

Метаболическая терапия при ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста

Беловол А.Н., член-корресп., д.мед.н., профессор, Князькова И.И., д.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

В конце XX- начале XXI века в мировой популяции увеличилась абсолютная численность лиц старших возрастных групп. Долголетие становится нормой в развитых странах, причем сложилась устойчивая тенденция к увеличению продолжительности жизни. По данным Демографического отдела ООН, за последние 50 лет более чем в 3 раза в мире увеличилось население пожилого и старческого возраста, представленное лицами от 60 до 89 лет. Средняя продолжительность жизни увеличилась с 47 лет в 1900 г. до 75,6 лет в 2000 г. [1]. Ежемесячно более 1 млн. переступают порог 60-летия [2]. При этом в структуре смертности на первое место вышли болезни пожилых, 52% из которых составляют заболевания системы кровообращения. Этот показатель в 10 раз больше, чем в прошлом столетии [3]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является одной из основных причин инвалидизации и смертности населения в экономически развитых странах. При этом почти 3/4 случаев смерти от ИБС происходит среди лиц старше 65 лет, и почти 80% лиц, умерших от инфаркта миокарда, относятся к этой возрастной группе [3-5]. Широкая распространенность ИБС среди лиц старших возрастных групп выводит эту проблему за рамки медицинской, превращаясь в общебиологическую и являясь одной из приоритетных в геронтологии [1-3; 6].

Основными задачами лечения лиц пожилого возраста, подобно другим возрастным группам, является улучшение качества и увеличение продолжительности жизни. Важно подчеркнуть, что краеугольным камнем гериатрической медицины является всесторонняя оценка. При разработке терапевтических схем пожилым пациентам клиницисту следует интегрировать всю информацию о факторах, которые могут оказывать влияние на состояние здоровья: трудоспособность, когнитивные функции, сопутствующие заболевания, социальную активность, психологическое состояние, доступность и наличие опекунов. Такой подход оказывает положительное влияние на здоровье, функциональный статус и смертность, как при оказании помощи в стационаре [3], так и в амбулаторных условиях [4]. Сложность терапии стабильной стенокардии напряжения у пожилых обусловлена несколькими факторами: развитием заболевания на фоне возрастных изменений сердечно-сосудистой и других систем организма, распространенностью различных сопутствующих заболеваний, снижением переносимости и высоким риском развития нежелательных эффектов лекарственных препаратов [1].

Изучение влияния старения на сердце представляет особый интерес и связано это, прежде всего с тем, что, с одной стороны, сердце является мышечным насосом, выполняющим огромную механическую нагрузку по перекачиванию крови, а с другой – топливным элементом, в котором, как в печи, при наличии достаточного количества кислорода происходит «сгорание» энергетических субстратов и образование аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [7]. Вследствие такой двойственности сердце подвергается суммации и потенцированию различных воздействий, контролируемых обеими функциями. Функциональная способность миокарда зависит от тонкого равновесия между работой сердца, необходимой для удовлетворения потребностей организма, и энергией, которая им синтезируется и переносится в форме высокоэнергетических фосфатов, обеспечивающих процесс возбуждение-сокращение.

Сегодня достаточно широко используются процедуры по прямой реваскуляризации ишемизированного миокарда, однако терапевтические методы вторичной профилактики ИБС не теряют своей актуальности и значимости [8]. Для устранения либо предотвращения симптомов заболевания применяют антиангинальные средства, основные фармакологические свойства которых связаны с воздействием на гемодинамические показатели (уменьшение частоты сердечных сокращений, вазодилатация или сочетание этих эффектов) [9]. В то же время даже рациональное применение основных антиангинальных препаратов гемодинамического типа действия (нитратов, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция) у пожилых больных имеет существенные ограничения, связанные, главным образом, с развитием «гемодинамических»

нежелательных эффектов при монотерапии и особенно при комбинированном назначении этих препаратов [10], постоянно идет поиск новых направлений фармакотерапии стабильной стенокардии напряжения у пациентов старше 65 лет.

В течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, ставящее своей целью теоретический и прикладной анализ нарушений клеточных обменных процессов при сердечно-сосудистой патологии. Известно, что ИБС - это заболевание, обусловленное несоответствием между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой, приводящим к нарушению функции сердца. В настоящее время большое внимание привлекают метаболические изменения, возникающие при неадекватном кровоснабжении миокарда. Одним из доказанных факторов патогенеза болезни наряду с ишемией, гипоксией миокарда является избыточное образование свободных радикалов в процессе окислительного стресса. Практически сразу после развития ишемии в кардиомиоцитах нарушается энергетический баланс. Эти изменения характеризуются прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением лактата, протонов, развитием внутриклеточного ацидоза, нарушением ионного гомеостаза [11]. Окислительный стресс при атеросклерозе приводит к окислительной модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и к повышению в них активности процессов **перекисного окисления липидов (ПОЛ)** [12]. Окисленные ЛПНП способствуют развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции за счет ингибирования синтеза и высвобождения эндотелиального оксида азота (NO), одного из основных регуляторов нормальной функции эндотелия [13]. Именно феномен окислительного стресса и связанное с ним окисление жирных кислот приводят к повреждению клеточных мембран и гибели клеток (апоптозу). Эти данные явились обоснованием метаболической терапии при ИБС и хронической сердечной недостаточности, в основе которой лежит цитопротекторная защита миокарда, позволяющая улучшить сократительную функцию миокарда, уменьшить период миокардиальной депрессии на фоне реперфузионных нарушений, нормализовать электрический метаболизм клетки [14].

Соединения, оптимизирующие утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, получили название **миокардиальных цитопротекторов**. К ним относятся парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот или p-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся триметазидин, ранолазин и мельдоний. Они способны обеспечить замедление скорости β -окисления жирных кислот в митохондриях и ограничить транспорт жирных кислот через клеточные мембраны. Данные препараты улучшают процессы окислительного фосфорилирования, что обуславливает снижение продукции свободных радикалов, нивелирует патогенные эффекты, свойственные ишемии и реперфузионному повреждению миокарда [15]. Одним из препаратов указанной группы является отечественный препарат метамакс (мельдоний).

Мельдоний 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 [16, 17]. Это выгодно отличает мельдоний от других цитопротекторов. Кроме того, 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 [18].

В условиях ишемии мельдоний способствует восстановлению равновесия процессов, связанных с доставкой и потреблением кислорода в клетках, предупреждает нарушение транспортировки АТФ [19]. Под действием этого лекарственного средства также активизируется гликолиз, проходящий без дополнительного потребления кислорода. Вследствие уменьшения концентрации карнитина происходит усиленный синтез γ -бутиробетаина. Последний, в свою очередь, способен индуцировать образование 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 [20]. 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) [21]. Следует подчеркнуть, что при ишемических состояниях применение мельдония способствует реализации в клетках эффекта преколонирования посредством стимуляции экспрессии необходимых для окисления сахаров ферментов и их активности, помогая клеткам подготовиться к ишемии [22, 23].

Эндотелиальная дисфункция – первое звено в патофизиологии сердечно-сосудистого континуума, в основе которой лежит снижение синтеза NO, что обычно связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), снижением доступности запасов L-аргинина для eNOS, ускоренным метаболизмом оксида азота (при повышенном образовании свободных радикалов) [24]. В этой связи большой практический интерес представляет поиск наиболее оптимальных фармакологических агентов, способных, наряду с кардиопротективным эффектом, уменьшать выраженность и по возможности способствовать обратному развитию эндотелиальной дисфункции.

В исследовании [25] на модели белых крыс линии Wistar с эндотелиальной дисфункцией установлено, что мельдоний проявляет более выраженное эндотелиопротективное и кардиопротективное действие по сравнению с триметазидином. Интегральный анализ совокупности гемодинамических, биохимических и морфологических показателей показал, что эффективность фармакологического действия мельдония и триметазидина, а также их комбинаций с L-аргинином на фоне моделирования L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота расположена в следующей последовательности: мельдоний + L-аргинин > мельдоний > L-аргинин > триметазидин + L-аргинин > триметазидин.

Высокая антиишемическая эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде исследований при стенокардии (MILSS, MILSS I, MILSS II) [26-28], инфаркте миокарда [29], аортокоронарном шунтировании [30], отмечено положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [30, 31].

В работе Михайловой М.Н. и соавт. [32] продемонстрирована не только клиническая эффективность, но и хорошая переносимость мельдония при его использовании в комплексной терапии лиц пожилого и старческого возраста с хроническими формами ИБС. Достоверно сократились число ангинозных приступов в течение суток, их продолжительность, интенсивность, а также потребность в нитроглицерине, что сопровождалось достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением показателей теста с 6-минутной ходьбой. У 56% больных, включенных в исследование, имело место уменьшение степени депрессии интервала ST. Клинический эффект применения препарата проявлялся на 5-7 сутки лечения и достигал максимума к концу 3-й недели.

При комбинированном лечении стабильной стенокардии как наиболее частой формы течения ИБС [33] одной из ключевых задач является профилактика, как ангинозных приступов, так и эпизодов безболевой ишемии миокарда, которые чаще регистрируются у лиц пожилого возраста [34]. Применение мельдония в составе комбинированной терапии на протяжении 12 нед у больных стабильной стенокардией II-IV функционального класса (ФК) способствует уменьшению количества эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда на 63,6% ($p < 0,001$) и на 47,2% ($p < 0,001$) соответственно, уменьшению средней длительности болевой и безболевой ишемии миокарда на 19,2% ($p < 0,05$) и на 22,3% ($p < 0,01$) соответственно, а также уменьшению суммарной длительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда на 70,8% ($p < 0,001$) и на 59,0% ($p < 0,001$) соответственно, что достоверно указывает на антиишемический эффект этого препарата [35].

В открытом контролируемом исследовании [6], включавшем 117 пожилых пациентов с ИБС изучено влияние мельдония на параметры окислительных процессов и эндотелиальной

функции. В основную группу вошли 67 пациентов (средний возраст $75,4 \pm 0,5$ лет), принимавших дополнительно к общепринятой терапии мельдоний в дозе 500 мг/сут в течение 12 недель. Пациенты группы сравнения (средний возраст $74,0 \pm 0,6$ лет, $p > 0,05$) получали только общепринятую терапию. Продемонстрировано, что дополнительное назначение мельдония сопровождалось улучшением субъективных клинических проявлений заболевания: уменьшением выраженности одышки, периодичности головокружения и утомляемости, увеличением переносимости физической нагрузки [36]. Через 12 нед терапии мельдонием исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛПНП снизился в среднем на 33%, а устойчивость ЛПНП к окислению повысилась на 26% в сравнении с исходными данными и с показателями в группе сравнения ($p < 0,05$). Уровень метаболитов NO в крови у пациентов с ИБС после 12 нед приема мельдония повысился в среднем в 1,4 раза в сравнении с исходными данными и с показателями в группе сравнения ($p < 0,05$). Этому соответствовал хороший профиль переносимости и безопасности. Итак, у пожилых пациентов с ИБС отмечены потенциально антиатерогенные эффекты мельдония, такие как снижение интенсивности процессов ПОЛ в ЛПНП и повышение синтеза/секреции NO, способствующие в целом нормализации функции эндотелия сосудов и увеличению переносимости физической нагрузки.

Такой потенциально антиатерогенный эффект препарата на окислительную модификацию ЛПНП теоретически можно объяснить двумя причинами, в частности, способностью мельдония потенцировать: а) ингибирование процесса окисления ненасыщенных жирных кислот в ЛПНП и/или б) снижать в ЛПНП уровень ненасыщенных жирных кислот - основных субстратов процесса ПОЛ. Ассоциированный с торможением окислительных процессов в ЛПНП, потенциально антиатерогенный эффект мельдония в виде нормализации функции эндотелия за счет повышения образования/секреции оксида азота также положительно характеризует этот препарат и является основанием для дополнительных рекомендаций к его назначению.

При сравнительной оценке клинической эффективности цитопротекторов [37] показано, что у больных стабильной стенокардией напряжения терапия мельдонием в сочетании с селективными β -адреноблокаторами, пролонгированными нитратами и дезагрегантами позволяет в более короткий период уменьшить частоту ангинозных болей и суточную потребность в нитроглицерине, чем при приеме триметазида. При этом оба препарата в одинаковой степени улучшают показатели толерантности больных к физической нагрузке. Вместе с тем в группе мельдония наблюдалось более выраженное корригирующее влияние на эндотелиальную функцию у больных с легкой и средней степенью ее выраженности (уровень дилатации плечевой артерии в манжеточной пробе 9-7,5% и 7,5-3% соответственно). Кроме того, мельдоний более эффективно, чем триметазидин нормализует содержание в крови продуктов свободнорадикального окисления липидов и, в отличие от последнего, обладает умеренным гиполипидемическим действием, снижая содержание общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Особое значение применение кардиопротекторов приобретает при коронарной ангиопластике, так как проведение чрезкожных коронарных вмешательств и коронарное шунтирование сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя дисфункцию миокарда с развитием «оглушенного миокарда» с нарушением локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ), нарушения гемодинамики и появление различных аритмий [38]. Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [39]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патофизиологических и патофизиологических изменений, приводящих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца [40]. В многочисленных исследованиях была доказана роль активации процессов ПОЛ на фоне снижения активности защитных антиоксидантных ферментных систем организма в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда [41]. Метаболические нарушения и свободно-радикальные процессы также являются основными патогенетическими факторами при развитии

дисфункции миокарда во время коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения [42].

В работе Ильиной Е.Е. [43] изучена эффективность приема мельдония и триметазида у больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в предоперационном и послеоперационном периодах коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Продемонстрировано, что при применении мельдония и триметазида до и после операции у пациентов наблюдалось уменьшение приступов стенокардии уже в предоперационном периоде на 29,5% и 15,3% соответственно, отсутствие признаков ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ. Этому соответствовало уменьшение числа желудочковых нарушений ритма сердца до операции на фоне применения мельдония и триметазида на 31,2% и 18,2% соответственно. При назначении кардиопротекторов в предоперационном и послеоперационном периодах отмечено улучшение общей и локальной сократимости уже до операции. Так, выявлено увеличение фракции выброса ЛЖ на 6,86% и 5,39%, уменьшением индекса нарушения локальной сократимости на 3,05% и 5,43% на фоне лечения мельдонием и триметазидом соответственно. После проведения коронарного шунтирования фракция выброса ЛЖ достоверно увеличилась на 12,41% и на 8%, индекс нарушения локальной сократимости достоверно уменьшается на 12,98% и 10,08% на фоне лечения мельдонием и триметазидом соответственно. Показано, что у больных стабильной стенокардией, которым было проведено коронарное шунтирование, на фоне терапии мельдонием и триметазидом отмечается уменьшение содержания показателей ПОЛ и увеличение показателей защитных антиоксидантных систем, а также ограничение активности кардиоспецифических ферментов в крови в первые сутки после операции, что свидетельствует об уменьшении степени ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, возникающего при проведении операции. Причем, максимальная активация антиоксидантных ферментов отмечается при использовании в предоперационном периоде мельдония.

Таким образом, назначение мельдония в составе комплексного лечения больных стабильной стенокардией II-III ФК, которым проводится коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, в предоперационном периоде с целью подготовки к операции, а также в послеоперационном периоде уменьшает развитие ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, способствует улучшению общей и локальной сократимости миокарда.

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 [31] 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 ЛЖ, повышается физическая работоспособность, у 63 (78%) больных снижается функциональный класс сердечной недостаточности. Авторы исследования заключили, что милдронат может рассматриваться как перспективный препарат для комбинированного лечения сердечной недостаточности на фоне хронических форм ИБС.

Таким образом, фармакологическая коррекция энергетического метаболизма открывает новые перспективы в лечении ИБС у пожилых пациентов. Многообразие фармакологических свойств мельдония, среди которых противоишемический, антиангинальный, метаболический и другие эффекты, подтверждены в ряде экспериментальных и клинических исследований. Полученные к настоящему времени клинические данные свидетельствуют о том, что включение мельдония в схему комбинированной терапии пожилых пациентов с ИБС повышает эффективность консервативной медикаментозной терапии и интервенционных вмешательств, наряду с безопасностью и хорошей переносимостью, что особенно важно в гериатрической практике.

Литература

- 1 Гасилин В.С. Русский медицинский журнал.- 2001.- №9(1).- С.44-47.
- 2 Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. // Клиническая геронтология.-2008.- №12.- С.3-6.
- 3 Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. Киев: Здоров'я, 1993. -840 с.
- 4 Чеботарев Д.Ф. Особенности лекарственной терапии в пожилом возрасте: Методические рекомендации. -М.,1982. -34 с.
- 5 Васляева С.Н., Люсов В.А., Цыганкова О.В. и др. // Рос. кардиол. журнал. - 2004. - №4. - С. 74-83.
- 6 Шабалин А.В., Любимцева С.А., Каштанова Е.В. Милдронат в лечении пожилых больных ИБС: липидный профиль крови и окислительно-антиоксидантный потенциал липопротеинов низкой плотности.- Клиническая геронтология.- 2005. №11 — С. 20-25.
- 7 Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние старения на некоторые ключевые этапы энергетического обмена кардиомиоцитов // Клиническая геронтология.- 2008.- №11.- С.3-10.
- 8 Gibbon RJ, Abrams J, Catterjee, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). Circulation 2003;107:49–158.
- 9 Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // Фарматека. — 2007;3: 81-84.
- 10 Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Укр.кард. журн. 2000; 4.
- 11 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.
- 12 Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // Physiologic Review.- 2004.-Vol. 84.-P. 1381-1478.
- 13 Haynes V., Elfering S.L., Squires R.J. et al. Mitochondrial Nitric-oxide synthase: role in pathophysiology // IUBMB Life.-2003.-Vol. 55.-P.599-603
- 14 Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В. и др. Возможности терапевтической кардиоцитопротекции в комплексной терапии ИБС // Российский кардиологический журнал.-2009.- № 6(80).
- 15 Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // Consilium Medicum.- 2004.- Том 06.-N 5.
- 16 Веверис, М.М. Исследование антиаритмической активности милдроната / М.М. Веверис, Х.З. Цируле // Эксперим. и клинич. фармакотерапия. – Рига: Зинатне, 1991. – Вып.19. – С.23-29.
- 17 Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent // Drugs Fut.-1996.-Vol.21, №1 – P.87.
- 18 Сисецкий А.П., Артюх В.П., Сахарчук И.И., Стародуб Н.Ф. Особенности действия милдроната /дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионат/ на некоторые параметры красной крови при сердечной недостаточности // Эксперим. и клин. фармакол. 1992. Т. 55, № 3. С. 20–21.
- 19 Калвиньш, И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии / И.Я. Калвиньш. – Рига: ПАО “Grindex”, 2001. – 5 с.
- 20 Sjakste N., Kleschyov A.L., Boucher J.L. et al. Endothelium- and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 495. – P. 67–73.
- 21 Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия.-1998.-Т.63, вып. 7. С. 992-1006.
- 22 Kawano H., Motoyama T., Hirai N. et al. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine:administration: possible role of oxidative stress // Atherosclerosis.-2002. - Vol 161 (2) .-P. 375-380.

- 23 Беленков Ю.Н., В.Ю.Мареев Сердечно-сосудистый континуум // Журн. Сердечная Недостаточность. 2002. - Т. 3, № 1. - С. 7-11.
- 24 Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал – 2001. – № 3 – С. 9–14.
- 25 Артюшкова Е.В., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б. и др. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазида при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».- 2010.- №32.- С. 5-10.
- 26 Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial // Sem Cardiovasc Med. 2010; 16 (3): 1–8.
- 27 Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Квітень. 2010, № 7, 236.
- 28 Dzerve V., MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» Medicina (Kaunas) 2011; 47 (10): 544–551.
- 29 Посненкова О.М., Киселев А.Р., Шварц В.А. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде
- 30 Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Хегай С. В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната // Российский кардиологический журнал. 2009; 2 (76): 54–58.
- 31 Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000; 6: 69–74.
- 32 Михайлова М. Н., Красильникова И. П., Костромина М. А., Пустозеров В. Г. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике // Справочник поликлинического врача. 2009; 9: 20–21.
- 33 D'Agostino R.B., Russel M.W., Huse D.M. et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. Am Heart J 2000;139:272-281.
- 34 Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. N Engl J Med. 2005 Jun 16;352(24):2524-33.
- 35 Смуглов Е.П., Шадчнева Н.А., Зорин В.Н. и др. Эффективность и целесообразность использования вазоната в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Медичні перспективи.- 2011.- №3.- С.1-8.
- 36 Любимцева С.А. Клинико-функциональные и биохимические показатели у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста в процессе комплексной терапии милдронатом // Автореферат дис... канд.мед.наук.- Новосибирск, 2006, 23 с.
- 37 Тюриков П.Ю. Влияние милдроната и предуктала в сочетании с комплексной антиангинальной терапией на уровень продуктов перекисного окисления липидов, состояние эндотелиальной дисфункции и физическую толерантность больных стабильной стенокардией напряжения // Автереферат дис... канд.мед.н. Курск, 2005, 20с.
- 38 **Medical and** Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning // Circulation.1998. –Vol.97. – P.1848–1867
- 39 Yellon D.M., Baxter G.F. A «second window of protection» or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? J.Mol.Cell Cardiol. 1995;27:1023-1034.
- 40 Opie L.H., Boucher F.R. Trimetazidine and myocardial ischemic contracture in isolated rat heart // Am.J.Cardiol. 1995;76:38B-40B.
- 41 Маколкин В.И., Бузиашвили Ю.И., Осадчий К.К. и др. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазида в восстановлении функций спящего миокарда. Кардиология, 2001, №5, с. 18-25

42 Bolli R. Myocardial stunning in man. *Circulation*. 1992;86:1671-1691

43 Ильина Е.Е. Применение миокардиальных цитопротекторов у больных стабильной стенокардией в предоперационном и послеоперационном периодах коронарного шунтирования // Автореферат ... канд.мед.наук.-Москва,2005