

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МИЛДРОНАТОМ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР, ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук, С.А. Габрусенко, В.В. Малахов, В.П. Масенко, М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

**Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца**

*И.В. Сергиенко, В.В. Кухарчук, С.А. Габрусенко, В.В. Малахов, В.П. Масенко, М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва*

**Цель.** Изучить влияние терапии корректором метаболизма милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование включено 60 больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса. Больным основной группы (n=30) на фоне стандартной терапии проводили лечение милдронатом в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 3 месяцев. Больные группы сравнения (n=30) продолжали получать подобранную стандартную терапию. Определяли уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аспаратаминотрансминазы (АСТ), аланинаминотрансминазы (АЛТ), креатинкиназы (КК), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), липопротеида ( $\alpha$ ) (Лп( $\alpha$ )), оксида азота NO<sub>2</sub>. Выполняли исследование потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии.

**Результаты.** У пациентов основной группы не выявлено достоверных отличий ХС, ХС ЛПВП и ТГ до и на фоне терапии милдронатом. Через 3 месяца терапии милдронатом отмечено снижение уровня ХС ЛПНП (исходно  $3.06 \pm 1.32$ , на фоне терапии  $2.7 \pm 1.0$  ммоль/л,  $p < 0.05$ ). У больных, получавших милдронат, отмечено достоверное снижение уровня СРБ – с  $1.5 \pm 1.8$  до  $1.0 \pm 1.1$  мг/л ( $p < 0.01$ ) и отсутствие достоверного снижения уровня ИЛ-6 – исходно  $3.7 \pm 2.3$  до  $3.4 \pm 1.8$  пг/мл ( $p > 0.05$ ). В обеих группах не было достоверного изменения уровня Лп( $\alpha$ ). После проведения терапии отмечено недостоверное увеличение ПЗВД. На фоне терапии милдронатом отмечено повышение уровня NO<sub>2</sub> в сыворотке крови: исходно  $33.5 \pm 10.0$  мкмоль/л, на фоне терапии  $44.1 \pm 32.3$  мкмоль/л ( $p < 0.05$ ).

**Заключение.** Таким образом, настоящая работа продемонстрировала, что использование корректоров метаболизма оказывает положительное влияние на липидный спектр и факторы воспаления у больных ИБС.

Ключевые слова: корректор метаболизма, липидный спектр, факторы воспаления, милдронат, ишемическая болезнь сердца.

**РФК 2007;3:10-14**

**The assessment of effects of combined therapy with mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease**

*I.V. Sergienko, V.V. Kukharchuk, S.A. Gabrusenko, V.V. Malakhov, V.P. Masenko, M. I. Tripoten, T.V. Balahonova  
Russian Cardiological Research Complex of Roszdrav, Moscow*

**Aim.** To study the effect of treatment with metabolic corrector mildronate on lipid profile, inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease (IHD).

**Material and methods.** 60 patients with IHD (stable exertional angina, II-IV functional class) were included in to the study. They were split in two groups. Patients of the main group (n=30) were treated with mildronate (1000 mg per day during 3 months) combined with standard therapy. Patients of the second group (n=30) received the standard therapy only. Total cholesterol (TC), triglycerides (TG), cholesterol of low density lipoprotein (LDL-C), cholesterol of high density lipoprotein (HDL-C), aspartate aminotransaminase (AST), alanine aminotransaminase (ALT), creatine kinase (CK), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), lipoprotein ( $\alpha$ ) (Lp( $\alpha$ )), NO<sub>2</sub> were determined. Besides endothelium dependent vasodilatation of brachial artery was studied.

**Results.** TC, HDL-C and TG levels did not differ before and after treatment with mildronate, but LDL-C level significantly reduced (from  $3.06 \pm 1.32$  to  $2.7 \pm 1.0$  mmol/l,  $p < 0.05$ ) in IHD patients after 3 months of mildronate treatment. There was significant decrease in CRP level (from  $1.5 \pm 1.8$  to  $1.0 \pm 1.1$  mg/l,  $p < 0.01$ ) and absent of IL-6 level difference (before treatment –  $3.7 \pm 2.3$  and after treatment –  $3.4 \pm 1.8$  pg/ml,  $p > 0.05$ ). The significant change of Lp( $\alpha$ ) was not found in both groups. Increase in endothelium dependent vasodilatation was noted after mildronate treatment. Besides increase in NO<sub>2</sub> level in blood was detected (from  $33.5 \pm 10.0$  to  $44.1 \pm 32.3$   $\mu$ mol/l,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Data of the study demonstrated that metabolic correctors exert positive influence on lipid profile and inflammatory factors in patients with IHD.

**Key words:** metabolic corrector, lipid profile, inflammatory factors, mildronate, ischemic heart disease.

**Rational Pharmacother. Card. 2007;3:10-14**

Распространённость ишемической болезни сердца (ИБС) диктует необходимость поиска новых подходов к лечению [1]. В настоящее время лечение направлено на уменьшение потребления кислорода миокардом и увеличение его доставки. Но часто этих методов оказывается недостаточно. Поэтому вызывает интерес группа препаратов, позволяющих корректировать метаболизм миокарда, т.е. устранять нежелательные изменения метаболизма, вызванные ишемией [2].

Корректоры метаболизма положительно влияют на клиническую картину, улучшают кровоснабжение миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличивают фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [3,4]. В настоящее время используются два пути коррекции метаболизма. Первый путь – это блокирование 3-кетоацил-коэнзим А-тиолазы на внутренней мембране митохондрий, что ведёт к снижению бета-окисления жирных кислот. Недостатком данного пути является то, что митохондрии всё равно

перегружаются жирными кислотами. Более оправданным является частичное блокирование переноса жирных кислот через мембрану митохондрии. Таким эффектом обладает милдронат, который снижает синтез карнитина, что ведёт к уменьшению транспорта жирных кислот через мембрану [5,6].

Нам представляется интересным изучить другие возможные эффекты корректора метаболизма милдроната, которые можно ожидать, исходя из механизмов его действия. Милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При назначении милдроната увеличивается количество гамма-бутиробетаина и уменьшается количество карнитина [7,8]. Уменьшение количества карнитина ведёт к снижению переноса жирных кислот через мембраны митохондрий, увеличение гамма-бутиробетаина приводит к увеличению синтеза NO. NO является вазодилататором, поэтому можно ожидать улучшения функции эндотелия. Так как в условиях ишемии миокарда процесс бета-окисления жирных кислот нарушается, то митохондрии перегружаются свободными жирными кислотами, ацилкарнитином и ацил-коэнзимом А [9]. Это ведёт к нарушению транспортной функции мембраны – частичному блокированию  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулаума (кальциевый насос),  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы сарколеммы ( $Na^+$  и  $K^+$  насосы) и аденин-нуклеотид-трансферазы (АТФ-насос) [10]. Следовательно, при назначении милдроната и нормализации данных процессов можно рассчитывать на изменение липидного спектра и изменение факторов воспаления.

В настоящей работе мы изучали влияние терапии милдронатом на три патогенетических звена атеросклероза: нарушение липидного обмена, факторы воспаления и функцию эндотелия.

## Материал и методы

Исследование проведено как одноцентровое открытое контролируемое нерандомизированное. Было включено 60 больных ИБС (стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК), все мужчины. Во всех случаях диагноз подтверждён данными коронароангиографии. Все больные были разделены на 2 группы, по 30 человек в каждой. Больным основной группы на фоне стандартной терапии проводили лечение милдронатом (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) в дозе 1000 мг (по 500 мг 2 раза в день) на протяжении 3 месяцев. Больные контрольной группы продолжали получать подобранную стандартную терапию, включающую бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, аспири́н, статины.

Критериями исключения были сахарный диабет, гипертиреоз, цирроз печени, нарушение функции почек (креатинин более 150 мкмоль/л), начало приема ги-

полипидемических препаратов менее чем за 1 мес до включения в исследование, уровень печеночных трансаминаз выше 50 Е/л или креатинкиназы выше 400 Е/л, острый инфаркт миокарда менее 3 мес до визита 1, искусственный водитель ритма, синкопальные состояния или сердечный приступ неясной этиологии в течение года до включения в исследование, нестабильная стенокардия, кардиохирургическое вмешательство или баллонная коронарная ангиопластика давностью менее 6 мес, III или IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, стеноз ствола левой коронарной артерии, гемодинамически значимые поражения клапанов сердца или идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, постоянная форма мерцательной аритмии или трепетания предсердий, необходимость приёма лекарственных средств, затрудняющих интерпретацию изменений сегмента ST на ЭКГ, приём амиодарона в течение последних 3 мес, депрессия ST в покое более 1 мм, гипертрофия миокарда левого желудочка в сочетании с симптомом перегрузки (ST-T), увеличение продолжительности комплекса QRS более 0,12 с, синдром предвозбуждения желудочков, выраженная над- и желудочковая тахикардия, неконтролируемое лекарственными средствами повышенное АД (САД > 180 мм рт. ст. и ДАД > 95 мм рт. ст.), злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков, тяжёлые сопутствующие заболевания с неблагоприятным краткосрочным прогнозом (например, злокачественные опухоли), невозможность проведения нагрузочных проб.

На протяжении всего исследования больным было предписано соблюдение гиполипидемической диеты. Подобранная ранее терапия по поводу основного заболевания не менялась в ходе исследования, кроме приёма короткодействующих нитратов.

Обследование пациентов обеих групп проводили дважды – перед включением в исследование и через 3 мес после лечения. Методами контроля служили общеклиническое обследование, заполнение пациентом опросника качества жизни, регистрация ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), общий и биохимический анализ крови. В биохимическом анализе определяли уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аспартатаминотрансаминазы (АСТ), аланинаминотрансаминазы (АЛТ), креатинкиназы (КК).

В сыворотке крови с помощью иммуноферментных методов определяли уровни С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), липопротеида ( $\alpha$ ) (Лп( $\alpha$ )), метаболита NO (оксида азота)  $NO_3^-$ .

ЭхоКГ была выполнена на ультразвуковом аппарате Isota Biomedical Carrier Plus. Методом ЭхоКГ оценивали ФВ ЛЖ (по Симпсону), конечный диастолический

размер ЛЖ (КДР ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), размер аорты (АО).

Исследование потокзависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии выполняли в режиме двухмерного сканирования фиксированием изменения в диаметре плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая реакция). Плечевая артерия сканировалась в продольном сечении на 5 см выше локтевого сгиба, изображение фиксировалось последовательно в покое, в течение реактивной гиперемии. Для каждого пациента исследователь рассчитывал потокзависимую вазодилатацию, характеризующую эндотелийзависимый ответ, равный отношению изменения диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое. Эти изменения представляются в процентном соотношении.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программ Excel и Medcalc с использованием критериев t Стьюдента и Вилкоксона, точного теста Фишера для качественных показателей.

## Результаты

Средний возраст больных основной группы составлял 58±7 лет. У всех больных выявлено наличие факторов риска: один фактор риска отмечен у 9 (30%) больных, два фактора риска – у 17 (57%), три – у 4 (13%). Отягощённый семейный анамнез по атеросклерозу был у 11 (37%) человек, 4 (13%) пациента курили, у 16 (53%) больных была артериальная гипертония; 10 (33%) больных ранее перенесли операцию коронарного шунтирования, 11 человек (37%) - процедуру эндоваскулярной реваскуляризации. По поводу основного заболевания все пациенты получали аспирин и статины, 24 (80%) - бета-блокаторы, 17 (57%) - ингибиторы АПФ, 8 (26%) – нитраты. Индекс массы тела составил в среднем 28,4±4,6 кг/м<sup>2</sup>.

Средний возраст больных контрольной группы – 55±6 лет. Один фактор риска выявлен у 7 (23%) больных, два – у 18 (60%), три – у 5 (17%). У 9 (30%) человек был отягощённый по атеросклерозу семейный анамнез, курили 6 (20%) человек, артериальная гипертония отмечена у 14 (47%) человек. Операция коро-

Таблица 1. Показатели АСТ, АЛТ и КК на фоне лечения милдронатом

Показатель	АСТ, ммоль/л	АЛТ, ммоль/л	КК, ммоль/л
Исходные данные	22.03±10.77	30.63±25.18	94.17±52.51
Через 3 мес терапии	23.59±8.74	28.21±16.49	92.31±33.19

нарного шунтирования выполнена 8 (27%) больным, эндоваскулярная реваскуляризация – 14 (47%). По поводу основного заболевания все больные получали аспирин и статины, 20 (67%) пациентов – бета-блокаторы, 19 (63%) – ингибиторы АПФ, 8 (27%) – нитраты. Индекс массы тела составил 27,8±4,1 кг/м<sup>2</sup>.

Все пациенты хорошо переносили милдронат, побочных явлений не наблюдалось. Не отмечено изменения уровней АСТ, АЛТ, КК (табл. 1).

По данным опросника отмечено уменьшение количества приступов стенокардии с 2.3±1.77 до 1.73±1.31 раз в сутки, соответственно уменьшилось и количество используемых доз короткодействующих нитратов (нитроглицерин, нитроминт-спрей, изокет-спрей) с 1.73±1.62 до 1±1.41 раз в сутки.

По данным ЭхоКГ, значимых изменений объёмов сердца и фракции выброса на фоне лечения милдронатом не обнаружено (табл. 2).

Не отмечено изменений липидного спектра у пациентов контрольной группы (табл. 3).

У пациентов основной группы в конце лечения милдронатом выявлено достоверное снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходными данными (см. рисунок). Достоверные изменения в содержании ХС, ХС ЛПВП и ТГ не обнаружены.

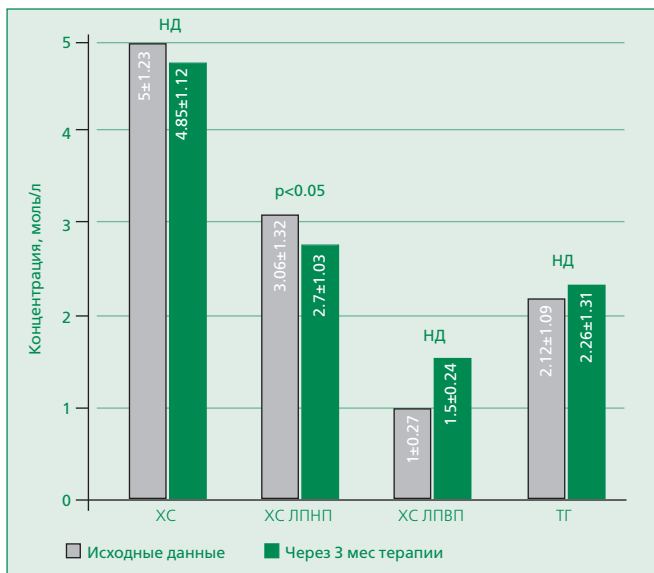
Анализ динамики факторов воспаления показал, что уровень СРБ и ИЛ-6 у больных группы сравнения достоверно не изменился: СРБ – исходно 1.6±1.9 мг/л, через 3 мес 1.7±1.6 мг/л (p>0.05), ИЛ-6 - исходно 3.5±2.6 пг/мл, через 3 мес 3.4±2.3 пг/мл (p>0.05). У больных, получавших милдронат, отмечено достоверное снижение уровня СРБ – с 1.5±1.8 до 1.0±1.1 мг/л (p<0.01) и отсутствие достоверного снижения уровня ИЛ-6 – исходно 3.7±2.3 до 3.4±1.8 пг/мл (p>0.05).

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ на фоне лечения милдронатом

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходные данные	через 3 мес	исходные данные	через 3 мес
АО, см	3.42±0.43	3.59±0.55	3.58±0.64	3.71±0.92
ЛП, см	3.65±0.50	3.69±0.48	3.59±0.67	3.56±0.82
КДР, см	5,62±0.56	5.61±0.60	5,53±0.46	5.48±0.82
КСР, см	3.63±0.61	3.60±0.67	3.52±0.76	3.46±0.87
ФВ ЛЖ, %	54.4±10.73	56.1±6.83	56.3±8.29	57.6±7.42

Таблица 3. Липидный спектр пациентов контрольной группы через 3 мес наблюдения

Период исследования	ХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Исходные данные	4.8±1.38	3.12±1.05	1.2±0.26	1.94±0.98
Через 3 мес	4.7±1.17	3.02±0.91	1.34±0.79	2.2±1.24



**Динамика липидного спектра у больных основной группы на фоне приема милдроната.**

В обеих группах не было достоверного изменения уровня ЛП(α): в основной группе 39±40 и 33.5±35.5 пг/мл (p>0.05), в группе сравнения 42.3±39.8 и 39.9±41.6 пг/мл (p>0.05) соответственно.

Нарушение функции эндотелия исходно выявлено у 9 (30%) больных основной группы и у 7 (23%) больных группы сравнения. В основной группе в среднем до лечения процент потокзависимой вазодилатации составил 5.01±1.74%. После терапии отмечено увеличение данного показателя, однако недостоверное – 5.31±2.38% (p>0.05). В группе сравнения ПЗВД составила 4.87±2.51 и 4.73±2.16% (p>0.05) соответственно.

На фоне терапии милдронатом отмечено достоверное повышение уровня NO<sub>3</sub> в сыворотке крови: исходно 33.5±10.0 мкмоль/л, на фоне терапии – 44.1±32.3 мкмоль/л (p<0.05). Уровень NO<sub>3</sub> в группе сравнения значимо не изменился – 38.7±11.2 и 36.9±24.7 мкмоль/л (p>0.05).

Таким образом, терапия милдронатом в дозе 1000 мг в сутки в течение 3 мес привела к снижению уровня ХС ЛПНП, СРБ и повышению уровня NO<sub>3</sub>.

**Обсуждение**

Использование корректоров метаболизма, к которым относится милдронат, в кардиологической практике началось около 15 лет назад [7,8]. Эти препараты «переключают» метаболизм кардиомиоцитов с ис-

пользования жирных кислот для образования АТФ на использование глюкозы. Хотя этот путь и не является наиболее энергетически выгодным, он позволяет нивелировать метаболические сдвиги в миокарде, вызванные недостатком кислорода. В первую очередь, это перегрузка митохондрий жирными кислотами и накопление таких продуктов нарушенного метаболизма, как ацилкарнитин и ацил-коэнзим А [11,12].

Процесс бета-окисления жирных кислот требует использования большого количества кислорода. В результате накапливается избыточное количество протонов и лактата [10]. Свободные жирные кислоты, перегружая митохондрию, блокируют окисление глюкозы в случае реперфузии ишемизированного миокарда [13], а интенсивное окисление жирных кислот в миокарде в постшемический период снижает функциональные возможности сердца [11].

К естественным механизмам защиты кардиомиоцитов при ИБС также можно отнести переход на использование глюкозы. Такое изменение метаболизма происходит в гибернирующем миокарде [14].

Полученные в ходе исследования данные о снижении количества приступов стенокардии и уменьшении использования короткодействующих нитратов на фоне приема милдроната соответствуют результатам наших предыдущих работ, где было также выявлено влияние терапии милдронатом на перфузию миокарда ЛЖ и на параметры центральной гемодинамики [15–17]. Было показано, что применение милдроната в дозе 1000 мг в сутки в течение 6 нед ведёт к положительному изменению клинической картины у больных ИБС (стабильной стенокардией напряжения) за счет уменьшения частоты ангинозных приступов и, соответственно, количества используемых короткодействующих нитратов. Также улучшается такой объективный показатель, как толерантность к физической нагрузке, по данным велоэргометрии. Кроме того, по данным радионуклидной перфузионной скintiграфии, уменьшается глубина дефектов перфузии миокарда ЛЖ и стрессиндуцируемая ишемия [16]. Использование милдроната у больных ИБС (постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения), по данным равновесной радионуклидной вентрикулографии, ведёт к увеличению ФВ ЛЖ и положительному изменению временных параметров систолы и диастолы ЛЖ - пиковой скорости заполнения ЛЖ, пиковой скорости изгнания и к снижению времени пикового наполнения. Нами была подтверждена возможность использования метаболи-



ческих корректоров для терапии больных ИБС и/или недостаточностью кровообращения на фоне стандартной терапии [17].

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что милдронат оказывает и другие эффекты. Уменьшение количества ХС ЛПНП можно объяснить нормализацией функции мембраны кардиомиоцитов, что обуславливает лучшее связывание ЛПНП с рецепторами апоВ100. Не совсем понятен механизм снижения уровня СРБ. Известно, что у больных атеросклерозом происходят определенные клеточные и гуморальные сдвиги. Увеличивается активность цитокинов, белков острой фазы, ростовых факторов, молекул адгезии. Установлено, что основным фактором, инициирующим синтез С-реактивного белка гепатоцитами, являются цитокины, прежде всего интерлейкин 6 (ИЛ-6) [18]. Поскольку СРБ, интерлейкины и молекулы адгезии являются маркерами воспаления, связанными с прогрессированием атеросклероза, то снижение их уровня может расцениваться как положительный эффект. Возможно, милдронат способствует ослаблению экспрессии семейства интерлейкинов 1 (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), обладающих провоспалительной направленностью действия [19].

Увеличение уровня NO<sub>3</sub> объясняется тем, что милдронат является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, из которого синтезируется карнитин. Терапия милдронатом приводит к увеличению уровня гамма-бутиробетаина, что индуцирует синтез NO. NO очень быстро распадается на метаболиты, из которых наиболее доступным биохимическим маркером для исследования состояния функции эндотелия является именно NO<sub>3</sub>. Следует заметить, что при этом наблюдавшееся в нашем исследовании незначительное улучшение функции эндотелия (увеличение ПЗВД) носило недостоверный характер. Возможно, это объясняется тем, что включенные в исследование больные уже принимали ингибиторы АПФ и статины, которые, как известно, положительно влияют на эндотелиальную функцию [20, 21], а также необходимостью более длительной терапии.

Положительное влияние корректоров метаболизма на липидный спектр было показано в ряде работ [22, 23]. У больных ИБС препараты этой группы оказывали нормализующее влияние на соотношение про- и антиатерогенных фракций липидов крови [24].

## Заключение

Таким образом, настоящая работа продемонстрировала, что использование корректора метаболизма милдроната приводит не только к антиангинальному и антиишемическому эффекту, но и изменяет липидный спектр, снижая уровень ХС ЛПНП и С-реактивного белка, важного фактора воспаления у больных ИБС, и повышает содержание NO<sub>3</sub>, регулирующего эндотелиальную функцию. Следовательно, добавление мил-

дроната к стандартной терапии у пациентов с ИБС может способствовать достижению целевых уровней липидов на фоне приема статинов в более высоком проценте случаев. Снижение уровня СРБ, раннего маркера воспалительных процессов, позволяет надеяться, что корректоры метаболизма участвуют и в процессе стабилизации атеросклеротической бляшки, внося свой вклад в предупреждение развития острых коронарных событий.

## Литература

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2004.
2. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A-thiolase. *Circ Res* 2000;86:580–8.
3. Bricaud H, Brottier L, Barat JL et al. Cardioprotective effect of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(Suppl 4):861–5.
4. Hansen PR. Myocardial reperfusion injury: experimental evidence and clinical relevance. *Eur Heart J* 1995;16:734–40.
5. Lopaschuk GD. Fatty acid and glucose metabolism: a target for intervention. In: Harse DJ, ed. *Metabolic approaches to ischaemic heart disease and its management*. London: Science Press, 1998; P. 44–57.
6. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial *JAMA*. 2004;291:309–16.
7. Гуревич М.В., Гуревич К.Г. Применение метаболических препаратов триметазидина и милдроната при ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и их сочетании. *Фарматека* 2002;(4):24–7.
8. Тепляков А.Т., Санкевич Т.В., Степачева Т.А., Мамчур С.Е. Миокардиальная цитопротекция ингибитором  $\beta$ -окисления жирных кислот милдронатом в виде монотерапии и в сочетании с  $\beta$ -адреноблокатором атенололом у больных постинфарктной дисфункцией левого желудочка. *Кардиология* 2003;43:15–8.
9. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res* 1996;79:940–8.
10. Altarejos JY, Taniguchi M, Clanachan AS, et al. Myocardial ischemia differentially regulates LKB1 and an alternate 5'-AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2005;280:183–90.
11. Lopaschuk GD, Wambolt R, Barr L. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J Pharmacol Exp Therap*. 1993;264:135–44.
12. Lopaschuk GD, Stanley WC. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. *Circulation*. 1997;95:313–5.
13. Lopaschuk G, Belke D, Gamble J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:263–76.
14. Dorbala Sh, Di Carli MF. Metabolic imaging of myocardial stunning. *Circulation*, 1992;86(6):1671–91.
15. Наумов В.Г., Сергиенко И.В., Малахов В.В. Влияние курсовой терапии милдронатом на ишемию миокарда у больных ишемической болезнью сердца. VI Российская конференция «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», М., 2005: 148.
16. Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения. *Атмосфера. Кардиология* 2005;2:43–5.
17. Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Габрусенко С.А., и др. Влияние терапии корректорами метаболизма на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения. *РФК* 2007: в печати.
18. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767–72.
19. Wahre T, Yundestat A, Smith C, et al. Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 2004;109: 1966–72.
20. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332:481–7.
21. Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, et al. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease (cholesterol-independent effect of pravastatin). *Am J Cardiol* 2001;88:1291–4.
22. Корягина Н.А., Василец Л.М., Туев А.В. Возможности милдроната в комплексной антиаритмической терапии желудочковой экстрасистолии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», М., 2007: 122–123.
23. Зорькина А.В., Александровский А.А., Бин Хатабин Х.А.А. Влияние милдроната и мексидола на некоторые показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца. Там же.
24. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Фролов А.А. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология. *Лечащий врач* 2003;(4):23–8.