

Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме

А.Н. БЕЛОВОЛ, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор; И.И. КНЯЗЬКОВА, д. мед. н., доцент

/Харьковский национальный медицинский университет/

Резюме

Терапевтичний потенціал мельдонію при гострому коронарному синдромі

О.М. Біловол, І.І. Князькова

В огляді розглядаються особливості патогенезу порушень метаболізму, що спостерігаються при гострому коронарному синдромі. Протягом кількох останніх десятиліть у медицині інтенсивно розвивається так званий «метаболічний» напрям, що ставить за мету теоретичний і прикладний аналіз порушень клітинних обмінних процесів при серцево-судинній патології. Представляється, що застосування препаратів, які безпосередньо впливають на метаболізм ішемізованого міокарда, дозволить скоротити метаболічні порушення, які лежать в основі дестабілізації ішемічної хвороби серця (ІХС). Детально обговорюються механізми дії і плейотропні ефекти мельдонію, що забезпечують додаткові можливості в лікуванні хворих з дестабілізацією ІХС і відкривають перспективу для його включення до існуючих методів лікування серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: метаболізм міокарда, ішемія міокарда, гострий коронарний синдром, цитопротекція, ендотеліальна дисфункція, мельдоній

Summary

Therapeutic Potential of Meldonium in Acute Coronary Syndrome

A.N. Bilovol, I.I. Knyazkova

In the review pathogenesis features of metabolic disturbance, observed in acute coronary syndrome are considered. So-called «metabolic» direction has been developing intensively during last decades. Its purpose is the theoretical analysis of cellular metabolism disorders in cardiovascular pathology. It appears that use of drugs, directly influencing on metabolism of ischemic myocardium, will allow to reduce metabolic disturbance which are underlain by destabilization of CAD. The mechanism of action and pleiotropical effects of meldonium, providing additional possibilities in treatment of patients with destabilization of CAD are reviewed.

Key words: myocardium metabolism, ischemia, pathogenesis, acute coronary syndrome, cytoprotection, endothelial dysfunction, meldonium

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди сердечно-сосудистых заболеваний стойко удерживает лидирующие позиции по частоте осложнений и является краеугольным камнем современной кардиологии, поскольку тесно взаимосвязана с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, ремоделированием миокарда, нарушениями ритма и проводимости. Особую драматичность течение и прогноз ИБС приобретают при развитии острого коронарного синдрома (ОКС), включающего нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (ИМ) различной распространенности и период, предшествующий внезапной коронарной смерти [1]. Кроме того, в структуру ОКС включают осложнения коронарной ангиопластики [2]. Клиническое значение ОКС определяется значительно возрастающей по сравнению с периодом стабильности вероятностью развития крупноочагового ИМ, внезапной смерти и характеризуется качественным изменением предшествующей стенокардии [3].

ОКС является клиническим проявлением нарушением баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [4]. Превалирование потребности в кислороде ведет к его недостатку в миокарде, т.е. к миокардиальной гипоксии. Это, прежде всего, отражается на метаболизме кардиомиоцитов в виде нарушения энерговырабатывающих органелл клетки – митохондрий. Развитие ишемии резко меняет метаболизм кардиомиоцитов

(рис. 1). Снижение их оксигенации вызывает угнетение аэробного синтеза АТФ. Практически сразу после возникновения ишемии в клетках миокарда нарушается энергетический баланс, быстро истощаются запасы макроэргических фосфатов, в первую очередь – креатинфосфата (это позволяет какое-то время поддерживать внутриклеточную концентрацию АТФ на неизменном уровне). Падение запасов АТФ восполняется усилением захвата глюкозы и быстрым истощением запасов гликогена. Истощение основных энергетических субстратов приводит к активации анаэробного гликолиза. Образующиеся в результате анаэробного гликолиза молекулы АТФ быстро распадаются с высвобождением протонов. В результате накапливается лактат, разобщается окислительное фосфорилирование, развивается лактоацидоз и перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} . Лактоацидоз активирует фосфолипазу A_2 , обуславливающую повреждение мембранных структур и инициирование процессов перекисного окисления липидов. Важно подчеркнуть, что даже при максимальной стимуляции анаэробный гликолиз не может покрывать энергетические потребности кардиомиоцита, так как способен обеспечить не более 5% от необходимого количества макроэргических фосфатов, необходимых для полноценной работы миокарда [5].

Повышение концентрации лактата и гидролиз АТФ приводят к развитию ацидоза и накоплению аденозинмонофосфата (АМФ)



Рис. 1. Влияние ишемии на метаболизм кардиомиоцита (адаптировано из [6])

[7]. Ацидоз и АМФ активируют киназу, тормозящую ацетил-КоА-карбоксилазу, что приводит к уменьшению образования малонил-КоА и, следовательно, к повышению активности карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 (КПТ-1). По этой причине митохондрии начинают поглощать большое количество жирных кислот, в результате чего образуется большое количество ацетил-КоА и НАДН, увеличивается отношение ацетил-КоА/КоА и НАДН/НАД⁺, что резко тормозит пируватдегидрогеназу и разобщает гликолиз от окисления пирувата. Следовательно, при ишемии происходит «переключение» метаболизма кардиомиоцита на использование преимущественно жирных кислот в ущерб окислению других субстратов (глюкозы).

В условиях недостатка кислорода замедляется работа дыхательной цепи и цикла Кребса, постепенно снижается образование ацетил-КоА, скорость окисления не только глюкозы, но и жирных кислот. В результате в клетке накапливаются недоокисленные жирные кислоты, усиливающие разобщение тканевого дыхания, способствующие развитию ацидоза и нарушению деятельности клеточных мембран. Накопление лактата, жирных кислот и протонов приводит к изменению деятельности ионного насоса, перегрузке клетки натрием и кальцием, что неизбежно нарушает сначала расслабление кардиомиоцитов, а затем их сократимость. Необходимость использовать остаточные количества

АТФ на восстановление и поддержание трансмембранных ионных градиентов приводит к дальнейшему усугублению нарушений сократительной функции кардиомиоцитов. Вышеописанные механизмы приводят сначала к электрофизиологическим нарушениям, диастолической, а затем и систолической дисфункции миокарда и лишь потом к возникновению боли в грудной клетке. Данная последовательность изменений получила название «ишемического каскада» [8]. По-видимому, ангинозный приступ представляет собой его конечный этап, по сути – «верхушку айсберга», в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения миокарда, прежде всего – митохондриальная дисфункция [9]. Таким образом, при ишемии миокарда наряду с появлением стенокардии (болевой синдром) и безболевыми эпизодами ишемии развивается снижение контрактильности левого желудочка, появляются нарушения ритма (рис. 2), что в целом способствует прогрессированию ИБС, развитию ОКС и ИМ.

Длительное время считалось, что судьба кардиомиоцитов после ишемии определяется исключительно особенностями и продолжительностью механических нарушений коронарного кровотока, заканчиваясь либо инфарктом, либо полным восстановлением тока крови [10]. Последующие исследования

продемонстрировали неоднородность ишемизированного миокарда. В настоящее время между клиническим состоянием кратковременной ишемии (стенокардия) и ИМ дополнительно описаны пять ишемических синдромов (рис.3).

Кроме того, изменения в энергетическом обеспечении кардиомиоцитов, нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза и генерация активных форм кислорода являются основными факторами повреждения миокарда на стадии ранней реперфузии. Их воздействие на ишемизированный миокард способно ухудшать восстановление окислительного фосфорилирования, повреждать структуру митохондриальных и плазматических мем-



Рис. 2. Схема ишемического каскада [6, 8]

бран, вызывать контрактуру миофибрилл, быть причиной возникновения феномена «no-reflow» и в конечном итоге – гибели миокардиальных клеток [12, 13].

В лекарственной терапии ИБС используют, прежде всего, так называемые гемодинамически активные препараты – хорошо известные антиангинальные и антиишемические средства – нитраты, блокаторы β -адренорецепторов и антагонисты кальция. Однако использование гемодинамически активных препаратов в оптимальных терапевтических дозах зачастую бывает недостаточно эффективно и/или ограничено в силу различных клинических причин (снижение артериального давления, уменьшение сократительной способности миокарда, нарушение ритма и проводимости и т.д.). Препараты, которые влияют на гемодинамические параметры, эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от ишемических изменений [14]. Подтверждением этому являются результаты исследования TIBBS [15], которое продемонстрировало, что у больных ИБС со 100% ликвидацией ишемических эпизодов такие осложнения (ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, смерть) наблюдались в 17,5%, тогда как при не 100% ликвидации эпизодов ишемии указанные осложнения встречались в 32,3% случаев ($p=0,008$).

Изменения метаболизма кардиомиоцитов при ишемии могут рассматриваться как точка приложения медикаментозного воздействия, в частности, с помощью препаратов, способных прямо воздействовать на процессы, протекающие в митохондриях [9]. 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. К настоящему моменту создан целый ряд антиангинальных препаратов, прямо воздействующих на метаболические процессы в кардиомиоцитах, получивших название «миокардиальные цитопротекторы». К ним относятся парциальные ингибиторы β -окисления жирных кислот или р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), в частности триметазидин, ранолазин и мельдоний. Они способны обеспечить замедление скорости β -окисления жирных кислот в митохондриях (триметазидин, мельдоний) и ограничить транспорт жирных кислот через клеточные мембраны (мельдоний). Данные препараты улучшают процессы окислительного фосфорилирования, что обуславливает снижение продукции свободных радикалов, нивелирует патогенные эффекты, свойственные ишемии и реперфузионному повреждению миокарда [16]. Одним из препаратов указанной группы является отечественный препарат мельдония Метамакс.



Рис. 3. Последствия ишемии. «Оглушение» миокарда обычно наблюдается после транзиторной окклюзии коронарной артерии с последующей быстрой реперфузией, а также происходит при длительной ишемии в условиях прекодиционирования. Прекодиционирование может уменьшить область инфаркта во время стойкой окклюзии коронарной артерии; кроме того, взаимосвязь между прекодиционированием и поврежденным миокардом неизвестна (адаптировано из [11])

Метамакс – 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат – это синтетический аналог γ -бутиробетаина. Он ингибирует γ -бутиробетаингидроксиназу, 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 перифери-

ческого сопротивления сосудов, уменьшение вызванного норадреналином или ангиотензином II спазма кровеносных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов и повышение эластичности мембран эритроцитов. В результате Метамакс оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, в том числе миокарда, практически не влияя на незатронутые ишемией участки (противодействие эффекту обкрадывания) [17].

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 [18].

В свете учения о сердечно-сосудистом континууме эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии атеросклероза, формировании ИБС и артериальной гипертензии. Установлено, что у больных с ОКС происходит активация процессов свободнорадикального окисления, степень выраженности которой коррелирует с тяжестью ИБС [19]. Нарушение равновесия между активностью свободнорадикальных процессов и функциональным состоянием антиоксидантной системы приводило к прогрессированию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся увеличением дисбаланса между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами. Кроме того, у больных ОКС при активации процессов свободнорадикального окисления изменялся липидный состав мембран клеточных элементов, вследствие чего повышалась агрегационная активность тромбоцитов, усиливалось тромбообразование.

Данные экспериментальных и клинических исследований открывают перспективу более широкого применения цитопротекторов, метаболизм которых связан с блокадой транспорта и окисления жирных кислот в митохондриях и стимуляцией процессов гликолиза, снижением активности процессов свободнорадикального окисления, индукцией высвобождения оксида азота и восстановлением нормальной функции эндотелия сосудистой стенки.

В эксперименте [20] на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота установлено, что мельдоний в дозе 80 мг/кг оказывает более выраженное эндотелиопротективное действие по сравнению с триметазидином в дозе 6 мг/кг, что выражается в преобладании эндотелийзависимого расслабления сосудов, снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции до уровня интактных животных и увеличении концентрации стабильных метаболитов оксида азота. Комбинация триметазидина с L-аргинином в дозе 200 мг/кг приводила к снижению коэффициента эндотелиальной дисфункции, а также возрастанию количества нитрат- и нитрит-ионов. Результаты нагрузочных проб выявили предотвращение повышения адренореактивности при введении мельдония. Гистологические исследования показали, что мельдоний и триметазидин способствуют нормализации структуры гломеруляр-

ных капилляров. Введение мельдония предупреждает развитие мембранозной гломерулопатии, гипертрофии кардиомиоцитов, деструктивных изменений эндотелия сосудов и признаков гипертрофии их стенок в почках и миокарде.

В исследовании [21] 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 свидетельствует, 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.

В ходе опытов на изолированных органах и экспериментов, имеющих целью уменьшить размеры ИМ и развившуюся в результате этого сердечную недостаточность, была подтверждена гипотеза о том, что тормозя транспорт жирных кислот и, следовательно, их окисление, можно адаптировать клетки сердечной мышцы и мозга к гипоксии [17]. Продемонстрировано, что мельдоний уже после 10-дневного приема эффективно защищает ишемизированную зону миокарда от гибели как в условиях острой ишемии, так и после восстановления кровообращения, т.е. обладает цитопротективным действием в случае вызванных адреналином и норадреналином поражений миокарда [22]. Сердечная мышца для производства энергии использует преимущественно жирные кислоты, транспорт которых внутрь клетки ограничивает мельдоний, переключая метаболизм на использование глюкозы. В результате исследования феномена преколонирования установлено, что стресс в небольших дозах тренирует те ферментные системы клетки, которые для выработки энергии используют сахара. Это связано с тем, что окисление глюкозы, по сравнению со сжиганием жирных кислот, позволяет сэкономить около 12% кислорода, т.е. кардиомиоциты всю дополнительную энергию получают от окисления сахаров. Таким образом, те, у кого эти ферментные системы более тренированы, переносят, соответственно, и более высокие нагрузки [17]. По-видимому, такие механизмы могут объяснить увеличение в миокарде в результате фармакологических тренировочных нагрузок под влиянием препарата количества функционирующих капилляров (в 2-3 раза), числа и размеров митохондрий (гиперплазия и гипертрофия), крист в них (на 180%), а также рибосом и полисом. В дальнейшем установлено, что мельдоний индуцирует биосинтез и активность Ca-АТФазы, гексокиназы и пируватдегидрогеназы саркоплазматического ретикула [23]. Следовательно, 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 [24, 25].

Механизм действия мельдония определяет многообразие его фармакологических эффектов, таких как повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического

перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротективное действие. Как и для всех р-FOX ингибиторов, мeldonium присуща высокая антиишемическая эффективность, что продемонстрировано в целом ряде исследований последних лет при стенокардии, ИМ, аортокоронарном шунтировании. Отмечено положительное действие его на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [26–28]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании МИЛСС II с участием пациентов со стабильной стенокардией напряжения установлено, что дополнительное назначение мeldonium повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов.

В случае острого ишемического повреждения миокарда дополнительное назначение мeldonium к стандартной терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) повышает толерантность миокарда к острой ишемии и способствует максимальному сохранению жизнеспособного миокарда в бассейне инфаркт-зависимой артерии. Это позволяет ограничить зону некроза, сократить частоту осложнений ОИМ и улучшает качество жизни больных в ранний постинфарктный период [29]. Так, в проспективном открытом контролируемом исследовании [29], включавшем пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, изучено влияние дополнительного назначения мeldonium к стандартной медикаментозной терапии на показатели, характеризующие качество жизни. Длительность наблюдения составила 8 недель. Продemonстрировано положительное влияние комбинированной терапии с добавлением мeldonium на динамику клинического статуса и качество жизни больных. У пациентов, получавших мeldonium, меньше снижалась субъективная оценка общего состояния здоровья и физическая работоспособность после ОИМ относительно группы контроля. Терапия с добавлением мeldonium позволила пациентам сохранить близкий к исходному уровень жизненной активности и психоэмоциональное состояние. Отмечено снижение влияния хронической сердечной недостаточности на клинический статус больных через 1 месяц от начала заболевания. Положительное воздействие терапии мeldonium сохранялось через 2 месяца наблюдения. Такие данные позволили авторам заключить, что включение мeldonium в стандартную терапию ОИМ положительно влияет на физический и психологический компоненты качества жизни у больных, перенесших ОИМ.

Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот (СЖК) при восстановлении коронарного кровотока способствует ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца. Возможность коррекции вышеописанных патологических изменений была продемонстрирована в исследовании И.Г. Гордеева и соавторов [30], что подтверждает ранее отмеченный антиаритмогенный эффект и возможность влияния

мeldonium на возбудимость миокарда [31]. В другом исследовании [32] продемонстрирована возможность коррекции нарушений вариабельности сердечного ритма со снижением симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении мeldonium. В условиях ОКС и высокой вероятности развития фатальных аритмий уменьшение дисбаланса симпатопарасимпатических влияний на сердце является позитивным фактором вторичной профилактики осложнений у больных ОКС.

Ретроспективный анализ историй болезни 321 больного с ОКС (за 5-летний период) позволил установить, что назначение мeldonium и других цитопротекторов дополнительно к стандартной терапии позволило предотвратить развитие ИМ, уменьшить дозировку нитратов, снизить риск развития нарушений ритма, повысить толерантность к физической нагрузке и улучшить качество жизни больных, а также сократить сроки госпитализации [33].

В открытом контролируемом исследовании [34], включавшем больных пожилого возраста с ИБС, изучено влияние мeldonium на окислительные процессы и эндотелиальную функцию. Установлены благоприятные изменения в виде снижения уровня продуктов перекисного окисления липидов (малнового диальдегида) в липопротеидах низкой плотности (ЛПНП), повышении устойчивости ЛПНП к окислению и повышению уровня метаболитов оксида азота в крови. Такой потенциально антиатерогенный эффект препарата на окислительную модификацию ЛПНП теоретически можно объяснить двумя причинами, в частности, способностью мeldonium потенцировать: а) ингибирование процесса окисления ненасыщенных жирных кислот в ЛПНП и/или б) снижать в ЛПНП уровень ненасыщенных жирных кислот – основных субстратов процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ). Ассоциированный с торможением окислительных процессов в ЛПНП, потенциально антиатерогенный эффект мeldonium 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 [34].

Важным достоинством препарата Метамакс (мeldonium) является наличие инъекционной формы (раствор для инъекций, 100 мг/мл, ампулы 5 мл). Такая форма препарата обеспечивает быстрое поступление действующего вещества в организм, что особенно важно в терапии ОКС. Наличие препарата Метамакс в форме капсул делает возможным проведение ступенчатой терапии, в частности после инфузий переход на его пероральный прием на амбулаторном этапе лечения.

Таким образом, плейотропные свойства цитопротектора метаболического действия мeldonium, в частности эндотелиопротективные и кардиопротективные эффекты, наряду с реверсией эндотелиальной дисфункции обеспечивает дополнительные возможности в лечении больных с дестабилизацией ИБС и открывает перспективу для его включения в существующие комплексные методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ... фермента и антиоксиданты // Кардиология. – 1998. – №6. – С. 4–17.

2. Панченко Е.П. Непрямые ингибиторы тромбина в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST // Врач. – 2001. – №8. – С. 12–14.
3. Шалаев С.В. Догоспитальная диагностика и лечение острых коронарных синдромов // Consilium medicum. – 2002. – №3. – С. 144–148.
4. Беловол А.Н., Князькова И.И. Перспективы фармакологической коррекции гипоксии // Ліки України. – 2009. – №3. – С. 44–56.
5. Ito B.R., Tate H., Kobayashi M., Schaper W. Reversibly injured, postischemic canine myocardium retains normal contractile reserve // Circ. Res. – 1987. – Vol. 61. – P. 834–846.
6. Оріє Л.Н. Особенности метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца // Медикография. – 1999. – №2. – С. 2–4.
7. Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтическая эффективность триметазидина // Здоров'я України. – 2009. – №10/1 (июнь). – С. 68–69.
8. 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.
9. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Садулаева И.А. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме: возможности коррекции миокардиальными цитопротекторами // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – №3. – С. 80–85.
10. Waters D. Is a mechanical or a metabolic approach superior in the treatment of coronary disease? Results of the Atorvastatin Versus Revascularization (AVERT) Trial // Eur. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 21. – P. 1029–1031.
11. Boden W.E., Brook W.W., Conrad C.H., et al. Incomplete, delayed functional recovery late after reperfusion following acute myocardial infarction: «maimed myocardium» // Am. Heart J. – 1995. – Vol. 130. – P. 922–932.
12. Verma S., Fedak P.W.M., Eeisel R.D. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2332–2336.
13. Piper H.M., Garcia-Dorado D. The cellular basis of immediate lethal reperfusion injury. In: Ischemia-Reperfusion Injury in Cardiac Surgery. – Georgetown: Landes Bioscience, 2001. – P. 28–40.
14. Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., Мишанич Г.И. и др. Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца // Газета «Новости медицины и фармации». – 2010. – №7 (320).
15. Амосова Е.Н. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии: что нового? // Укр. мед. вісн. – 2006. – №12. – С. 5–12.
16. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, №5.
17. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 992–1006.
18. Атрощенко Е.С. «Новые ишемические синдромы» и возможности эндогенной цитопroteкции // Мед. новости. – 2003. – №1. – С. 17–20.
19. Гунько И.Н. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом // Укр. мед. часопис. – 2002. – №5 (31), IX–X.
20. Артюшкова Е.В., Покровский М.В., Артюшкова Е.Б. и др. Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазидина при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №32. – С. 5–10.
21. Артюшкова Е.В. Сравнительное исследование эндотелиопротективных и кардиопротективных эффектов мельдония и триметазидина при моделировании дефицита оксида азота в эксперименте. Автореф. дис. ... к.мед.н. – Курск, 2011. – 22 с.
22. Clarkson P., Adams M.R., Powe A.J. et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation in hypercholesterolemic young adults // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97 (8). – P. 1989–1994.
23. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1994. – Vol. 26. – P. 949–958.
24. 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.
25. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, №1. – С. 7–11.
26. Визир В.А. Клинические аспекты применения милдроната в кардиологии // Цереброкордиальная патология: новое в диагностике и лечении. Материалы III междунар. симп., 26–29.04.2001. – Судак, 2001. – С. 21–28.
27. Виничук С.М. Эффективность лечения милдронатом больных ишемическим инсультом // Врачебное дело. – 1991. – №7. – С. 77–79.
28. Чеботарев Д.В., Коркушко О.В., Шатило В.Б. и др. Влияние метаболического комплекса на работоспособность лиц с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, №2. – С. 358–364.
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 ранний постинфарктный период
30. Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А. и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда // Росс. кардиол. журн. – 2005. – №3. – С. 92–98.
31. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Толстов С.Н. Место р-foх-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа // Росс. кардиол. журн. – 2011. – №2. – С. 102–110.
32. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната // Эксперимент. и клин. фармакотерапия. – Рига: Зинатне, 1991. – Вып. 19. – С. 2329.
33. Рысев А.В., Загашвили И.В., Шейпак Б.Л., Литвиненко В.А. Опыт применения цитопротекторов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда // Terra medica nova. – 2003. – №1.
34. Войцеховский Д., Пападеметрио В. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертонии: акцент на небиволол // Кардиология. – 2008. – №4. – С. 43–52.