

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 615.035

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Л.П. Цапко, С.А. Афанасьев, И.В. Максимов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: lpc@cardio-tomsk.ru

PROSPECTS FOR METABOLIC THERAPY IN HEART DISEASES

L.P. Tsapko, S.A. Afanasiev, I.V. Maksimov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

В основе ишемического повреждения сердца лежит нарушение энергетического метаболизма в кардиомиоцитах. Однако традиционная медицина обычно не ставит перед собой задачу непосредственного воздействия на энергетические процессы в миокарде. Поэтому весьма интересны перспективы развития направления медикаментозной терапии, в котором применяют метаболические препараты, способные успешно устранять нарушения клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран клеток сердца, предупреждая или уменьшая тем самым развитие необратимых процессов при патологии.

Ключевые слова: метаболические препараты, ишемическая болезнь сердца, свободные жирные кислоты, глюкоза.

Abnormalities in cardiomyocyte energy metabolism underlie ischemic injury of the heart. However, traditional medicine does not usually set an objective to directly influence energy processes in the myocardium. Therefore, the prospects of developing drug therapy that involves metabolic agents able to successfully eliminate abnormalities in cell metabolism, ionic hemostasis, and membranes functions of the cardiomyocytes thereby preventing or reducing the development of irreversible processes in disease are quite promising.

Key words: metabolic drugs, ischemic heart disease, free fatty acids, glucose.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий, в результате чего возникает дисбаланс между поступлением кислорода и метаболическими потребностями в нем кардиомиоцитов, приводящий к поражению миокарда.

В настоящее время очевидны успехи в лечении ИБС. Так, все более широко используются инвазивные, в том числе *чрескожные коронарные вмешательства*, направленные на полное или частичное восстановление *коронарного* кровотока. Эта тактика в сочетании с современной терапией, включающей назначение таких препаратов, как: антикоагулянты, дезагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики и ингибиторы

АПФ, несомненно оправдана и дает положительный результат.

В реальной клинической ситуации, когда временной интервал острой ишемии миокарда превышает допустимый порог для последующего восстановления миокардиальной сократительной функции, вызванные изменения могут стать необратимыми и привести к нарушению структурно-функциональной целостности клеточных мембран и гибели клеток. Временной диапазон этих изменений в очаге ишемического поражения различается в зависимости от тяжести и продолжительности локальной ишемии, а также активности внутриклеточных защитных механизмов.

Определяющими моментами в стратегии защиты сердца от ишемии являются: замедление скорости развития

ишемического повреждения и перехода его в необратимую стадию, проведение, по возможности, более раннего и полноценного восстановления кровообращения миокарда.

В настоящее время необходимость данной тактики по возобновлению кровотока при развитии острого инфаркта миокарда (ИМ) не вызывает сомнения. Именно работа в этом направлении, проводимая кардиологами на протяжении последних 20 лет, и привела к существенному прогрессу в улучшении прогноза острого ИМ, снижению частоты развития его рецидивов, тяжести синдрома коронарной и сердечной недостаточности. Тем не менее, сердечная недостаточность вследствие развития некроза миокарда и последующих процессов ремоделирования сердца остается актуальной проблемой и в наши дни. Поэтому не оставляются попытки разработать дополнительные патогенетически обоснованные подходы, позволяющие улучшить результаты лечения больных, перенесших коронарную катастрофу. Одним из таких направлений, имеющих давнюю историю своих экспериментальных и клинических исследований, является метаболический метод защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Идея применения кардиопротекции в различных ее вариантах в условиях экстремального воздействия на миокард представляется логически верной, и ее правота была подтверждена большим количеством экспериментальных работ.

Потенциально добиться положительного клинического эффекта возможно при условии восстановления кровоснабжения миокарда в течение периода сохранения структурной целостности кардиомиоцитов и блокирования процессов неконтролируемого оксидантного стресса. В решении этой задачи имеют перспективу получения положительного эффекта препараты различных химических классов, действие которых опосредуется механизмами, улучшающими кислород-транспортную функцию крови, поддерживающими энергетический баланс клеток, корректирующими функции дыхательной цепи и метаболических нарушений клеток тканей и органов, нормализующими баланс между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой [9]. При этом необходимо заметить, что речь идет не о замене традиционного гемодинамического подхода метаболическим, а о взаимодополняющем сочетании двух терапевтических эффектов, в основе которых лежат разные механизмы действия препаратов [5, 6].

Проблема «выживания» сердечной мышцы после гипоксического и реперфузионного воздействия актуальна и для сердечно-сосудистой хирургии. В свое время внедрение холодовой кардиopleгии сделало возможным проведение продолжительных операций на остановленном сердце. Однако и здесь продолжают дискуссии о возможности предупреждать повреждения миокарда, а также актуален поиск фармакологических агентов, обладающих кардиопротекторным действием.

В настоящее время отсутствует серьезная доказательная база по использованию миокардиальных цитопротекторов для повышения эффективности лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом очевидно, что острые и хронические формы ИБС имеют

свою специфику в тактике и стратегии применения различных групп кардиопротекторов, и их поиск не теряет своей актуальности. В связи с этим целью представленного обзора явилось изучение перспектив метаболической терапии в лечении преимущественно хронической формы ИБС.

Энергетический метаболизм миокарда в норме и при гипоксии. Известно, что при нормоксии между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем миокарда имеется определенный баланс, обеспечивающий нормальный метаболизм и, следовательно, выполнение клетками сердца их функций. Так, свободные жирные кислоты (СЖК) являются основным источником энергии в здоровом сердце человека, на их долю приходится 60–70% синтеза АТФ [22]. А при окислении глюкозы вырабатывается 20–30% молекул АТФ, т.к. СЖК ингибируют окисление глюкозы в миокарде [33, 34]. Кроме того, для поддержания своей жизнедеятельности сердце способно использовать и другие субстраты, такие как кетоновые тела, аминокислоты, и при необходимости расщеплять лактат [4].

Поражение коронарных сосудов приводит к недостаточному поступлению крови к сердечной мышце, что, соответственно, приводит к развитию дисбаланса между доставкой и потребностью в кислороде. Еще большую угрозу несет нарушение перфузии миокарда с развитием ишемии и сопутствующей ей метаболической ишемии. Так, в условиях гипоксии кислород распределяется между окислением СЖК и глюкозы, при этом продуктивность обоих энергетических путей снижается [9]. При ишемии расщепление глюкозы осуществляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, в результате которого образуется пируват. В условиях нехватки кислорода пируват превращается в лактат, т.к. не может пройти все этапы окислительного декарбоксилирования в митохондриях. Лактат, накапливаясь в цитозоле, приводит к ацидозу внутриклеточной среды, перегрузке клеток натрием, кальцием и нарушает способность кардиомиоцитов к расслаблению и сокращению [10]. Кроме того, избыток ионов кальция в цитозоле клетки активирует фосфолипазы, приводя к повреждению мембран кардиомиоцитов [10].

В условиях недостатка кислорода основная часть аэробного синтеза АТФ приходится на β -окисление СЖК. Такой путь образования АТФ в условиях ишемии метаболически невыгоден, т.к. требует больших затрат кислорода. В связи с этим гипоксия приводит к образованию избытка СЖК и ацетил-КоА, которые ингибируют пируватдегидрогеназный комплекс, и ведет к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, а также к активации свободнорадикального окисления (СРО) [9, 10]. Накопление продуктов СРО в цитоплазме клеток также оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцитов и нарушает их функции [9, 10].

Таким образом, при гипоксии активируются процессы, лежащие в основе развития дисфункций миокарда: локальное воспаление и перекисидация, клеточный ацидоз, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ [9]. Иначе говоря, клинические симптомы заболевания, проявляющиеся из-за нарушения перфузии сер-

дечной мышцы, возникают из-за изменения метаболических процессов в кардиомиоцитах. В связи с этим препараты, действие которых направлено на стабилизацию метаболизма миокарда, должны являться обязательным компонентом терапии ИБС, затрагивающим энергетику клеток и лежащим в основе изменений, происходящих при метаболической ишемии.

Метаболические препараты. Первое использование метаболических препаратов в терапии больных с сердечно-сосудистыми патологиями началось с применения глюкозо-инсулино-калиевой смеси (ГИК), которую в 1962 г. впервые изучили D. Sodi Pallaris et al. [32] в небольшом нерандомизированном исследовании [16, 19]. Было показано ее положительное влияние на динамику ЭКГ и раннюю выживаемость пациентов при остром ИМ [32]. В дальнейших работах было продемонстрировано, что ГИК, как и никотиновая кислота, снижает высвобождение СЖК адипоцитами, а это, в свою очередь, способствует снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда [7, 18, 25, 27]. В 70–80-е гг. XX века в лечебной практике стали широко использоваться препараты инозина и АТФ. Однако их применение показало, что значимого влияния на состояние больных ИБС они не оказывают [15, 23, 28].

Последующие исследования позволили сделать вывод о том, что эффективная активация окисления глюкозы может быть достигнута блокадой окисления СЖК [7, 18]. Именно такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС и стабильной стенокардии напряжения [25, 27].

Общепринятой классификации цитопротекторов не существует в связи с тем, что миокардиальные метаболические препараты очень разнообразны по химической структуре и по механизмам действия. Одна из классификаций по механизму действия была составлена Ю.Н. Беленковым с соавт. [1, 3]:

1. Регуляторы поступления субстратов в кардиомиоциты (глюкозо-инсулино-калиевая смесь).
2. Ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы (пергексиллин, этомоксир, оксфеницин, аминокарнитин).
3. Ингибиторы β -окисления жирных кислот (триметазидин, ранолазин).
4. Стимуляторы пируватдегидрогеназы (дихлорацетат, левокарнитин).
5. Препараты с прочими механизмами действия (кокарбоксилаза, инозин, фосфокреатин, мельдоний, милдронат).

Классификация, предложенная В.П. Михиным в 2011 г. [8], построена на основании локализации фармакологического эффекта препарата [14, 16]:

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы.
 - 1.1. Торможение окисления жирных кислот:
 - подавление бета-окисления жирных кислот (триметазидин);
 - подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (мельдоний).
 - 1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина).

- 1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10).
2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии (фосфокреатин, глюкозоинсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота).
3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин) – препараты недостаточно разработаны и малоэффективны.
4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

Обзор метаболических препаратов. *Глюкозо-инсулино-калиевая смесь.* Данный метаболический препарат может оказывать положительный эффект у больных с острым ИМ, которым проводится реперфузия, за счет обеспечения клеток субстратом и сохранения гликолитического метаболизма миокарда. Инсулин не только отдельно, но и совместно с глюкозой и калием улучшает метаболизм миокарда за счет повышения поставок глюкозы к кардиомиоцитам, активируя тем самым гликолиз [10]. Однако результаты исследований об эффективности ГИК весьма противоречивы [19]. Достаточно скромный положительный эффект, оказываемый на кардиомиоциты, был продемонстрирован в отдельных рандомизированных испытаниях [19]. Так, внутривенное введение глюкозо-инсулино-калиевой смеси уменьшает постреперфузионное повреждение миокарда лишь у тех пациентов с инфарктом, кто страдает диабетом [29].

Ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы. Механизм действия этой группы цитопротекторов заключается в ингибировании карнитин-пальмитоилтрансферазы и частичном блокировании поступления СЖК (точнее, ацил-КоА) в митохондрии, что приводит к “переключению” метаболизма кардиомиоцитов с окисления СЖК на окисление глюкозы [10].

Вместе с тем у метаболических препаратов этой группы существует ряд побочных эффектов: накопление жирных кислот, фосфолипидов в печени и клетках сердца, что приводит к развитию фосфолипидоза печени, возникновению жировой дистрофии и гипертрофии миокарда. Из-за этого ограничено применение в клинической практике препаратов этомоксира и оксфеницина [31].

Исследования пергексиллина показали также наличие у него гепатотоксичности и периферического нейропатического действия. При поддержании концентрации препарата в крови на определенном уровне удастся добиться существенного снижения частоты его побочных эффектов, но это требует постоянного его мониторингирования и ограничивает возможности его практического применения [10]. К другим побочным эффектам пергексиллина у пациентов с сахарным диабетом относят тошноту, головокружение, гипогликемию. Так, в рандомизированном клиническом исследовании P.L. Cole et al. [24] продемонстрировали отсутствие негативных последствий, а также снижение частоты приступов стенокардии у больных со стенокардией при повышении устойчивости к физическим нагрузкам [1, 21, 26, 30]. При этом используют его крайне редко, преимущественно в составе многокомпонентной антиангинальной терапии при рефрактерной стенокардии [1, 30].

Ингибиторы бета-окисления жирных кислот. Наиболее изученным ингибитором бета-окисления жирных

кислот является триметазидин, антиангинальное и антиишемическое действие которого доказано [10–12]. Препарат воздействует непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты, что обусловлено его механизмами действия:

1. Снижение бета-окисления жирных кислот и стимуляция окисления глюкозы за счет ингибирования 3-кетоглицерил-КоА-тиолазы.
2. Снижение продукции протонов и ограничение внутриклеточного накопления ионов Na^+ и Ca^{2+} , приводящее к оптимизации функции миокарда в условиях ишемии.
3. Защита мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных и ускорение обновления мембранных фосфолипидов.

Данные механизмы помогают сохранить в кардиомиоцитах АТФ на необходимом уровне, снизить избыточное накопление ионов кальция и внутриклеточный ацидоз [9].

Таким образом, за счет изменения метаболических превращений на уровне миокардиальной клетки осуществляется противоишемическое действие триметазидина, что позволяет кардиомиоциту в условиях сниженной доставки кислорода повысить эффективность его использования и, соответственно, сохранить свои функции. Также он оказывает положительное влияние на сократительную функцию миокарда левого желудочка и за счет снижения электрической нестабильности ишемизированного миокарда уменьшает эктопическую активность сердца [11, 12].

У триметазидина отсутствуют гемодинамические эффекты, это позволяет назначать данный препарат независимо от уровня артериального давления, сократительной функции миокарда и особенностей сердечного ритма [11, 12].

Для лечения стенокардии из данной группы цитопротекторов также используют ранолазин (ранекс). Вероятный механизм его действия связан с ингибированием бета-окисления жирных кислот, а также блокированием медленно инактивируемых натриевых каналов [10].

Так, было доказано, что препарат ранекса обладает антиангинальной активностью, уменьшает потребность в дополнительных антиангинальных средствах и снижает риск рецидива ишемии [35]. Однако в группе ранолазина выявлено некоторое незначительное увеличение частоты синкопальных состояний и увеличение интервала QT [35].

Стимуляторы пируватдегидрогеназы. Одним из представителей данного класса метаболических препаратов является левокарнитин, механизм действия которого связан с ускорением выведения ацетил-КоА из митохондрий, ингибированием карнитинпальмитоилтрансферазы-1, стимуляцией активности пируватдегидрогеназы. Однако данный препарат недостаточно изучен при хронической сердечной недостаточности и ИБС. В некоторых клинических исследованиях доказано, что левокарнитин обладает умеренным антиангинальным действием и может оказывать положительный эффект на функциональный статус и выживаемость у больных с дилатационной кардиомиопатией [10]. В клинической

практике из-за малой изученности он ограничен в применении.

Препараты с прочими механизмами действия. К препаратам данной группы относится милдронат (мельдоний). Это структурный аналог гамма-бутиробетаина – вещество, которое содержится в каждой клетке организма человека. Милдронат восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, активирует гликолиз и выводит из клеток токсические продукты обмена веществ, защищая их от повреждения. Мельдоний замедляет образование некротической зоны и ускоряет реабилитационный период при остром ишемическом повреждении миокарда. При сердечной недостаточности он снижает частоту приступов стенокардии, повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке [13].

Другой представитель из этой группы – коэнзим Q10 (кудесан) обладает антиоксидантными свойствами и кардиотрофическим действием, а также участвует в переносе электронов в дыхательной цепи митохондрий. В рандомизированных клинических исследованиях было обнаружено, что введение препарата в стандартную терапевтическую практику ИМ приводило к уменьшению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений примерно в 2 раза и снижению смертности по кардиальным причинам через год после ИМ [10, 20]. Также было выявлено, что в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью добавление данного препарата к основной терапии повышает толерантность к физической нагрузке и снижает число госпитализаций [20]. В качестве дополнительной терапии у детей и подростков Коэнзим Q10 рекомендован при аритмиях и метаболическом синдроме.

Для таких препаратов этой группы, как рибоксин, кокарбоксилаза, фосфокреатин, янтарная кислота, отсутствует убедительная доказательная база для их применения в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Подводя итоги, следует сказать о том, что при клиническом применении метаболических цитопротекторов нужно учитывать две особенности, пренебрегая которыми можно потерять их терапевтическую эффективность. Первая особенность заключается в том, что качество действия и выраженность эффекта зависит от их концентрации в соответствующих тканях. Вторая особенность связана с тем, что для получения ожидаемого терапевтического эффекта в большинстве случаев необходимо длительное время, что связано с определенной инертностью метаболизма [2]. Важно сказать еще и о том, что метаболические препараты назначают в большинстве случаев как вспомогательный компонент для терапии, но если нарушения метаболизма являются основным патогенетическим механизмом, то кардиопротекторы должны играть основную роль в лечении.

Заключение

Таким образом, в настоящее время в терапевтической практике существует и применяется весьма мало препаратов с доказанным положительным влиянием на метаболические процессы в миокарде в условиях ишемии. Еще

в большей степени ограничен выбор эффективных кардиопротекторов, способных осуществить метаболическую защиту от острой ишемии, восстановить баланс антиоксидантной защиты, минимизировать потери от нарушения микроциркуляции (no-reflow) в миокарде. Современный подход в лечении сердечно-сосудистых заболеваний направлен на применение различных средств гемодинамического действия, но это не всегда обеспечивает оптимальный результат. Поэтому разработка новых препаратов цитопротекторного действия, влияющих на метаболические процессы в клетках сердца, и новых протоколов их применения при современных методах лечения должна быть одним из приоритетных направлений современной кардиологии.

В свою очередь, для получения доказательств положительного влияния препаратов метаболического действия на конечные точки, частоту сердечно-сосудистых событий, смертность и прогноз заболевания у больных ИБС обязательно необходимо их дальнейшее изучение в рамках крупномасштабных рандомизированных исследований.

Литература

- Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 848 с.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Энергетический метаболизм миокарда при сердечной недостаточности и возможности медикаментозной коррекции // Практична ангіологія. – 2012. – № 3–4 (52–53). – С. 19–25.
- Заславская Р.М., Лилица Г.В., Щербань Э.А. и др. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. – М.: Медпрактика-М, 2010. – 316 с.
- Капелько В.И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствия // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 5. – С. 14–20.
- Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 1. – С. 34–39.
- Лишневская В.Ю., Папуга М.С., Ельникова В.А. Метаболическая терапия в кардиологии: современные подходы к выбору препаратов // Практична ангіологія: Видання для лікарів практика. – 2007. – № 4. – С. 61–64.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение // Запорожье. – 2005. – С. 160–165.
- Михин В.П. Кардиоцитопротекторы – новое направление клинической кардиологии // Арх. внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 21–28.
- Морозова Т.Е. Метаболические лекарственные вещества в кардиологической практике // Леч. врач. – 2008. – № 6. – С. 48–51.
- Олесеова В.М., Маркатюк О.Ю., Юрова Ю.Ю. и др. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 1. – С. 66–71.
- Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Перчаткин В.А. и др. Влияние триметазидина на состояние липидов мембран эритроцитов и размер зоны некроза при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2009. – № 2. – С. 56–63.
- Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Перчаткин В.А. и др. Защита триметазидином миокарда от реперфузионных повреждений при проведении тромболитической терапии // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2004. – Т. 67, № 2. – С. 27–30.
- Самородская И.В. Мельдоний: обзор результатов исследований // Рус. мед. журн. – 2013. – № 36. – С. 1818–1824.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лемперт Б.А. и др. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Леч. врач. – 2012. – № 3. – С. 77–82.
- Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рац. фармакотерапия. – 2007. – № 2. – С. 40–47.
- Туровская Т.В. Современные аспекты применения метаболической терапии у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Артер. гипертензия. – 2012. – № 6 (26). – С. 41–46.
- Цветкова О.А., Грачева Е.И. Роль метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца // Рус. мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 225–231.
- Чекман И.С., Горчакова Н.А., Загородний М.И. и др. Кардіопротектори метаболічної дії: доцільність експериментального і клінічного вивчення // Запорожский мед. журн. – 2003. – № 2. – С. 251–252.
- Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца // Рус. мед. журн. – 2001. – № 15. – С. 622–630.
- Шилов А.М., Воеводина Е.С., Исаков Д.В. и др. Кудесан – комплексный антиоксидант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Рус. мед. журн. – 2006. – № 20. – С. 1762–1766.
- Abozguia K., Elliott P., McKenna W. et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2010. – Vol. 122 (16). – P. 1562–1569.
- Bing R.G., Siegel A., Vitale A. Metabolic studies on the human heart in vivo. I. Studies on carbohydrate metabolism of the human heart // Am. J. Med. – 1953. – Vol. 15. – P. 284–296.
- Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 40–48.
- Cole P.L., Beamer A.D., McGowan N. et al. Efficacy and safety of perhexiline maleate in refractory angina. A double-blind placebo-controlled clinical trial of a novel antianginal agent // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1260–1270.
- Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 161–165.
- Horowitz J.D., Chirkov Y.Y. Perhexiline and hypertrophic cardiomyopathy: a new horizon for metabolic modulation // Circulation. – 2010. – Vol. 22. – P. 1547–1549.
- Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur. Heart. J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634–641.
- Lonn E.M., Yusuf S. Is there a role for antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases? An update on epidemiological and clinical trials data // Can. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 13 (10). – P. 957–961.
- Malmberg K., Ryden L., Hamsten A. et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI study group // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 1337–1344.
- Phan T.T., Shivu G.N., Choudhury A. et al. Multi-centre experience on the use of perhexiline in chronic heart failure and refractory angina: old drug, new hope // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 881–886.
- Rupp H., Schulze R., Vetter R. Dietary medium chain triglycerides can prevent changes in myosin and SR due to CPT 1 inhibition

- by etomoxir // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 269. – P. 630–640.
32. Sodi Pallares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium–insulin–glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1962. – Vol. 9. – P. 166–181.
33. Stanley W.C. Metabolic link between ischemia and cardiac dysfunction // Heart and Metabol. – 2005. – Vol. 27. – P. 30–33.
34. Ussher J.R., Lopaschuk G.D. Clinical implications of energetic problems in cardiovascular disease // Heart and Metabol. – 2006. – Vol. 32. – P. 9–17.
35. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial // J. Am. Col. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 1510–1516.

Поступила 07.11.2016

Сведения об авторах

Цатко Людмила Петровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского ин-

ститута кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: lpc@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Максимов Иван Вадимович, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: miv@cardio.tsu.ru.