

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ТЕРАПИИ

**МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА. ПРИМЕНЕНИЕ  
ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО  
2017

УДК 616.127–008.9+616.12-005.4-085.275.4(075.9)

ББК 54.101я73

П 77

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования  
Протокол № 3 от 09.03. 2017.

**Авторы:**

профессор кафедры терапии д.м.н. *Пристром М.С.*  
заведующая кафедрой терапии доцент к.м.н. *Штонда М.В.*  
доцент кафедры терапии к.м.н. *Семененков И.И.*

**Рецензенты:**

кафедра клинической фармакологии БГМУ;

заместитель директора РНПЦ «Кардиология», доктор медицинских наук,  
профессор Булгак А.Г.

**Пристром М.С.**

П 77

Метаболизм миокарда. Применение цитопротекторов в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца: уч.-метод. пособие. /М.С. Пристром, М.В. Штонда, И.И. Семененков. – Минск, БелМАПО, 2017. – 33 с.

ISBN 978-985-584-123-5

В учебно-методическом пособии представлены современные сведения, касающиеся применения цитопротекторов в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Рассмотрена классификация цитопротекторов по механизму действия, применение цитопротекторов в кардиологии.

Пособие предназначено для врачей-терапевтов, врачей общей практики и других врачей терапевтического профиля.

УДК 616.127–008.9+616.12-005.4-085.275.4(075.9)

ББК 54.101я73

**ISBN 978-985-584-123-5**

© Пристром М.С., Штонда М.В.,  
Семененков И.И., 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ИСТОЧНИКИ И МЕСТО ОБРАЗОВАНИЯ ЭНЕРГИИ В МИОКАРДЕ .....	6
Классификация жирных кислот и их роль в организме.	
Метаболизм свободных жирных кислот в кардиомиоцитах.....	7
Классификация углеводов. Метаболизм глюкозы в миокарде.....	10
ИШЕМИЯ МИОКАРДА.....	12
ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА .....	16
КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭФФЕКТЫ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ МИОКАРДА.....	17
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ.....	18
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ.....	29
ЛИТЕРАТУРА.....	30

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из главных причин заболеваемости, утраты трудоспособности и смертности в экономически развитых странах. По данным ВОЗ ежегодно в мире умирает 17,5 млн. человек: ИБС-49,3%, цереброваскулярные заболевания-35,3%, в основном инсульты – (84,6%). Несмотря на достижения в области консервативного лечения, внедрение в клиническую практику многочисленных групп лекарственных средств, а также коронарного вмешательства, успехи терапии остаются недостаточными. Одной из главных причин этого может быть отсутствие достаточно эффективной стратегии кардиопротекции при ИБС, направленной на предупреждение «митохондриального ремоделирования» структурных и функциональных изменений в митохондриях, а также развитие и прогрессирование вторичной «дисфункции митохондрий». В связи с этим актуальным является применение препаратов, способных благоприятно влиять на метаболизм миокарда. Метаболизм – это сложная система химических реакций, направленных на энергетическое обеспечение инотропной функции сердца.

В основе ишемии миокарда лежит несоответствие между доставкой и потребностью в кислороде. В свою очередь, доставка кислорода определяется состоянием коронарного кровотока, кислородной емкостью крови и резистентностью коронарного микроваскулярного русла. Потребность зависит от частоты сердечных сокращений, сократимости левого желудочка и систолического напряжения стенки желудочка. Ишемия миокарда ассоциируется с двумя нарушениями метаболизма: снижением продукции АТФ и активацией процессов свободнорадикального окисления, которые способствуют угнетению функциональной активности кардиомиоцитов. В последнее время в развитии ишемии существенное значение придается и нарушению энергетического метаболизма в кардиомиоцитах вследствие дисбаланса между окислением глюкозы и свободных жирных кислот. Такой дисбаланс может приводить к сокращению выработки АТФ, развитию ацидоза, перегрузке клеток кальцием, активации мембранных фосфолипаз и перекисного окисления липидов, повышению проницаемости мембран митохондрий и клеток, снижению сократимости миокарда.

Увеличенное образование перекисных соединений при гипоксии усиливает разрушение митохондриальной мембраны, активирует процессы гиперкоагуляции, ускоряет распад эндотелиального оксида азота (с образованием токсичного пероксинитрита). Такой процесс может стимулировать дисфункцию сосудистого эндотелия, ангиоспазм, повышает аритмическую активность миокарда, ведет к повреждению кардиомиоцитов и снижению терапевтической эффективности антиангинальных средств.

Появление «метаболического ремоделирования» в миокарде при ишемии, диктует необходимость обязательного использования лекарственных средств, модифицирующих процессы образования АТФ в кардиомиоцитах. Это позволяет более эффективно лечить пациентов с ИБС.

## ИСТОЧНИКИ И МЕСТО ОБРАЗОВАНИЯ ЭНЕРГИИ В МИОКАРДЕ

Основным источником энергии, обеспечивающим механическую деятельность миокарда, является аденозинтрифосфат (АТФ). Принято считать, что в сутки в сердце образуется и используется около 30 кг АТФ.

В АТФ аккумулируется 40-50% энергии, освобождающейся в ходе окислительных процессов, остальная энергия рассеивается в виде тепла. Система АТФ ↔ АДФ действует как переносчик химической энергии, поскольку в ходе сопряженных реакций, протекающих с потреблением энергии, образовавшаяся АТФ может отщеплять концевую фосфатную группу и вновь превращаться в АДФ.

Из общего количества АТФ для непосредственного использования ее в сокращении миокардиоцитов доступна лишь небольшая часть, которая локализована в миофибриллах и около мембран (локальные пулы АТФ). Связи между различными пулами АТФ осуществляется через креатинфосфат. Активность миозин-АТФ-азы определяет скорость образования и распада генерирующих мостиков между актином и миозином, а следовательно, силу и скорость сокращения миокарда.

Энергетические процессы в кардиомиоцитах протекают в митохондриях, которые занимают около 30-40% объема кардиальной клетки. В ткани проводящей системы сердца, более адаптированной по сравнению с сократительными клетками к анаэробному метаболизму, митохондрии занимают примерно 10% объема.

Известно, что митохондрии – энергетические, силовые станции клетки, в которых образуется энергия, необходимая для выполнения всех других функций клетки, в том числе для осуществления сократительной функции кардиомиоцитов.

На внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий в виде отдельных групп, или функциональных единиц, располагаются так называемые дыхательные ансамбли. В каждой митохондрии кардиомиоцитов содержится около 20 000 дыхательных ансамблей. В них осуществляется цикл Кребса, образование АТФ. Митохондрии в кардиомиоцитах располагаются в непосредственной близости от миофибрилл. Благодаря этому, чтобы достичь сократительных элементов миофибрилл молекулы АТФ диффундируют на очень короткое расстояние.

При старении уменьшается количество митохондрий, нарушается процесс образования энергии, нарастает анаэробный путь и, наоборот, уменьшается аэробный, снижается способность окисления жирных кислот, увеличивается содержание молочной кислоты и уменьшается – пировиноградной, снижается содержание креатинфосфата и в меньшей степени АТФ.

Первичным энергетическим субстратом в мышце сердца служат жирные кислоты, глюкоза, лактат (молочная кислота), кетоновые тела и, в меньшей степени, аминокислоты.

Эти вещества поступают в кардиомиоциты из плазмы крови. В норме основное количество энергии, около 70%, образуется при окислении жирных кислот, остальные 30% - главным образом за счет окисления глюкозы. Удельный вес глюкозы в энергообеспечении кардиомиоцитов повышается в случае увеличения ее концентрации в крови в присутствии инсулина, при увеличенном содержании катехоламинов, а также в условиях гипоксии и уменьшения содержания в крови жирных кислот.

### **Классификация жирных кислот и их роль в организме. Метаболизм свободных жирных кислот в кардиомиоцитах**

Жирные кислоты классифицируют следующим образом:

- Насыщенные жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая)
- Ненасыщенные жирные кислоты:
  - ✓ Мононенасыщенные (олеиновая)
  - ✓ Полиненасыщенные жирные кислоты:
    - Омега-9 (олеиновая)
    - Омега-6 (линолевая, гамма-линоленовая, арахидоновая)
    - Омега-3 (альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая (ЭПК), докозагексаеновая (ДГК)).

Жирные кислоты синтезируются в организме из продуктов распада углеводов и поступают с пищей.

Омега-3 жирные кислоты (ЭПК и ДГК) синтезируются в водорослях и поступают в организм с морской рыбой: лосось, скумбрия, сельдь. Альфа-линоленовая кислота содержится в льняном и соевом маслах.

Насыщенные жирные кислоты и омега-9 олеиновая кислота, окисляясь в митохондриях, поставляют клеткам АТФ.

Полиненасыщенные жирные кислоты выполняют две функции – структурную и регуляторную, формируют мембраны клеток, используются в качестве предшественников эйкозаноидов и лейкотриенов.

Омега-3 жирные кислоты улучшают эндотелиальную функцию, обладают противовоспалительным действием, уменьшают образование свободных радикалов и перекисное окисление липидов, уменьшают тромбообразование, повышают уровень ЛПВП, снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Потребление омега-3 ПНЖК уменьшает развитие атеросклероза.

Известно, что жирные кислоты являются основным источником энергии в здоровом сердце человека. СЖК поступают в плазму крови в результате липолиза триацилглицеридов и под влиянием различных стимулов, таких как норадреналин, адренкортикотропный гормон и др. Инсулин, напротив, снижает концентрацию СЖК в плазме крови.

В цитоплазму КМЦ жирные кислоты поступают без затрат энергии, по градиенту концентрации. В цитоплазме жирные кислоты под влиянием ацилтиокиназы превращаются в ацилкоэнзим А, который поступает в матрикс митохондрий при помощи так называемого карнитинового челнока. В матриксе митохондрий происходит перенос ацильных групп с ацилкарнитина на коэнзим А. В результате образовавшийся ацилкоэнзим А подвергается в дальнейшем  $\beta$ -окислению.

При окислении жирных кислот 2 атома углерода отщепляются от карбоксильного конца молекулы ацилкоэнзима А. Образующиеся двууглеродные фрагменты представляют собой ацетилкоэнзим А. Итогом всех реакций, происходящих при  $\beta$ -окислении, является неоднократное расщепление исходного ацилкоэнзима А с образованием ацетилкоэнзима А. Последний поступает в цикл Кребса.

При избыточном употреблении богатой жирами пищи происходит увеличение концентрации жирных кислот в крови, увеличивается их доступность для КМЦ, образуется большое количество ацилкоэнзима А, вследствие чего возрастает интенсивность бета-окисления. Активность пируватдегидрогеназы уменьшается, что приводит к торможению окисления глюкозы и усилению использования в качестве энергетического субстрата жирных кислот. Образующийся в цикле Кребса цитрат ингибирует фосфофруктокиназу, являющуюся ключевым ферментом гликолиза, приводя к еще большему снижению метаболизма глюкозы и лактата.

В обычных условиях окисление жирных кислот не может полностью подавить окисление глюкозы, так как в цитоплазме КМЦ из ацетилкоэнзима А, образуется малонилкоэнзим А, который ингибирует карнитинпальмитоилтрансферазу-1, превращая попадание жирных кислот в матрикс митохондрий и последующее полное прекращение окисления пирувата.

Из общего числа липидов из плазмы крови в кардиомиоциты путем пассивной диффузии через клеточную мембрану проникают только свободные жирные кислоты. Липопротеиды и триглицериды также могут использоваться миокардом как энергетический материал, но только после их расщепления под влиянием липопротеидлипазы и липазы эндотелия капилляров до свободных жирных кислот. В клетках свободные жирные кислоты активируются с использованием АТФ и образованием ацетил-коэнзима-А (ацетил-КоА). Ацетил-КоА окисляется в цикле трикарбоновых кислот до углекислоты и воды. Кстати, ацетил-КоА служит основным источником эндогенного синтеза холестерина.

Скорость аэробного окисления свободных жирных кислот и углеводов тесно связана с количеством потребляемого кислорода. Объем потребляемого кислорода, в свою очередь, связан прямой линейной зависимостью с количеством работы, выполняемой сердцем. Энергия, образующаяся при окислении свободных жирных кислот и глюкозы, используется для синтеза АТФ и креатинфосфата.

Большое значение в деятельности всех клеточных структур, в том числе миокарда, имеют электролиты и микроэлементы. Особенно велико значение калия, магния, кальция. Магний, например, участвует в деятельности около 300 ферментов, в частности креатинкиназы, аденилатциклазы, фосфофруктокиназы, К-Na-АТФ-азы, Са-АТФ-азы и др. Магний имеет большое значение в реакциях окислительного фосфорилирования, синтезе белка, обмене нуклеиновых кислот и липидов, а также в образовании богатых энергией фосфатов. Особая роль принадлежит магнию в трансмембранном транспорте. Дефицит ионов магния приводит к дестабилизации клеточных мембран. Недостаточное содержание калия и магния способствует появлению сердечных аритмий. Большое значение имеет магний как физиологический антагонист кальция.

### **Классификация углеводов. Метаболизм глюкозы в миокарде**

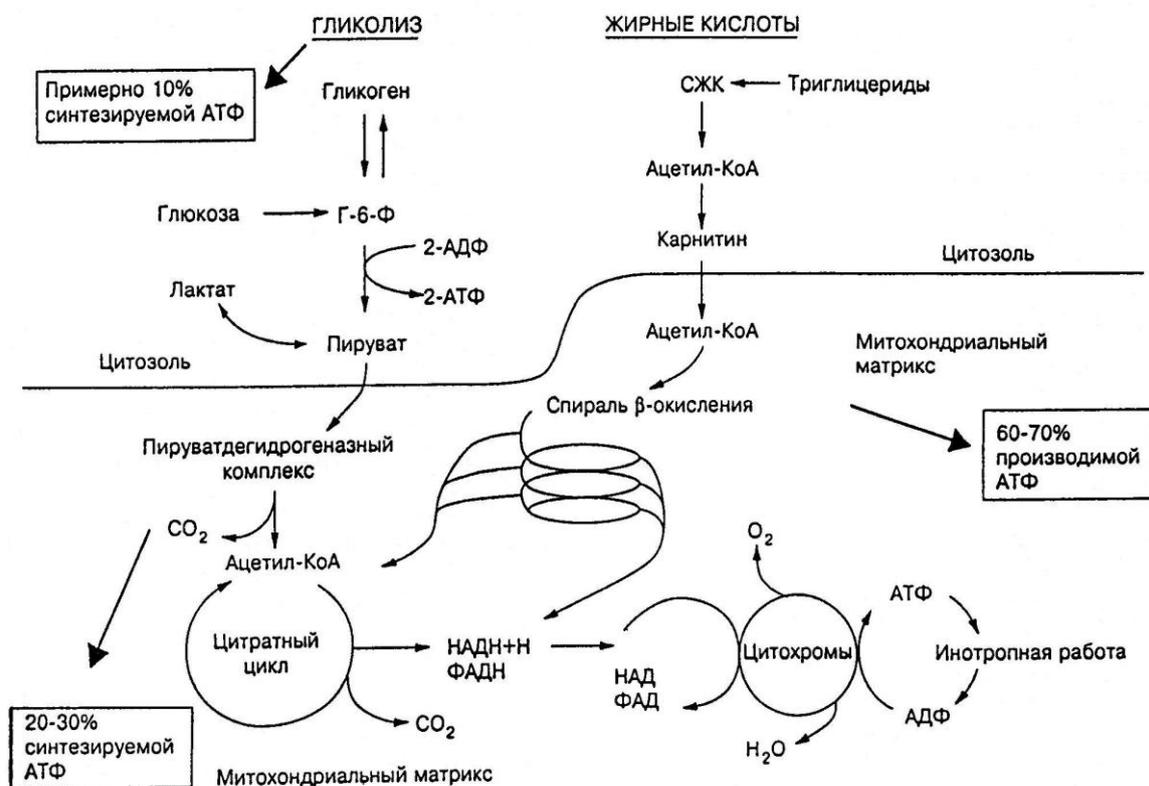
- Моносахариды (глюкоза, глицероза, фруктоза, рибоза, эритроза);
- Дисахариды (сахароза, мальтоза, лактоза). При распаде образуются две молекулы моносахаридов;
- Олигосахариды (мальтотриоза). При распаде образуется 3-6 молекул моносахаридов;
- Полисахариды (крахмал, декстраны). При распаде образуется более 6 молекул моносахаридов.

После всасывания глюкозы в кровь важную роль в процессах, приводящих к поступлению глюкозы в КМЦ, играют белки-переносчики глюкозы. Они необходимы, так как глюкоза является гидрофильной молекулой, а цитоплазматическая мембрана, как известно, гидрофобна. Существует 5 белков-переносчиков глюкозы (GLUT). Каждый белок-переносчик состоит из двух форм: первая обеспечивает связывание глюкозы на внеклеточной стороне мембраны, а вторая – на внутриклеточной. Скорость поглощения глюкозы КМЦ из внеклеточного пространства ограничивается скоростью транспорта глюкозы через клеточную мембрану. Поступление глюкозы из крови в цитоплазму КМЦ носит характер облегченной диффузии и регулируется инсулином.

Метаболизм глюкозы в КМЦ проходит поэтапно. Во время первого этапа глюкоза в цитоплазме клетки подвергается гликолизу (фосфотриозный путь, или шунт Эмбдена-Мейерхофа) с образованием на выходе 2 молекул пировиноградной кислоты и 2 молекул аденозинтрифосфатной кислоты (АТФ). Однако гликолиз состоит из двух фаз. В первой фазе глюкоза фосфорилируется и делится на 2 молекулы глицеральдегид-3 фосфата; на этот процесс затрачивается 2 молекулы АТФ. Во второй фазе глицеральдегид-3 фосфат подвергается зависимому от никотинамидадениндинуклеотида (НАД) окислению, при котором на определенных этапах превращения глицерофосфата в пируват промежуточные вещества, образующиеся при этих реакциях, отдают свои макроэргические фосфатные группы аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) для образования 4 молекул АТФ. Таким образом, чистый выход энергии в процессе гликолиза составляет 2 молекулы АТФ. Для этого процесса не требуется присутствие кислорода. В дальнейшем, если в клетке недостаточно кислорода, то пировиноградная кислота, образовавшаяся на предыдущем этапе, превращается в лактат, а в том случае, если кислородного голодания нет, то

пируват поступает в митохондрии, где и происходит второй этап метаболизма глюкозы. Во время этого этапа уват, благодаря специальному переносчику, по механизму симпорта проникает в митохондрии. Внутри митохондрий происходит окислительное декарбоксилирование пирувата с образованием углекислого газа и одновременным дегидрированием. Образовавшийся ацетилкоэнзим А в дальнейшем поступает в цикл Кребса.

Независимо от энергетического субстрата в заключительной стадии распада образуется ацетил-коэнзим А, который вступает в цикл трикарбоновых кислот или цикл Кребса в митохондриях, что в конечном итоге приводит к превращению химической энергии в механическую – контрактильную работу сердца.



Примечание: АцетилКоА – ацетилкоэнзим А,  
 Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат

Рисунок 1. – Метаболизм глюкозы и жирных кислот в кардиомиоцитах

## ИШЕМИЯ МИОКАРДА

При ишемии миокарда происходит активация анаэробного гликолиза и увеличивается захват кардиомиоцитами глюкозы из крови и ее образование при расщеплении гликогена. В результате этого из пирувата синтезируются молочная кислота и 2 молекулы АТФ. В то время как при окислении 1 молекулы глюкозы при достатке кислорода образуется 36-38 молекул АТФ.

Следовательно, при умеренно выраженной ишемии в кардиомиоцитах продолжает доминировать более кислородоемкий путь энергообразования. При использовании жирных кислот в качестве источника образования АТФ требуется более высокое потребление кислорода, а это невыгодно в условиях ишемии, хотя эффективность энергообеспечения миокарда на 30% больше, чем при использовании глюкозы.

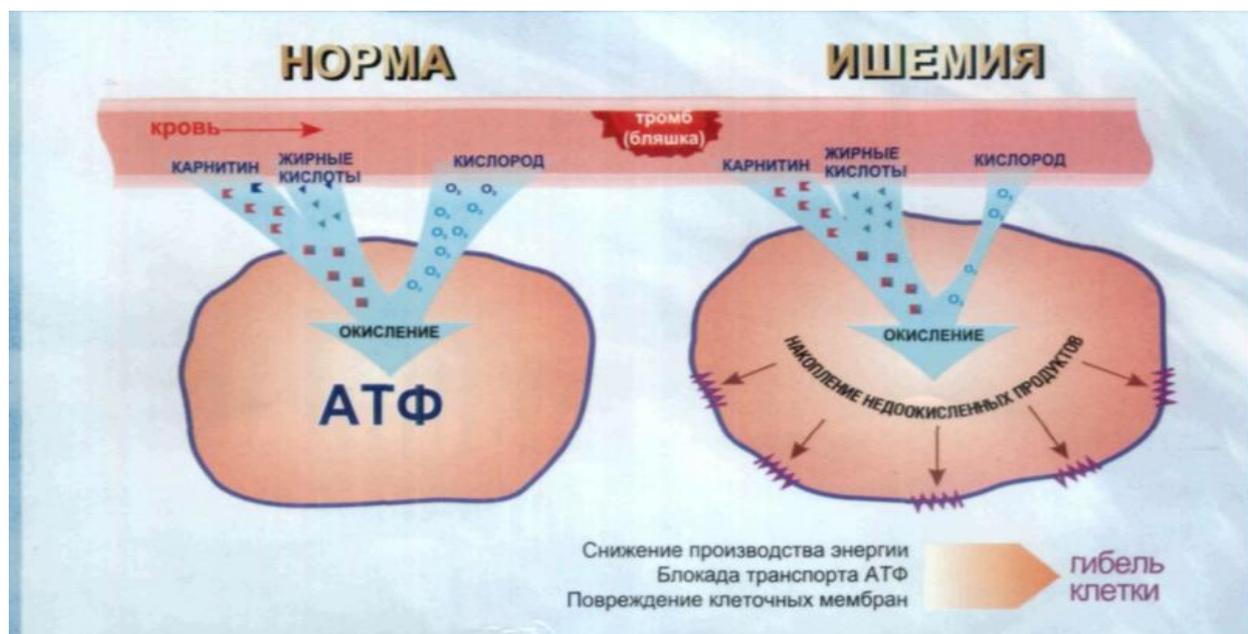


Рисунок 2. – Окисление жирных кислот в норме и при ишемии

В условиях нормального снабжения миокарда кислородом источником образования АТФ являются жирные кислоты. Так, при окислении одной молекулы пальмитиновой жирной кислоты образуется 120 молекул АТФ.

В условиях ишемии предпочтительным является окисление глюкозы, так как этот путь образования АТФ позволяет расходовать кислород более экономно, т.е. «кислородная стоимость» молекулы АТФ, полученной при утилизации глюкозы меньше, чем при окислении жирных кислот.

При частичном или полном прекращении доступа кислорода в миокардиоциты, уменьшается или совершенно прекращается окисление свободных жирных кислот, и активизируется анаэробный гликолиз с образованием молочной кислоты. Однако этот процесс не обеспечивает достаточное количество энергии, необходимое для сокращения сердца.

На начальной, обратимой стадии ишемического повреждения миокардиоцитов быстрое уменьшение их сократимости в связи с дефицитом энергии происходит параллельно со значительным уменьшением креатинфосфата и менее значительным снижением АТФ. Накопление в клетках и крови молочной (лактатацидемия), пировиноградной кислот приводит к сдвигам КЩС в кислую сторону, что служит важным дополнительным фактором, усугубляющим метаболические нарушения на фоне ишемии миокарда. В последующем в миокардиоцитах постепенно уменьшается содержание АТФ, затем происходит расщепление адениловых нуклеотидов до инозина и гипоксантина.

Повреждения начинают принимать необратимый характер, что, в первую очередь, связано с деструктивными изменениями в сарколеммной мембране. В связи с увеличением ее проницаемости нарушается ионный баланс в клетках, происходит их перегрузка кальцием. На этой необратимой стадии происходит набухание, а затем разрушение митохондрий. Нарушение сарколеммной мембраны сопровождается выбросом в кровь компонентов поврежденной цитоплазмы, в том числе цитоплазматических ферментов. На этом основана ферментативная диагностика инфаркта миокарда. Полный распад адениловых нуклеотидов в миофибриллах и перенасыщение их кальцием приводит вначале к развитию контрактуры, а затем и к полному разрушению миофибрилл.

Длительная безостановочная деятельность миокарда, всех его структур, кроме энергетических процессов, требует постоянной деятельности генетического аппарата миокардиоцитов, благодаря которому на основе ДНК происходит синтез белковых структур из аминокислот и непрерывное обновление, а при необходимости и гипертрофия клеточных структур.

Интенсивность всех упомянутых процессов, обуславливающих сокращение миокарда, зависит от выполняемой физической работы и может быстро изменяться в значительных пределах. В норме все системы сердца (сократительная, кровообращение, энергетические процессы, проводящая система и т.д.) регулируются нейроэндокринной системой и работают

сопряженно, абсолютно синхронно. Если же нарушается их регуляция или происходит «полом» в каком-то одном звене этой сложнейшей системы, неизбежно нарушается деятельность других звеньев и работа сердца в целом.

В условиях ишемии нарушаются все процессы, связанные с потреблением кислорода:  $\beta$ -окисление, окислительное декарбоксилирование и фосфорилирование. Нарушается регуляция активности ключевых ферментов метаболизма углеводов и СЖК, контролирующих транспорт и скорости окисления энергетических субстратов в митохондриях. Тем самым изменяется вклад энергетических источников в образование АТФ. Снижается активность обоих путей метаболизма: анаэробный гликолиз становится основным источником АТФ, а аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к  $\beta$ -окислению СЖК. В свою очередь компенсаторно активируется гликолиз, что ведет к избыточному образованию пирувата и смещению равновесия лактат-пируват в сторону лактата. В цитоплазме растет концентрация СЖК, которые еще больше затрудняют работу пируватдегидрогеназного комплекса и усугубляют разобщение гликолиза и окисления глюкозы, а также оказывают повреждающее действие на мембраны КМЦ. Снижение синтеза АТФ ведет к нарушению зависимых от АТФ процессов, в результате чего увеличивается внутриклеточная концентрация кальция (нарушение диастолической функции, активация мембранных фосфолипаз и перекисного окисления липидов, повышение проницаемости мембран митохондрий и клеток), снижается сократимость миокарда.

Понимание сущности «метаболического ремоделирования» в миокарде, возникающего при ишемии, определяет необходимость обязательного использования препаратов, которые модифицируют процессы образования АТФ в КМЦ. Это обеспечивает эффективное лечение пациентов с ИБС независимо от механизма, способствующего его возникновению.

Цитопротекторы миокарда - это препараты различных классов, действие которых не связано с гемодинамическими эффектами, а обусловлено оптимизацией процессов образования и расходования энергии, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой. Это способствует выживаемости кардиомиоцитов в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда» и дисфункции митохондрий.



Рисунок 3. – Метаболические изменения при ишемии миокарда

Особенно остро митохондриальная дисфункция прослеживается в ишемизированном миокарде, 25-30% всей массы которого составляют именно митохондрии, расположенные между миофибриллами или в непосредственной близости от них.

Чрезвычайно чувствительные к гипоксии, длительно персистирующей у больных ишемической болезнью сердца, митохондрии реагируют на дефицит кислорода замедлением процессов окислительного фосфорилирования, что в конечном итоге приводит к нарушению клеточного дыхания и уменьшению синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), в клинике заболевания это выражается симптомами стенокардии.

Таким образом, основной целью метаболической терапии является «переключение» энергообразования кардиомиоцитов с окисления жирных кислот на окисление глюкозы.

## **ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

Традиционная медикаментозная терапия ИБС направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки посредством вазодилатации. Метаболическая терапия нацелена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. По определению, метаболические препараты (в чистом виде) не влияют на показатели гемодинамики, основной мишенью является кардиомиоцит.

Препараты, существенно не влияющие на гемодинамические параметры, но способные «переключать» метаболизм миокарда с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, получили название антиангинальных средств с метаболическим механизмом действия или цитопротекторов миокарда.

### ***Основные задачи при лечении стенокардии:***

- снизить вероятность образования новых атеросклеротических бляшек;
- снизить риск возникновения осложнений, связанных с атеротромбозом;
- снизить риск летального исхода и увеличить продолжительность жизни с помощью мероприятий, способствующих уменьшению ишемии миокарда;
- улучшить качество жизни.

***Современная оптимальная медикаментозная терапия при стабильной ИБС включает следующие группы лекарственных средств:***

- статины;
- ацетилсалициловая кислота;
- ингибиторы АПФ при наличии АГ, СД, ХСН;
- нитраты;
- $\beta$ -адреноблокаторы;
- ивабрадин;
- метаболические препараты;
- агрессивный контроль ФР (ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л.)

**Подходы к оптимизации энергетического метаболизма миокарда  
в условиях ишемии**

<i>Фармакологический подход</i>	<i>Механизм действия</i>
<b>Увеличение снабжения сердца глюкозой</b> Глюкозо-инсулино-калиевая смесь	Увеличение потребления и синтеза гликогена
<b>Уменьшение потребления сердцем СЖК</b> Глюкозо-инсулино-калиевая смесь Никотиновая кислота	Подавление высвобождения СЖК адипоцитами  Подавление высвобождения СЖК и образования в печени липопротеидов очень низкой плотности
$\beta$ -блокаторы	Подавление высвобождения СЖК адипоцитами
<b>Симуляция окисления глюкозы</b> Дихлорацетат L-карнитин	Увеличение активности ПДК Снижение уровня ацетил-коэнзима А
<b>Уменьшение окисления СЖК:</b> Триметазидин Ранолазин Этомоксир Оксфенисин	Подавление $\beta$ -окисления СЖК Подавление $\beta$ -окисления СЖК Подавление КПК Подавление КПК

**КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭФФЕКТЫ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ  
МИОКАРДА**

***Классификация цитопротекторов миокарда по механизму действия:***

- регуляторы поступления субстратов в КМЦ (глюкозо-калий-инсулиновая смесь);
- ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы (пергексиллин; этомоксир; оксфеницин; аминокарнитин);

- ингибиторы  $\beta$ -окисления жирных кислот (триметазидин; ранолазин);
- стимуляторы пируват-дегидрогеназы (дихлорацетат; левокарнитин);
- препараты с прочими механизмами действия (кокарбоксилаза; инозин; фосфокреатин; мельдоний или милдронат).

### ***Эффекты цитопротекторов:***

- повышение устойчивости миокарда к гипоксии;
- увеличение способности ишемизированных тканей переносить ишемию;
- сохранение в условиях ишемии жизнеспособности кардиомиоцитов;
- восстановление функциональной активности кардиомиоцитов при реоксигенации;
- оптимизация синтеза АТФ за счет снижения потребности клетки в кислороде;
- запуск кислородсберегающих механизмов энергообразования;
- стимуляция анаэробных участков в цепи метаболического синтеза АТФ;
- снижение интенсивности свободнорадикальных процессов и сокращение числа свободных радикалов кислорода, образующихся при ишемии.

## **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ**

### ***Триметазидин***

Триметазидин (предуктал) – «золотой стандарт» среди цитопротекторов. Он угнетает  $\beta$ -окисление жирных кислот за счет ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы, что стимулирует менее кислородозатратное окисление глюкозы. Оказывает мембраностабилизирующее действие.

Механизм действия триметазидина представлен на рисунках 4 и 5.

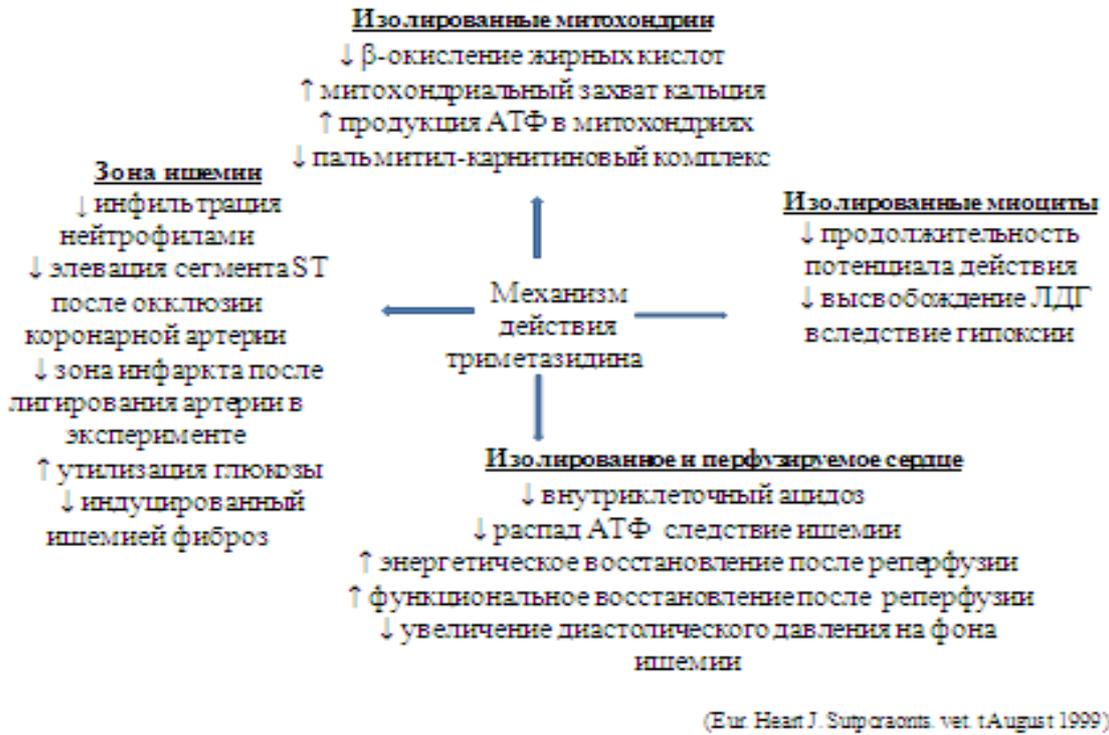


Рисунок 4. – Механизм действия триметазида

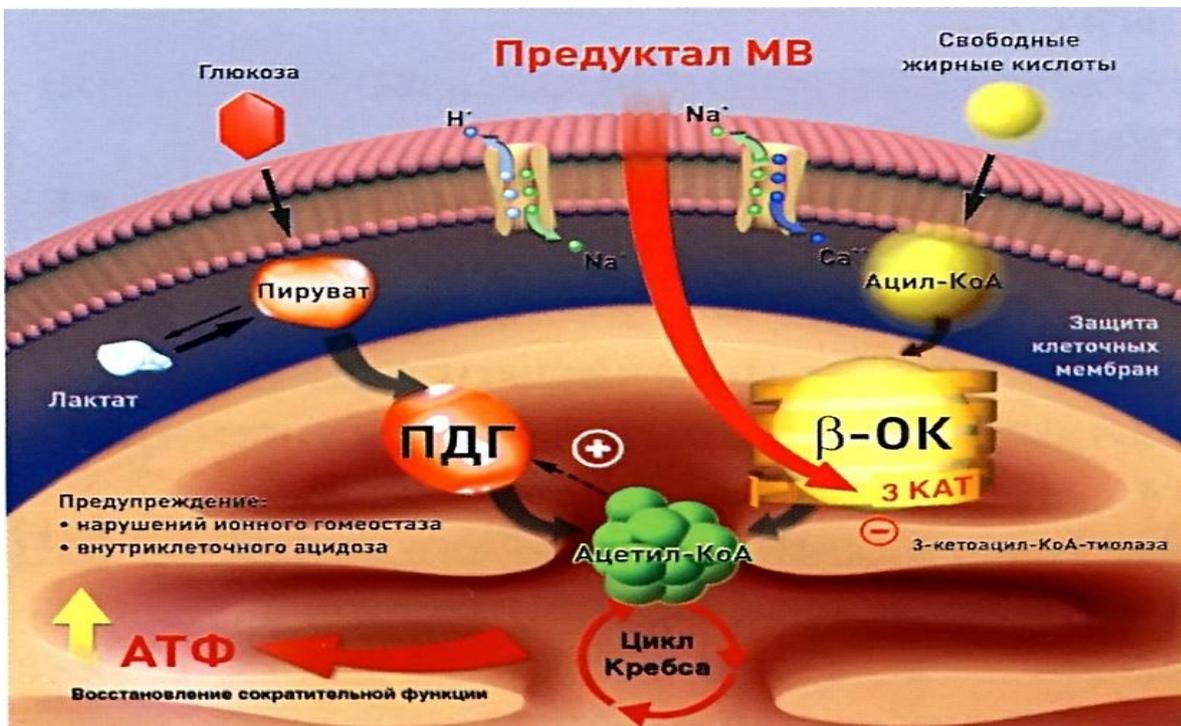


Рисунок 5. – Механизм действия триметазида (предуктала МВ)

### *Показания к применению триметазидина*

– Кардиология: длительная терапия ИБС, острого коронарного синдрома, хронической сердечной недостаточности, предотвращение приступов стенокардии в составе комбинированной терапии;

– Оториноларингология: лечение кохлео-вестибулярных нарушений ишемической природы, головокружение, шум в ушах, гипоакузия;

– Офтальмология: хореоретинальные нарушения с ишемическим компонентом.

Глезер М.Г. и соавт. (2016) изучали применение триметазидина при остром коронарном синдроме.

Не меньший интерес представляют данные о целесообразности и возможности использования при лечении пациентов с ОКС препаратов, оказывающих влияние на метаболизм миокарда, в связи с тем, что при тяжелой ишемии в первую очередь происходит изменение энергетического обмена кардиомиоцитов, протекающего в митохондриях. Именно эти изменения в последующем приводят к гибели кардиомиоцитов и формированию сердечной недостаточности.

Накоплен большой объем информации о благоприятных эффектах цитопротектора триметазидина в коррекции метаболических нарушений для ишемии и перфузии. Относительно возможности применения триметазидина при ОКС очень важные данные были получены в исследовании EMIP-FR. Обследовано 19725 пациентов, которые были разделены на 2 группы. Пациентам первой группы на фоне стандартного лечения, включая тромболизис, добавляли триметазидин (болюс 40 мг+48 часов инфузия в виде 60 мг/сутки в первые 24 часа). Это не привело к снижению смертности.

У 44% пациентов, которым не проводился тромболизис, введение триметазидина обеспечивало меньшее нарушение локальной сократимости миокарда и снижало смертность в течение 1 года на 13%.

Большой интерес представляет данные о возможности применения триметазидина у пациентов с микроваскулярной стенокардией.

Диагностические критерии микроваскулярной стенокардии – типичная ангинозная боль, положительный тест с физической нагрузкой, неизменные коронарные артерии по данным коронароангиографии.

По данным Davis K.B. et al. (1995) при обследовании 25000 пациентов у 39% женщин и 11 % мужчин коронарные артерии были интактные.

Rogacka D. et al. (2000) изучали влияние триметазидина в суточной дозе 60 мг на клинические проявления у пациентов с микроваскулярной стенокардией. После лечения уменьшилось количество приступов стенокардии, повысилась толерантность к физической нагрузке, уменьшилось количество эпизодов депрессии сегмента ST на ЭКГ, нормализовалась функция эндотелия.

Триметазидин оказывает не только цитопротективное воздействие на клетки миокарда, но и дает плейотропные эффекты – антиоксидантный и противовоспалительный.

*Предуктал MR* назначается по 35 мг (1 табл.) 2 раза в день во время приема пищи.

*Триметазидин* назначается по 20 мг 3 раза в день во время еды.

*Три-зидин M* назначается по 35 мг 2 раза в день по время еды.

### ***Мельдоний***

Тормозит образование карнитина, который обеспечивает транспорт свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях. В результате активируется менее кислородзатратный цикл получения АТФ путем гликолиза, а в митохондриях опосредовано угнетается  $\beta$ -окисление СЖК и не накапливаются их недоокисленные субстраты. Оказывает эндотелийпротективное действие.

Мельдоний тормозит процессы свободнорадикального окисления, что позволяет использовать его для защиты ишемизированного миокарда от последствий окислительного стресса.

*Эффекты мельдония:*

- повышает устойчивость клеток к ишемии;
- оптимизирует энергообмен и потребление кислорода клеткой;
- активирует альтернативный путь энергоснабжения;
- уменьшает зоны некроза при инфарктах;
- «обучает» клетки выживать в условиях ишемии (эффект преколондиционирования);
- улучшает микроциркуляцию;
- увеличивает эластичность эритроцитов;
- оказывает антиоксидантное действие;
- повышает работоспособность и переносимость физических нагрузок.

*Показания:*

-в составе комплексной терапии ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности;

-в составе комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения (инсульты и цереброваскулярная недостаточность);

-гемофтальм, кровоизлияния в сетчатку различной этиологии;

-тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей;

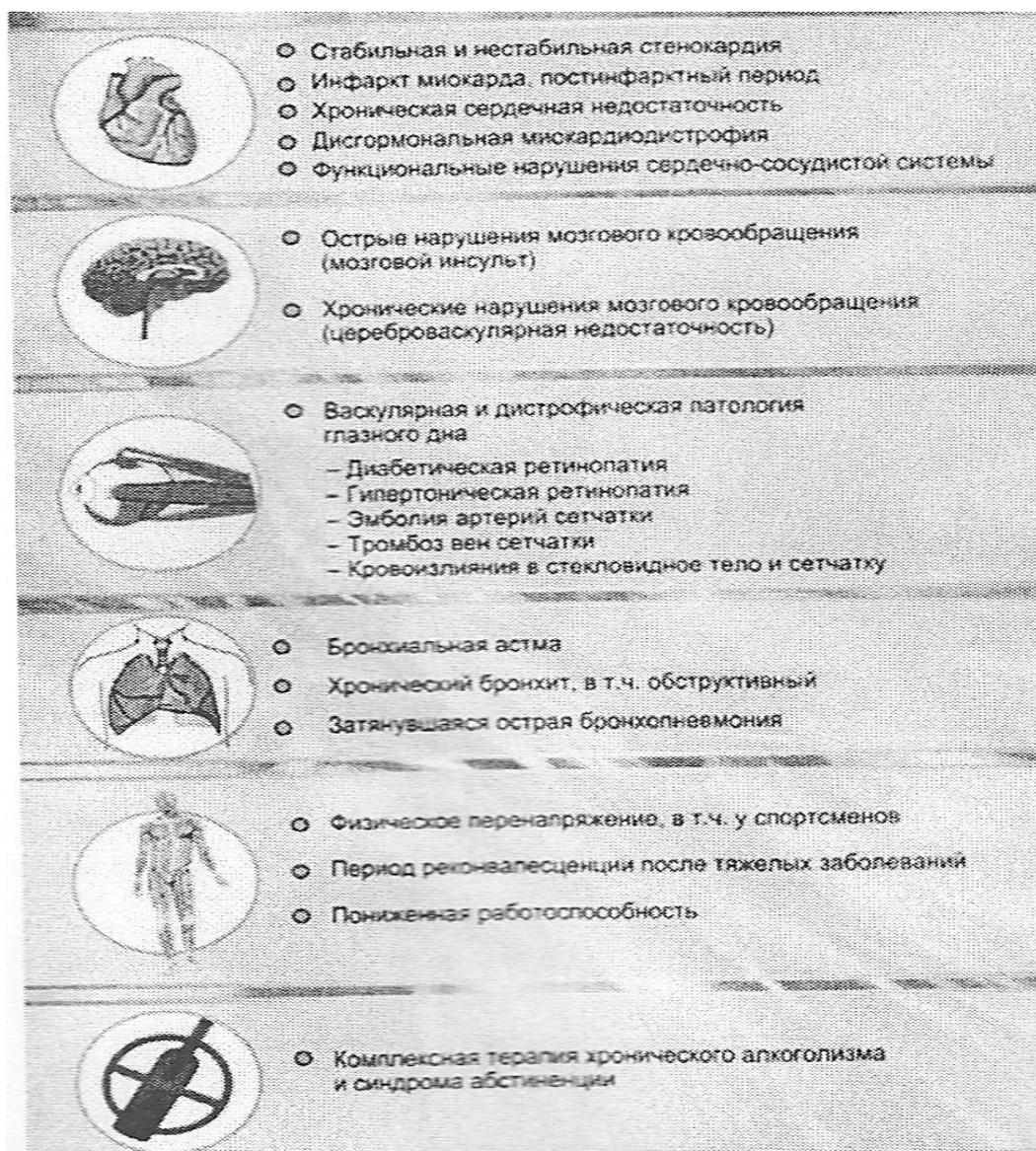
-ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая);

-синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма);

-сниженная работоспособность;

-физическое перенапряжение (в том числе и у спортсменов).

*Применение Мельдония в клинике внутренних болезней:*



*Мельдоний- МИК* назначается в капсулах по 250 - 500 мг внутрь в суточной дозе 500-1000 мг.

*Мельдоний* в ампулах 10% - 5,0 мл для инъекций.

### ***Тиотриазолин***

В основе действия тиотриазолина лежит комплексный механизм оптимизации энергетического внутриклеточного обмена, направленный на уменьшение потребности в кислороде при синтезе молекул АТФ.

#### *Основные точки приложения тиотриазолина:*

- Интенсификация гликолитического пути синтеза АТФ за счет активации лактатдегидрогеназы, обеспечивающей трансформацию имеющегося в избытке при гипоксии лактата и пируват, включающийся в энергетический цикл в качестве готового промежуточного субстрата, не требующего для своего синтеза кислорода, что относится к анаэробным эффектам препарата;
- Активация глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной реакции, увеличивающей уровень глюкозо-6-фосфата, что стимулирует первый этап гликолиза и гликолизный путь синтеза АТФ;
- Активация малат-аспартатного челночного механизма транспорта через митохондриальную мембрану NADH-зависимых коферментных систем в дыхательную цепь, что способствует активации дыхательной цепи, в частности, цитохром С-оксидазы в системе окислительного фосфорилирования;
- Стабилизация клеточных мембран, восстановление мембранных тиоловых структур и их антиоксидантная защита от свободнорадикального окисления, активирующегося при ишемии (это обеспечивает как непосредственную целостность клеточных мембран, так и препятствует повышенному поступлению в клетку ионов кальция, которые повышают чувствительность  $\beta$ -адренорецепторов миокарда к катехоламинам, что увеличивает потребность миокарда в кислороде, оказывает проаритмогенное действие);
- Непосредственная антиоксидантная активность препарата.

#### *Показания к применению:*

– острый крупно- или мелкоочаговый инфаркт миокарда (в составе комплексной терапии);

- длительная терапия ИБС (в т.ч. с нарушениями сердечного ритма и проводимости);
- профилактика приступов стенокардии (монотерапия или в составе комплексной терапии), хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия (в составе комплексной терапии);
- острый вирусный гепатит, хронические гепатиты различной этиологии, цирроз печени;
- функциональные заболевания сердечно-сосудистой системы (в т.ч. вегето-сосудистая дисфункция), миокардиодистрофии, тонзилотенные кардиопатии (в составе комплексной терапии);
- применение с целью детоксикации при приеме препаратов с выраженной гепатотоксичностью.

*Тиотриазолин* назначается по 100 мг (1 таблетке) 3 раза в день внутрь.

*Тиотриазолин* в ампулах 2,5% - 1,0 мл для инъекций.

### ***Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол)***

В митохондриях препарат стимулирует ключевые сукцинатзависимые фрагменты цикла Кребса, гликолиз, элементы цитохромной цепи, обеспечивая максимальную утилизацию глюкозы, тормозит процессы свободнорадикального окисления.

#### *Показания к применению:*

- острое нарушение мозгового кровообращения;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- нейроциркуляторная дистония;
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- невротические и невротоподобные состояния с синдромом тревоги;
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с наличием в клинической картине невротических и вегетососудистых расстройств;
- острая интоксикация антипсихотическими средствами (нейролептиками);
- острые гнойно-воспалительные процессы брюшной полости (острый некротический панкреатит, перитонит) в составе комплексной терапии.

*Механизм действия* мексидола обусловлен его антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Он ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность супероксидоксидазы, повышает

соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Моделирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой, фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолин-эстеразы) рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАВА, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи.

Мексидол повышает содержание допамина в головном мозге. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Назначается по 100 мг (1 таблетка) 3 раза в день или 5% - 2 мл для инъекций.

### ***Карнитина хлорид***

Лекарственное средство назначают самостоятельно или в составе комплексной терапии при:

- острых нарушениях мозгового кровообращения (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака);
- дисциркуляторной энцефалопатии и различных травматических и токсических поражениях головного мозга;
- первичном (генетическом) и вторичном дефиците карнитина (в т.ч. у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе);
- кардиомиопатии, миокардите, ишемической болезни сердца (стенокардия, острый инфаркт миокарда, постинфарктные состояния), кардиогенном шоке;
- при лечении цитостатиками, особенно антрациклинового ряда (в качестве кардио-протектора);
- задержке роста у детей.

Глезер М.Г. и соавт.(2016) изучали применение L-карнитина при остром коронарном синдроме (ОКС). Пациентам с ОКС на фоне общепринятой терапии (тромболизис) по показаниям, аспирин, клопидогрел, гепарин или

фондапаринукс, статины,  $\beta$ -аденоблокаторы, ингибиторы АПФ или сартаны, нитраты) вводили L-карнитин в/в капельно. Первые 3 суток по 2г.- 2 раза в сутки, с 4-х по 15 сутки – 2 г. 1 раз в сутки. Отмечено положительное влияние на размеры ИМ, уменьшилось содержание маркеров повреждения, число эпизодов ишемии, нарушений ритма, ранней смертности, повторных ИМ, увеличивалась фракция выброса, показатели ремоделирования миокарда, снизилась частота развития сердечной недостаточности и приступов стенокардии.

L-карнитин участвует в синтезе АТФ, поставляет ЖК в митохондрии, обладает антиоксидантным действием, увеличивает содержание NO, уменьшает апоптоз, обладает противовоспалительным действием.

На рисунке 6 представлен мета-анализ влияния L-карнитина на заболеваемость и смертность при инфаркте миокарда.

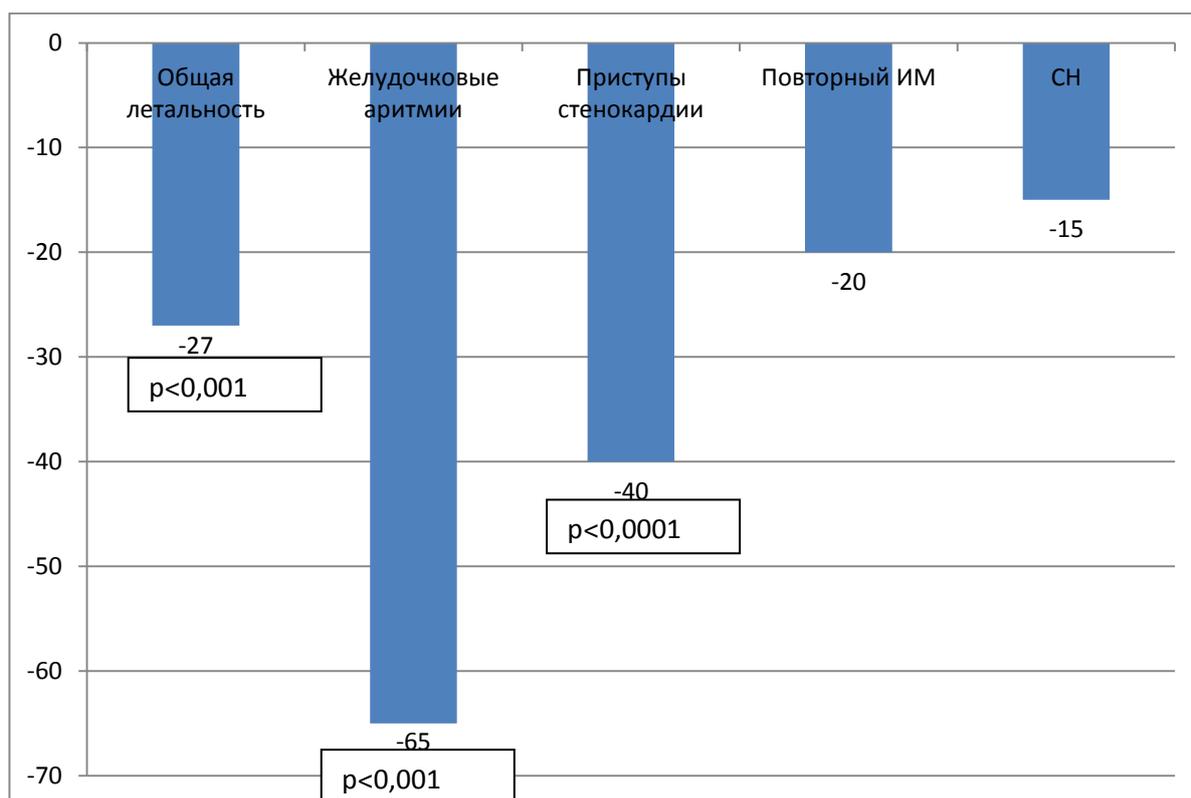


Рисунок 6. – Мета-анализ: влияние L-карнитина на заболеваемость и смертность при инфаркте миокарда

Карнитин выпускается в ампулах 10% - 5 мл для инъекций.

## ***Ранолазин (ранекса)***

Препарат рекомендован FDA (США) для лечения стенокардии. Он ингибирует бета-окисление жирных кислот и блокирует медленные натриевые каналы клеточных мембран. Ранолазин снижает частоту приступов стенокардии, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает потребность в нитроглицерине (совместно с амлодипином). Назначается по 500 мг (1 таблетке) 2 раза в день.

Точки приложения основных кардиопротекторов представлены на рисунке 7.

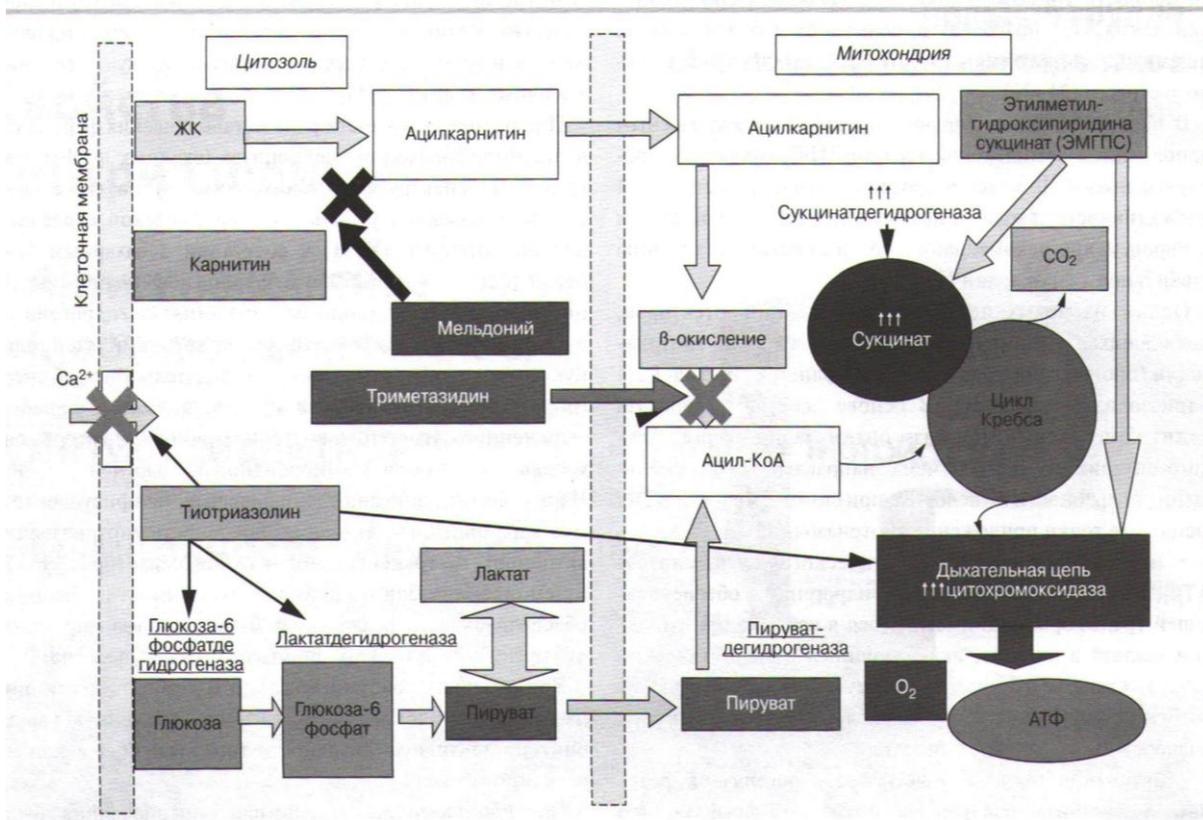


Рисунок 7. – Точки приложения основных кардиопротекторов

### ***Препараты с прочими механизмами действия***

*Коэнзим Q10 (кудесан)* является антиоксидантом, обладает кардиотрофическим действием, участвует в переносе электронов в дыхательной цепи митохондрий. Кудесан эффективен при лечении инфаркта миокарда: снижает частоту развития осложнений в 2 раза и смертность через год после

инфаркта миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке и снижает число госпитализаций при ХСН.

Коэнзим Q10 с 2012 г. рекомендован при аритмиях и метаболическом синдроме у детей и подростков. Зарегистрирован Кудесан в России. В Европейских и Американских рекомендациях по лечению ИМ, ХСН, стенокардии его нет.

В отношении таких препаратов, как Рибоксин, Кокарбоксилаза, Фосфокреатин, Янтарная кислота отсутствует убедительная доказательная база.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ**

У пациентов с ИБС возникает повреждение клеток миокарда обусловленное изменением метаболизма энергетических субстратов. В результате недостаточного поступления кислорода в митохондриях снижается образование АТФ, развивается ацидоз, накапливается лактат, увеличивается концентрация кальция и перекисное окисление липидов, повышается проницаемость мембран митохондрий и клеток, снижается сократительная способность миокарда.

В условиях ишемии развивается «метаболическое ремоделирование» в миокарде и митохондриальная дисфункция. Такие изменения диктуют необходимость применения препаратов, которые модифицируют процессы образования АТФ в кардиомиоцитах. Это будет обеспечивать эффективное лечение пациентов с ИБС.

Под влиянием кардиопротекторов происходит переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, что требует меньшего потребления кислорода, а в условиях ишемии это очень важно.

В распоряжении клиницистов в настоящее время существует весьма ограниченное число препаратов с доказанным положительным влиянием на метаболизм миокарда в условиях ишемии. Существующий подход с назначением различных средств гемодинамического действия не всегда может обеспечить оптимальный результат при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому разработка новых цитопротективных препаратов, влияющих на метаболизм кардиомиоцита, должно быть одним из приоритетных направлений современной медицины.

Кардиопротекторы служат важным дополнением комплексной терапии ИБС, отдельные препараты имеют класс доказательности своей эффективности IIb, уровень B, входят в качестве средств второй линии в Европейские рекомендации по диагностике и лечению стенокардии. Монотерапия кардиопротекторами представляется нецелесообразной.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5. – С.112-123.
2. Ашихмин Я.И. Современные стратегии антиангинальной фармакотерапии хронической ишемической болезни сердца // Фарматека. – 2012. – № 14(247). – С. 54-59.
3. Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: Принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские медицинские вести. – 2008. – № 2. – С.36-41.
4. Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Киселева А.Е. Можно ли улучшить результаты консервативного лечения пациентов с острым коронарным синдромом // Кардиология – 2016. – № 9. – С. 69-74.
5. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора Милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляции. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 1 (75). – С. 31-37.
6. Заславская Р.М., Лисица Г.В., Щербань Э.А., Логвиненко С.И. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. – М: Медпрактика, 2010. – 316 с.
7. Калвиньш И.Я. Милдронат – механизмы действия и перспективы его применения. – Москва: Grindex, 2001. – 25 с.
8. Калвиньш И.Я. Милдронат и Триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova. – 2002. – № 3. – С. 3-15.
9. Кардиология: Национальное руководство / Под. ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1232 с.
10. Марри Р., Мейес П., Геннер Д. и др. Биохимия человека. – Москва: Мир, 2009. – Т.1. – 381 с.
11. Михин В.П. Кардиоцитопротектор Мексикор – новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. – М., 2008. – 52 с.

12. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы – новое направление клинической кардиологии //Архив внутренней медицины.– 2011. – № 1. – С. 21-28.
13. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы // Кардиология. – 2015. – № 10. – С.90-95.
14. Олесова В.М., Маркатюк О.Ю., Юрова Ю.Ю., Обрезан А.Г. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия //Кардиология. – 2013. – № 1. – С.66-71.
15. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л., Аверьянова О. Применение цитопротектора Тиотриазолина в кардиологической практике // Врач. – 2015. – № 5. – С.52-54.
16. Практическая кардиология. Руководство для врачей / В.В.Горбачев, А.Г.Мрочек, М.С.Пристром, Э.В.Руденко, В.И.Стельмашонок, Т.Д.Тябут. – Москва, 2012. –1286 с.
17. Савченко М.А., Тетерюков А.А., Савченко А.А., Матюк Е.П. Качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Тиотриазолин открывает новые горизонты // Медицинские новости. – 2011. – № 4. – С. 42-47.
18. Современный подход к цитопротективной терапии / Методическое пособие для врачей под ред. Ю.Б.Белоусова. – М., 2010. – 34 с.
19. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Ермоленко А.А. Нерешенные вопросы цитопротективной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца // Тер. архив. – 2015. –№ 12. – С. 101-106.
20. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Применение Мельдония в комплексной терапии сердечной недостаточности в раннем постинфарктном периоде // Тер. архив. – 2014. – № 4.– С. 30-35.
21. Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клин. фармакология и терапия. – 2001. – № 10(1). – С. 1-4.
22. Ушаков А.В., Гагарина А.А. Влияние Тиотриазолина на состояние внутрисердечного энергетического метаболизма у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета // Русский медицинский журнал.– 2015. – № 6. – С. 1-3.

23. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца // Русский медицинский журнал. –2001. – № 15. – С. 1-10.
24. Шилов А.М., Князева Л.В. Возможности препаратов с метаболической направленностью при коррекции ишемических синдромов //Лечащий врач. – 2013. – № 7. – С. 59-64.
25. Astashkin E.I., Glezer M.G. Effect of L-carnitine on oxidative stress in cardiovascular diseases // Medical Council. – 2016. – Vol. 10. – P. 94-100.
26. Athanasiadis A., Sechtem U. Diagnostics and therapy of chronic stable coronary artery disease: new guidelines of European Society of Cardiology // Herz. – 2014. – Vol. 39(8). – P. 902-912.
27. Belardinelli R. Trinitazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // Rev. Port. Cardiol. – 2000. – Vol. 19 (Suppl.5). – P. 35-39.
28. Cargnoni A, Pasini E, Ceconi C et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // Eur. Heart J. (Supplements). – 1999. – Vol. 1. – P. 40-48.
29. Chiariello M. Nrevetti G, Policicchio A. et al. L-Carnitine in acute myocardial infarction. A multicenter randomized trial. In. Clinical aspects of human carnitine deficiency / Ed. A. Borum. – New York: Pergamon Press, 1986. – P. 242-243.
30. Dinicolantonio J.J. Niazi A.K., McCarty M.F et al. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction // Rev. Cardiovasc. Med. – 2014. – Vol. 15(1). – P. 52-62.
31. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project Free Radicals // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21 (18). – P. 1537-1546.
32. Glezer M.G., Kiseleva A.E., Prokofieva E.B., Astashkin E.I. Effect of L-carnitin on the echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome // Heart Failure Journal. – 2015. – Vol. 16 (4). – P. 234-240.
33. Iliceto S., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. Effect of L-carnitin administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26 (2). – P. 380-387.

34. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicolandil in Angina (IONA) randomised trial // *Lancet* – 2002. – Vol. 359. – P. 1269-1275.
35. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D. et al. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90. – P. 207-258.
36. Lee B.J., Lin Y.C., Lin P.T. Anti-inflammation effects of L-carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients // *Nutrition.* – 2015. – Vol. 31. – P. 475-479.
37. Martina B., Zuber M., Wiess P. et al. Anti-arrhythmia treatment using L-carnitine in acute myocardial infarct // *Schweiz Med. Wochenschr.* – 1992. – Vol. 122 (37) – P. 1352-1355.
38. Shang R., Sun Z., Li H. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2014. – Vol. 14. – P. 88.
39. Singh R.B., Niaz M.A., Agarwal P. et al. A randomized, double blind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected myocardial infarction // *Postgrad. Med. J.* – 1996. – Vol. 72. – P. 45-50.
40. Stanley W.C. Metabolic link between ischemia and cardiac dysfunction // *Heart and Metabol.* – 2005. – Vol. 27. – P. 30-33.
41. Tarantini G., Scrutinio D., Bruzzi P. et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial // *Cardiology.* – 2006. – Vol. 106 (4). – P. 215-223.
42. Ussher J.R., Lopaschuk G.D. Clinical implications of energetic problems in cardiovascular disease // *Heart and Metabol.* – 2006. – Vol. 32. – P. 9-17.
43. Van Vilsen M, Smeets P.J. Gilde A.J. van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 61 (2). – P. 218-226. Doi:10.1016/j.cardiores.2003.11.014.

Учебное издание

**Пристром Марьян Станиславович**  
**Штонда Марина Викторовна**  
**Семененков Иван Иванович**

**МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА. ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В  
ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск М.С. Пристром

Подписано в печать 09.03. 2017. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,09. Уч.- изд. л. 2,14. Тираж 100 экз. Заказ 56.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

