется гликолиз, проходящий без дополнительного потребления кислорода. Вследствие уменьшения концентрации карнитина происходит усиленный синтез γ -бутиробетаина. Последний, в свою очередь, способен индуцировать образование оксида азота (NO) – одного из наиболее эффективных природных агентов, связывающих свободные радикалы в организме, и обуславливающий такие эффекты мельдония, как снижение периферического сопротивления сосудов, уменьшение вызванных норадреналином или ангиотензином II спазмов кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов. В результате мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, в том числе и миокарда, практически не влияя на незатронутые ишемией участки (противодействие эффекту обкрадывания) [75].

Следует отметить, что мельдоний ограничивает транспорт только длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, а короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться. Также мельдоний, уменьшая проникновение жирных кислот в митохондрии, восстанавливает транспорт АТФ (не только в миокарде, но и в мышечной ткани и других клетках) и способствует выживанию клеток, поскольку активированные жирные кислоты, накапливаясь в митохондриях, блокируют транспорт АТФ и одновременно действуют как поверхностно-активные вещества, травмирующие клеточные мембраны и вызывающие их разрушение [76].

По данным ряда исследований мельдоний является безопасным лекарственным средством, хорошо переносится пациентами пожилого и старческого возраста с ИБС и сердечной недостаточностью. В рамках многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого параллельного рандомизированного исследования [77] изучены клиническая эффективность и безопасность ингибитора окисления жирных кислот мельдония в сравнении с дигоксином у 120 больных с СН II функционального класса на фоне хронических форм ИБС. В сравнении с плацебо на фоне курсового лечения мельдонием (1-1,5 г в сутки) возрастает сократительная и насосная функция левого желудочка, повышается физическая работоспособность, у 63 (78%) больных снижается функциональный класс СН. Клинический эффект мельдония у больных ИБС по выраженности сопоставим с действием дигоксина и не сопровождается ухудшением коронарного кровообращения. Авторы исследования заключили, что милдронат может рассматриваться как перспективный препарат для комбинированного лечения СН на фоне хронических форм ИБС.

В исследовании, проведенном Недошивиным А.О. и соавт. [78] изучено изменение качества жизни больных с хронической СН на фоне терапии мельдонием (по 250 мг 4 раза в день в течение 30 дней). Качество жизни оценивали с помощью методики SF-36 Health Status Survey. Продемонстрировано, что лечение мельдонием в дозе 1 г/сут *per os* может способствовать повышению качества жизни больных с ХСН.

Стимуляция окисления глюкозы

В экспериментальных работах показано, что стимуляция окисления глюкозы положительно влияет на работу сердца в условиях ишемии [35]. Значительное увеличение активности пируватдегидрогеназы способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону окисления глюкозы, уменьшению ацидоза в миокарде, обеспечивая тем самым защиту мембранных структур клетки и столь необходимое в условиях ишемии сохранение сократительной функции миокарда [47,79]. Фармакологически активация гликолиза возможна с помощью стимуляции ферментного пируватдегидрогеназного комплекса либо опосредованно через подавление внутримитохондриального ацетил-коэнзима А - основного ингибитора гликолиза. К активаторам пируватдегидрогеназного комплекса относится дихлорацетат, который предотвращает фосфорилирование пируватдегидрогеназного комплекса, приводящее к его инактивации [80]. Экспериментально установлено, что дихлорацетат уменьшал ишемическое повреждение миокарда, ускорял восстановление сократительной функции миокарда после реперфузии [79]. У больных хронической СН лечение дихлорацетатом приводило к повышению энергоэффективности миокарда, улучшению систолической функции левого желудочка, однако ограничением к его применению является короткий период полувыведения, необходимость в назначении высокой дозы и внутривенный путь введения [81].

Как отмечалось ранее, для окисления жирных кислот необходимо большое количество кислорода. Поэтому в случаях, когда нарушена доставка O_2 , в клетках быстро накапливаются активные формы метаболизма жирных кислот - ацилкарнитин и ацетил-КоА, что может привести к повреждению клеточных мембран [82]. Кроме того, ацилкарнитин и ацетил-КоА блокируют транспорт уже наработанного клетками носителя энергии (АТФ) от места его продукции в митохондриях к месту потребления, т. е. в цитозоль. В результате при ишемии наступает парадоксальная ситуация - уровень наработанного в митохондриях АТФ достаточен для нормального функционирования клетки, но транспорт АТФ к месту потребления энергии заблокирован активированными формами жирных кислот и клетка может погибнуть [83]. Это явление при ишемии наблюдается во всех тканях, но наиболее выражено в тканях сердечной

мышцы, которые потребляют особенно много энергии и O_2 [79]. L-карнитин играет ключевую роль в регуляции поступления СЖК в митохондрии и отвечает за удаление ацетил-коэнзима А из митохондрий [47]. Аналогичным эффектом обладает пропионил L-карнитин. В эксперименте продемонстрировано, что L-карнитин уменьшает реперфузионное повреждение и улучшает контрактильность миокарда [84]. В многоцентровом исследовании CEDIM (L-carnitine Ecocardiografia Digitizzata Infarto Miocardico) [85], включавшем больных с острым инфарктом миокарда отмечено, что длительная терапия L-карнитином значительно уменьшает конечное диастолическое давление в левом желудочке и предупреждает расширение камер сердца.

Заключение. Данные экспериментальных и клинических исследований [Fantini, 205, 220, 238] позволили установить, что при ХСН ишемического генеза происходит каскад метаболических изменений с нарушением механизмов утилизации энергетических субстратов, образования энергии в митохондриях и транспорта высокоэнергетических субстратов к местам их потребления. Результаты экспериментальных и клинических исследований продемонстрировали благоприятное влияние ряда метаболических препаратов на клинический статус и функцию левого желудочка у пациентов с СН. Наиболее изученным метаболическим препаратом является триметазидин. В то же время целесообразно проведение крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые должны прояснить ряд еще не решенных вопросов и определить место метаболических препаратов в лечении пациентов с СН.

Литература

1. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. (ред.) (2008) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Наукова думка, Киев, 520 с.

2. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиоцитопротекция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // Укр. мед. часопис.- 2001.- №3(23).

3 Osorio J.C., Stanley W.C., Linke A. et al. Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor- α in pacing-induced heart failure // Circulation.- 2002.- Vol.106.-P.606-612.

4 Nascimben L., Ingwall J.S., Lorell B.H. et al. Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophied rat heart // Hypertension.- 2004.- Vol.44.-P.662-667

5 Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D.. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // Physiol Rev.-2005.- Vol.85:1093-1129

6 Di Napoli P., Barsotti A. Prognostic relevance of metabolic approach in patients with heart failure // Curr Pharm Des.- 2009.- Vol.15(8).-P.883-92.

7 Ashrafian H., Frenneaux M.P., Opie L.H. Basic Science for Clinicians. Metabolic Mechanisms in Heart Failure // Circulation.- 2007.- Vol. 116.-P. 434-448

8 Mizuno Y., Yoshimura M., Yasue H. et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans // Circulation. -2001.- Vol.103.-P.72-7.

9 Nakamura S., Yoshimura M., Nakayama M. et al. Possible association of heart failure status with synthetic balance between aldosterone and dehydroepiandrosterone in human heart // Circulation. -2004.- Vol.110.-P.1787-93.

10 Cooper S.A., Whaley-Connell A., Habibi J. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance // Am J Physiol Heart Circ Physiol.- 2007.- Vol.293.-P.H2009-3.

11 Wada T., Ohshima S., Fujisawa E. Et al. Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes // Endocrinology.- 2009.- Vol.150.-P.1662-9.

12 Freel E.M., Tsoralis I.K., Lewsey J.D. et al. Aldosterone status associated with insulin resistance in patients with heart failure--data from the ALOFT study // Heart.- 2009.- Vol.95.-P.1920-4.

13 Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme // Lancet.- 2003.- Vol.362.-P.759-66.

14 Vermees E., Ducharme A., Bourassa M.G. et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Circulation*.- 2003.- Vol. 107.-P. 1291–1296.

15 Yusuf S., Ostergren J.B., Gerstein H.C. et al.; on behalf of the Candesartan in Heart Failure. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure // *Circulation*.- 2005.- Vol. 112.-P. 48–53.

16 Shao J., Iwashita N., Ikeda F. et al. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, on beta-cell function and morphology in db/db mice // *Biochem Biophys Res Comm*.- 2006.- Vol.344.-P. 1224–1233.

17 Chu K.Y., Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S.. Angiotensin II type 1 receptor blockade improves beta-cell function and glucose tolerance in a mouse model of type 2 diabetes // *Diabetes*.- 2006.- Vol. 55.-P. 367–374.

18 Cohn J.N., Levine T.B., Olivari M.T. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure // *N Engl J Med* -1984.- Vol.311.-P.819 –23.

19 Nikolaidis L.A., Sturzu A., Stolarski C. Et al.. The development of myocardial insulin resistance in conscious dogs with advanced dilated cardiomyopathy // *Cardiovasc Res*.- 2004.- Vol.61.-P. 297–306.

20 Morisco C., Condorelli G., Trimarco V. et al. Akt mediates the cross-talk between beta-adrenergic and insulin receptors in neonatal cardiomyocytes // *Circ Res*. -2005.- Vol.96.-P.180–8.

21 Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options // *J Am Coll Cardiol*. -2008.- Vol.51.-P.93–102.

22 Nagoshi T., Matsui T., Aoyama T. et al. PI3K rescues the detrimental effects of chronic Akt activation in the heart during ischemia/reperfusion injury // *J Clin Invest*. -2005.-Vol.115.-P.2128–38

23 Bristow M.R. α -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // *Circulation*.- 2000.- Vol.101.-P.558–69.

24 Beanlands R.S.B., Nahmias C., Gordon E. et al. The effects of β_1 -blockade on oxidative metabolism and the metabolic cost of ventricular work in patients with left ventricular dysfunction // *Circulation*.- 2000,-Vol.102.-P.2070 –5.

25 Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001;103:2441– 6.

26 Gambert S., Vergely C., Filomenko R. et al. Adverse effects of free fatty acid associated with increased oxidative stress in postischemic isolated rat hearts // *Mol Cell Biochem*.- 2006.-Vol.283.-P.147–52.

27 Beanlands R.S.B., Nahmias C., Gordon E. et al. The effects of β_1 -blockade on oxidative metabolism and the metabolic cost of ventricular work in patients with left ventricular dysfunction // *Circulation*.- 2000.-Vol.102.-P.2070 –5.

28 Wallhaus T.R., Taylor M., DeGrado T.R. et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure // *Circulation*.- 2001.-Vol.103.-P.2441–6

29 Chandler M.P., Stanley W.C., Morita H. et al. Short-term treatment with ranolazine improves mechanical efficiency in dogs with chronic heart failure // *Circ Res*.- 2002.-Vol.91.-P.278–80.

30 Eichhorn E.J., Heesch C.M., Barnett J.H. et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Am Coll Cardiol*.- 1994.-Vol.24.-P.1310 –20.

31 Al Hesayen A., Azevedo E.R., Floras J.S. et al.. Selective versus nonselective beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure: differential effects on myocardial energy substrate utilization // *Eur J Heart Fail*. -2005.-Vol. 7.-P. 618–623.

32 Городецкий В.В. Лечение диабетической полинейропатии и других дистрофических дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами // *Методические рекомендации*.- М., 2004.- 36 с.

33 Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова.- М.: Литера, 2005.- 972 с.

- 34 Kloner RA, Nesto RW. Glucose–insulin–potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection // *Circulation*. 2008;117:2523–2533.
- 35 Opie L.H. The metabolic vicious cycle in heart failure // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – P. 1733–1734
- 36 Zhang H.X., Zang Y.M., Huo J.H. et al. Physiologically tolerable insulin reduces myocardial injury and improves cardiac functional recovery in myocardial ischemic/reperfused dogs // *J Cardiovasc Pharmacol*.- 2006.-Vol.48.-P.306–313.
- 37 Diaz R., Paolasso E., Piegas L. et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, № 21. – P. 2227–2234.
- 38 Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment // *Eur. Heart J*.- 2004.- Vol.25.- P.634–641.
- 39 Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, et al. Effect of glucose–insulin–potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial // *JAMA*. -2005.-Vol.293.- P. 437–446.
- 40 Diaz R, Goyal A, Mehta SR, et al. Glucose–insulin–potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *JAMA*.- 2007.-Vol.298.- P.2399–2405.
- 41 Folmes C.D., Clanachan A.S., Lopaschuk G.D. Fatty acid oxidation inhibitors in the management of chronic complications of atherosclerosis // *Curr Atheroscler Rep*.- 2005.-Vol.7.- P.63–70.
- 42 Carlson L.A. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review // *J Intern Med*. -2005.-Vol.258.- P.94–114.
- 43 Newman R.J. Comparison of the antilipolytic effect of metoprolol, acebutolol, and propranolol in man // *Br Med J*. -1977.-Vol. 2.- P.601–603.
- 44 Igarashi N., Nozawa T., Fujii N. et al. Influence of betaadrenoceptor blockade on the myocardial accumulation of fatty acid tracer and its intracellular metabolism in the heart after ischemia-reperfusion injury // *Circ J*. -2006.-Vol.70.- P.1509–1514.
- 45Eichhorn E.J., Bedotto J.B., Malloy C.R. et al. Effect of betaadrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. Improvements in hemodynamic, contractile, and diastolic performance with bucindolol. *Circulation*. 1990.-Vol.82.- P.473–483.
46. Eichhorn E.J., Heesch C.M, Barnett JH, et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study // *J Am Coll Cardiol*. -1994.-Vol. 24.- P.1310–1320.
- 47 Ussher J.R., Lopaschuk G.D. Targeting malonyl CoA inhibition of mitochondrial fatty acid uptake as an approach to treat cardiac ischemia/reperfusion // *Basic Res Cardiol*.- 2009.-Vol.104.- P. 203–210.
- 48 Meehan A., Higgins A. Oleate plus oxfenicine improves functional recovery assessed by an intraventricular balloon, in ischemic reperfused rat hearts // *Ann. NY. Acad. Sci*. 1994.-Vol. 723.- P.: 343–344
- 49 Lopaschuk G.D., Wall S.R., Olley P.M., Davies N.J. Etomoxir, a carnitine palmitoyltransferase I inhibitor, protects hearts from fatty acid-induced ischemic injury independent of changes in long chain acylcarnitine // *Circ Res*. -1988.-Vol.63.- P.1036–1043
- 50 Schulze R., Vetter R. Dietary medium chain triglycerides can prevent changes in myosine and SR due to CPT 1 inhibition by etomoxir.
- 51 Schmidt-Schweda S., Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure // *Clin Sci (Lond)*.- 2000.-Vol.99.- P.27–35.
- 52 Holubarsch C.J., Rohrbach M., Karrasch M. et al. A double-blind randomized multicentre clinical trial to evaluate the efficacy and safety of two doses of etomoxir in comparison with placebo in patients with moderate congestive heart failure: the ERGO (etomoxir for the recovery of glucose oxidation) study // *Clin Sci (Lond)*.- 2007.-Vol.113.- P.205–212.
- 53 Horowitz J.D., Mashford M.L. Perhexiline maleate in the treatment of severe angina pectoris. *Med J Aust*. -1979.-Vol.1.- P.485–488.

54 Dyck J.R., Hopkins T.A., Bonnet S. et al. Absence of malonyl coenzyme A decarboxylase in mice increases cardiac glucose oxidation and protects the heart from ischemic injury // *Circulation*.-2006.-Vol.114.-P.1721–1728.

55 Stanley WC, Morgan EE, Huang H, et al. Malonyl-CoA decarboxylase inhibition suppresses fatty acid oxidation and reduces lactate production during demand-induced ischemia // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.- 2005.-Vol.289.-P.H2304–H2309.

56 Пархоменко А.Н., Брыль Ж.Б., Кожухов С.Н., Мойбенко А.А. (2008) Новые клинические аспекты патогенетической коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда. Применение триметазидина при ишемии и реперфузии миокарда. В кн.: А.А. Мойбенко, В.Е. Косенко, А.Н. Пархоменко (ред.) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Наукова думка, Киев, с. 376–387

57 Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. 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 // *Circ. Res.*- 2000.- Vol.86.- P.580-588.

58 Lopaschuk G., Stanley W. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions. Potentials for pharmacological intervention // *Cardiovasc. Res.*- 1997.- Vol.33.- P.243-257.

59 Chazov E.I., Lepakchin V.K., Zharova E.A. et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study // *Am J Ther.* -2005.-Vol.12.-P.35–42.

60 Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina / *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.- 2005.- Issue 4.- CD003614.

61 Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand* // *Eur Heart J*.- 2001.-Vol.22.-P.2267–2274.

62 Fragasso G., Salerno A., Lattuada G. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure // *Heart* 2011.-Vol.97.-P.1495-1500.

63 Essop M.F., Opie .LH. Metabolic therapy for heart failure // *Eur Heart J*.- 2004.-Vol.25.-P.1765–8.

64 Thrainsdottir I., von Bibra H., Malmberg K. et al. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure // *J Cardiovasc Pharmacol*.- 2004.-Vol.44.-P.101–8.

65 Tuunanen H., Engblom E., Naum A. et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation*.- 2008.-Vol.118.-P.1250–8.

66 Gao D., Ning N., Niu X. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure // *Heart*.- 2011.-Vol.97.-P.278-286

67 Lam A., Lopaschuk G.D. Anti-anginal effects of partial fatty acid oxidation inhibitors // *Curr Opin Pharmacol*.- 2007.-Vol.7.-P.179–185.

68 McCormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperfused ischemic rat hearts. *Circulation*. 1996;93: 135–142.

69 Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H. Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine // *Heart*. -2006.-Vol.92 (suppl 4).-P.iv6–iv14.

70 Gralinski MR, Black SC, Kilgore KS, Chou AY, McCormack JG, Lucchesi BR. Cardioprotective effects of ranolazine (RS-43285) in the isolated perfused rabbit heart. *Cardiovasc Res*. 1994;28:1231–1237.

71 Zacharowski K, Blackburn B, Thiernemann C. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, reduces myocardial infarct size and cardiac troponin T release in the rat. *Eur J Pharmacol*. 2001;418:105–110.

72 Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1375–1382.

73 Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:566–575.

74 Chandler MP, Stanley WC, Morita H, et al. Short-term treatment with ranolazine improves mechanical efficiency in dogs with chronic heart failure. *Circ Res.* 2002;91:278–280.

75 Мальшев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // *Биохимия.*-1998.-Т.63, вып. 7. С. 992-1006.

76 Атрощенко Е.С. «Новые ишемические синдромы» и возможности эндогенной цитопротекции // *Мед. новости.* 2003. - №1.-С. 17-20

77 Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология* 2000;6:69-74.

78 Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Е., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // *Тер арх.*- 1999.-N8.- С.10-12.

79 McVeigh JJ, Lopaschuk GD. Dichloroacetate stimulation of glucose oxidation improves recovery of ischemic rat hearts // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*- 1990.-Vol.259.-P.H1079–H1085.

80 Steapole P. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism.*- 1989.-Vol. 38.-P. 1184-1144

81 Wargovich T.J., MacDonald R.G., Hill J.A. et al.. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease // *Am J Cardiol.*- 1988.-Vol.61.-P.65–70.

82 Grupp I.L., Schwartz A. et al. Reduction of carnitine content by inhibition of its biosynthesis results in protection of isolated guinea pig hearts against hypoxic damage // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.*- 1996.- Vol.1(3).-P.235-42.

83 O'Meara E., McMurray J.J.V. Myocardial metabolic manipulation: a new therapeutic approach in heart failure? // *Heart.*- 2005.-Vol.91.-P.131–132.

84 Russel R., Mommessin J., Taegtmeier H. Propionyl-L-carnitine improvement in contractile function of rat hearts oxidizing acetoacetate // *Am. J. Physiol.*- 1995.- Vol. 268.-P. 441-447

85 Hiceto S., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the l-carnitine Ecocardiografia Digitlizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995.- Vol. 26.-P. 380-387