

Метаболическая терапия при ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста

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

/Харьковский национальный медицинский университет/

Резюме

Метаболічна терапія при ішемічній хворобі серця у осіб похилого віку

О.М. Біловол, І.І. Князькова

Поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) серед пацієнтів похилого віку виводить дану проблему за рамки суто медичної і є однією з пріоритетних у геронтології. Стаття присвячена питанням застосування міокардіальних цитопротекторів при лікуванні хронічних форм ІХС у пацієнтів похилого віку в складі комбінованої консервативної терапії та при проведенні інтервенційних втручань, зокрема коронарної ангіопластики (у перед- та постопераційний період). Автором проведена порівняльна оцінка досліджень клінічного застосування цитопротекторів мельдонію (препарат Метамакс) і триметазидину, показано, що їх призначення підвищує ефективність медикаментозної терапії, зменшує розвиток ішемії міокарда, порушень ритму серця, сприяє покращенню загальної та локальної скоротливості міокарда при добрій переносимості та безпеці, що має особливе значення в гериатричній практиці.

Ключові слова: хронічні форми ішемічної хвороби серця, метаболічні препарати, ефективність медикаментозної терапії, мельдоній, препарат Метамакс

Summary

Metabolic Therapy in Elderly Patients with Coronary Artery Disease

O.M. Bilovol, I.I. Kniazkova

The prevalence of coronary heart disease in elderly patients makes it reasonable to suggest that the problem should be treated as not entirely medical, and the one, which should be among the priorities in gerontology. The article covers the issue of myocardial cytoprotective agents and their administration in combined therapy of chronic coronary artery disease in elderly patients, as well as for interventions, such as coronary angioplasty in pre- and post-surgery periods.

The authors present their comparative assessment of clinical studies on meldonium (Metamax) and trimetazidine cytoprotective agents, which demonstrates that administration of these drugs improves the efficacy of combined therapy, decreases the risk of myocardial ischemia and cardiac rhythm disorders, and improves general and local myocardial contractility. The drugs also have good tolerance and safety profiles, which is important for use in gerontology.

Key words: chronic coronary artery disease, metabolic drugs, the efficacy of medicinal therapy, meldonium, Metamax

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 в мире более чем в 3 раза 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 года – в 2000 г. [1]. Ежемесячно более 1 млн переступают порог 60-летия [2]. При этом в структуре смертности на первое место вышли болезни пожилого возраста, 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 в возрасте 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. При разработке терапевтических схем для пациентов пожилого возраста 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. Связано это, прежде всего, с тем, что, с одной стороны, сердце является мышечным насосом, выполняющим огромную механическую нагрузку по перекачиванию крови, 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, контролирующих обе эти функции. 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 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 – ЧСС, вазодилатация или сочетание этих эффектов) [9]. В то же время, даже рациональное применение основных антиангинальных препаратов гемодинамического типа действия (нитратов, блокаторов β -адренорецепторов, антагонистов кальция) у больных пожилого возраста имеет существенные ограничения, связанные, главным образом, с развитием «гемодинамических» нежелательных эффектов при монотерапии и особенно при комбинированном назначении этих препаратов [10]. Поэтому постоянно идет поиск новых направлений фармакотерапии стабильной стенокардии напряжения у пациентов в возрасте старше 65 лет.

В течение 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, приводящее к нарушению функции сердца. В настоящее время большое внимание уделяется метаболическим изменениям, возникающим при неадекватном кровоснабжении миокарда. Одним из доказанных факторов патогенеза заболевания 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 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 (СН), 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 р-FOX-ингибиторы (partial fatty acid 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]. 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]. Таким образом, мельдоний эффективен при любой концентрации жирных кислот в условиях острой и хронической ишемии, что выгодно отличает его от других цитопротекторов.

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 активируется 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 обуслови-

ваючого такі ефекти мільдонія, як зниження периферического опору судам, зменшення викликані норадреналіном або ангіотензином II спазми судин, гальмування агрегації тромбоцитів і підвищення еластичності мембран еритроцитів [20]. В результаті мільдоній викликає селективне дію саме на ішемізовану зону різних тканин, в тому числі міокарда, практично не впливаючи на незатронуті ішемією ділянки (протидію ефекту обкрадывания) [21]. Слід підкреслити, що при ішемічних станах застосування мільдонія сприяє реалізації в клітинах ефекту прекодиціонування за допомогою стимуляції експресії необхідних для окислення цукрів ферментів і їх активності, допомагаючи кліткам підготуватися до ішемії [22, 23].

Ендотеліальна дисфункція – перше ланка в патології серцево-судинного континуума, в основі якої лежить зниження синтезу NO, що звичайно пов'язано з порушенням експресії або транскрипції ендотеліальної NO-синтази (eNOS), зниженням доступності запасів L-аргініну для eNOS, прискореним метаболізмом оксиду азоту (при підвищеному утворенні вільних радикалів) [24]. В цій зв'язі великий практичний інтерес представляє пошук найбільш оптимальних фармакологічних агентів, здатних, поряд з кардіопротективним ефектом, знизити вираженість і по можливості сприяти зворотному розвитку ендотеліальної дисфункції.

В дослідженні [25] на моделі білих мишей лінії Wistar з ендотеліальною дисфункцією встановлено, що мільдоній проявляє більш виражене ендотеліопротективне і кардіопротективне дію порівняно з триметазидином. Інтегральний аналіз сукупності гемодинамічних, біохімічних і морфологічних показувачів показав, що ефективність фармакологічного дії мільдонія і триметазидину, а також їх комбінації з L-аргініном на фоні моделювання L-NAME-індуцированого дефіциту оксиду азоту, розташована в наступній послідовності: мільдоній + L-аргінін > мільдоній > L-аргінін > триметазидин + L-аргінін > триметазидин.

Висока антиішемічна ефективність мільдонія продемонстрована цілим рядом досліджень при стенокардії (MILSS, MILSS I, MILSS II) [26–28], інфаркті міокарда [29], аортокоронарному шунтуванні [30], відмічено позитивне впливання на толерантність до фізичної навантаження, зменшення клінічних проявів стенокардії, зниження споживання нітратів [30, 31].

В роботі М.Н. Михайлової і співавторів [32] продемонстровано не тільки клінічна ефективність, але і хороша переносимість мільдонія при його застосуванні в комплексній терапії осіб похилого і стареческого віку з хронічними формами ІБС. Надійно зменшилося число ангінозних приступів в період доби, їх тривалість, інтенсивність, а також потреба в нітроглицерині, що супроводжалося надійним підвищенням толерантності до фізичної навантаження, покращенням показувачів тесту з 6-хвилинної ходьбою. У 56% хворих, включених в дослідження, мав місце зменшення ступеня депресії інтервала ST. Клінічний ефект застосування препарату проявлявся на 5–7-й добу лікування і досягав максимуму кінця 3-ї тижня.

При комбінованому лікуванні стабільної стенокардії як найбільш частий форми перебігу ІБС [33] однією з ключових завдань є профілактика як ангінозних приступів, так і епізодів безболівої ішемії міокарда, які частіше реєструються у осіб похилого віку [34]. Застосування мільдонія в складі комбінованої терапії на протязі 12 тижнів у хворих стабільної стенокардією II–IV функціонального класу (ФК) сприяє зменшенню кількості епізодів болівої і безболівої ішемії міокарда на 63,6% ($p < 0,001$) і 47,2% ($p < 0,001$) відповідно, зменшенню середньої тривалості болівої і безболівої ішемії міокарда на 19,2% ($p < 0,05$) і 22,3% ($p < 0,01$) відповідно, а також зменшенню сумарної тривалості епізодів болівої і безболівої ішемії міокарда на 70,8% ($p < 0,001$) і 59,0% ($p < 0,001$) відповідно, що достовірно вказує на антиішемічний ефект цього препарату [35].

В відкритому контролюєму дослідженні [6], включеному 117 пацієнтів похилого віку з ІБС, вивчено впливання мільдонія на параметри окислювальних процесів і ендотеліальної функції. В основну групу увійшли 67 пацієнтів (середній вік – $75,4 \pm 0,5$ років), які приймали додатково до базисної терапії мільдоній в дозі 500 мг в добу в період 12 тижнів. Пацієнти групи порівняння (середній вік – $74,0 \pm 0,6$ років, $p > 0,05$) отримували тільки базисну терапію. Демонстровано, що додаткове призначення мільдонія супроводжалося покращенням суб'єктивних клінічних проявів захворювання: зменшення вираженості одышки, головкружіння і втоми, покращенням переносимості фізичної навантаження [36]. Через 12 тижнів терапії мільдонієм початковий рівень продуктів ПОЛ в ЛПНП знизився в середньому на 33%, а стійкість ЛПНП до окислення зросла на 26% порівняно з початковими даними і показувачами в групі порівняння ($p < 0,05$). Рівень метаболітів NO в крові у пацієнтів з ІБС після 12 тижнів прийому мільдонія зросла в середньому в 1,4 рази порівняно з початковими даними і показувачами в групі порівняння ($p < 0,05$). Цьому відповідав хороший профіль переносимості і безпеки. Отже, у пацієнтів похилого віку з ІБС відмічено потенційно антиатерогенні ефекти мільдонія, такі як зменшення інтенсивності процесів ПОЛ в ЛПНП і підвищення синтезу/секреції NO, сприяючі в цілому нормалізації функції ендотелію судин і підвищенню переносимості фізичної навантаження.

Такий потенційно антиатерогенний ефект препарату відносно окислювальної модифікації ЛПНП теоретично можна пояснити двома причинами, в частині, здатністю мільдонія потенціювати: а) інгібування процесу окислення ненасичених жирних кислот в ЛПНП і/або б) знизити в ЛПНП рівень ненасичених жирних кислот – основних субстратів процесу ПОЛ. Асоційований з гальмуванням окислювальних процесів в ЛПНП, потенційно антиатерогенний ефект мільдонія в формі нормалізації функції ендотелію за рахунок підвищення утворення/секреції NO також позитивно характеризує цей препарат і є основою для додаткових рекомендацій до його застосування.

При порівняльній оцінці клінічної ефективності цитопротекторів [37] показано, що у хворих стабільної стенокар-

дией напряжения терапия мельдонием в сочетании с селективными блокаторами β -адренорецепторов, пролонгированными нитратами и дезагрегантами позволяет в более короткий период уменьшить частоту ангинозной боли и суточную потребность в нитроглицерине, чем при приеме триметазидина. 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 чрескожных коронарных вмешательств и коронарное шунтирование сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, включающих дисфункцию миокарда с развитием гибернированного («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 нормально-го метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца [40]. Согласно результатам многочисленных исследований 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 Е.Е. Ильиной [43] изучена эффективность приема мельдония и триметазидина у больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК в предоперационный и послеоперационный периоды коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Продемонстрировано, что применение мельдония и триметазидина до и после операции у пациентов обусловило уменьшение приступов стенокардии уже в предоперационный период 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 триметазидина на 31,2% и 18,2% соответственно. При назначении кардиопротекторов в предоперационный

и послеоперационный периоды отмечено улучшение общей и локальной сократимости миокарда уже до операции. Так, выявлено увеличение фракции выброса ЛЖ на 6,86% и 5,39%, уменьшение индекса нарушения локальной сократимости на 3,05% и 5,43% на фоне лечения мельдонием и триметазидином соответственно. После проведения коронарного шунтирования фракция выброса ЛЖ достоверно увеличилась на 12,41% и 8%, индекс нарушения локальной сократимости достоверно уменьшился на 12,98% и 10,08% на фоне лечения мельдонием и триметазидином соответственно. Показано, что у больных стабильной стенокардией после проведения коронарного шунтирования на фоне терапии мельдонием и триметазидином отмечается снижение содержания показателей ПОЛ и повышение показателей защитных антиоксидантных систем, а также снижение активности кардиоспецифических ферментов 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 предоперационный период мельдония.

Таким образом, назначение мельдония в составе комплексного лечения больных стабильной стенокардией II–III ФК, которым проводится коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, в предоперационный период с целью подготовки к операции, а также в послеоперационный период 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 СН. 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 ФК на фоне хронических форм ИБС. По сравнению 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 ФК СН. Авторы исследования сделали заключение о том, что мельдоний может рассматриваться как перспективный препарат для комбинированного лечения СН на фоне хронических форм ИБС.

Таким образом, фармакологическая коррекция энергетического метаболизма открывает новые перспективы в лечении ИБС у пациентов пожилого возраста. Многообразие фармакологических свойств мельдония (Метамакса), 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 пациентов пожилого возраста с ИБС повышает эффективность консервативной медикаментозной терапии и интервенционных вмешательств, наряду с безопасностью и хорошей переносимостью, что особенно важно в гериатрической практике.

Література

- Гасилин В.С. // Рус. мед. журн. – 2001. – №9 (1). – С. 44–47.
- Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. // Клиническая геронтология. – 2008. – №12. – С. 3–6.
- Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериятрия в терапевтической практике. – К.: Здоров'я, 1993. – 840 с.
- Чеботарев Д.Ф. Особенности лекарственной терапии в пожилом возрасте: Метод. рекомендації. – М., 1982. – 34 с.
- Васляева С.Н., Люсов В.А., Цыганкова О.В. и др. // Рос. кардиол. журнал. – 2004. – №4. – С. 74–83.
- Шабалин А.В., Любимцева С.А., Каштанова Е.В. Милдронат в лечении пожилых больных ИБС: липидный профиль крови и окислительно-антиоксидантный потенциал липопротеидов низкой плотности // Клиническая геронтология. – 2005. – №11 – С. 20–25.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние старения на некоторые ключевые этапы энергетического обмена кардиомиоцитов // Клиническая геронтология. – 2008. – №11. – С. 3–10.
- Gibbon R.J., 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. – Vol. 107. – P. 49–158.
- 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. – С. 81–84.
- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кард. журн. – 2000. – №4.
- 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. – С. 69–74.
- Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // Physiologic Review. – 2004. – Vol. 84. – P. 1381–1478.
- Haynes V., Elfiring S.L., Squires R.J. et al. Mitochondrial Nitric-oxide synthase: role in pathophysiology // IUBMB Life. – 2003. – Vol. 55. – P. 599–603.
- Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В. и др. Возможности терапевтической кардиоцитопротекции в комплексной терапии ИБС // Рос. кардиол. журн. – 2009. – №6 (80).
- Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, №5.
- Веверис М.М. Исследование антиаритмической активности милдроната / М.М. Веверис, Х.З. Цируле // Эксперимент. и клин. фармакотерапия. – Рига: Зинатне, 1991. – Вып. 19. – С. 23–29.
- Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent // Drugs Fut. – 1996. – Vol. 21, №1. – P. 87.
- Сисецкий А.П., Артюхов 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 // Эксперимент. и клин. фармакол. – 1992. – Т. 55, №3. – С. 20–21.
- Калвиньш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. – Рига: ПАО Grindex, 2001. – 5 с.
- 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.
- Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 992–1006.
- 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.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, №1. – С. 7–11.
- Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. – 2001. – №3. – С. 9–14.
- 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 науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2010. – №32. – С. 5–10.
- Dzerve V., Matison 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. – Vol. 16 (3). – P. 1–8.
- Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Здоров'я України. – 2010. – №7 (236). – P. 24–25.
- 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. – Vol. 47 (10). – P. 544–551.
- Посенкова 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 // Consilium medicum. – 2010. – №5. – С. 94–98.
- Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Херай С. В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната // Рос. кардиол. журн. – 2009. – №2 (76). – С. 54–58.
- 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. – С. 69–74.
- Михайлова М.Н., Красильникова И.П., Костромина М.А., Пустозеров В.Г. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике // Справочник поликлин. врача. – 2009. – №9. – С. 20–21.
- 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. – Vol. 139. – P. 272–281.
- Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352 (24). – P. 2524–2533.
- 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.
- 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.
- 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. Автореферат дис. ... канд.мед.наук. – Курск, 2005. – 20 с.
- Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1848–1867.
- 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. – Vol. 27. – P. 1023–1034.
- Opie L.H., Boucher F.R. Trimetazidine and myocardial ischemic contracture in isolated rat heart // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 76. – P. 38B–40B.
- Маколкин В.И., Бузиашвили Ю.И., Осадчий К.К. и др. Сравнение эффективности реваскуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций спящего миокарда // Кардиология. – 2001. – №5. – С. 18–25.
- Bolli R. Myocardial stunning in man // Circulation. – 1992. – Vol. 86. – P. 1671–1691.
- Ильина Е.Е. Применение миокардиальных цитопротекторов у больных стабильной стенокардией в предоперационный и послеоперационный периоды коронарного шунтирования. Автореферат дис. ... канд.мед.наук. – М., 2005.