

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

РЕПЕРФУЗИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Гордеев И.Г., Ильенко И.В., Клыков Л.Л., Люсов В.А., Лебедева А.Ю., Шайдюк О.Ю.

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №1, Москва

Своевременное восстановление кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии является самым эффективным способом ограничения размера инфаркта [1,2]. Значимого снижения смертности от ИМ удалось добиться около 20 лет назад с наступлением «реперфузионной эры», обусловленной началом применения системного и внутрикоронарного тромболизиса: фармакологическое растворение сгустков крови может быть выполнено с помощью внутривенной или внутриартериальной инфузии активаторов пламиногена, среди которых в настоящее время выделяют 5 поколений [3, 4, 5, 6], повышением частоты использования аспирина и других дезагрегантов [7], внедрением в клиническую практику первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики и экстренной операции аортокоронарного шунтирования [2, 8, 9, 13].

Ранняя реперфузия инфаркт-связанной артерии приводит к уменьшению зоны некроза, улучшению функции левого желудочка и повышению электрической стабильности миокарда, а в конечном итоге — к увеличению выживаемости, снижению количества осложнений и улучшению качества жизни, что было достоверно показано в исследовании GUSTO-1 (высокая степень доказательства для пациентов с TIMI 3 к 90-й минуте от начала тромболитической терапии) [10].

Хотя у некоторых пациентов происходит спонтанная реперфузия, у большинства больных острым инфарктом миокарда имеет место стойкая тромботическая окклюзия коронарной артерии в период формирования некроза миокарда [11].

Ряд рандомизированных исследований, сравнивающих тромболитическую терапию и терапию без тромболизиса у больных острым инфарктом миокарда, оказалось достаточно, чтобы проследить смертность в течение 5 месяцев после инфаркта, возможность ее снижения с помощью тромболизиса, а также то, что выживаемость в случае проведения тромболитической терапии сохраняется в течение нескольких лет [12, 13].

Исходы после тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда зависят от полноты реперфузии инфаркт-зависимой артерии [14].

Больные, у которых определяется нормальный кровоток в инфаркт-связанной артерии (TIMI сте-

пень 3) через 90 минут после начала тромболизиса, имеют более благоприятный ближайший и отсроченный прогноз по сравнению с пациентами, у которых кровотока в инфаркт-связанной артерии отсутствует или снижен (TIMI степень 0 – 2) [15].

Альтернативой тромболизису в остром периоде инфаркта миокарда в настоящее время является чрескожная транслюминальная ангиопластика. Обзор семи исследований по применению ангиопластики в сравнении с тромболизисом, включающий около 1200 больных, выявил снижение ранней летальности у больных, которым была проведена ангиопластика [16]. Важным преимуществом ангиопластики при остром инфаркте миокарда является достижение реперфузии при отсутствии риска развития кровотечений, связанных с тромболизисом. Преимуществом ангиопластики также является возможность достижения реперфузии у больных, которым тромболитическая терапия не проводилась, или у больных, у которых тромболизис оказался неэффективным [17]. Кроме того, временное окно для выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), по-видимому, шире, чем при тромболизисе. В обсервационных исследованиях показана эффективность ЧКВ спустя 12 часов от начала инфаркта миокарда. [18] Еще недавно считалось доказанным, что раннее рутинное выполнение коронарографии и реваскуляризации после тромболитической терапии у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, неэффективно из-за повышения частоты осложнений, связанных с процедурой. В эру появления стентов, покрытых лекарствами, это положение пересматривается, получены данные, что ранняя инвазивная стратегия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST снижает потребность в незапланированных реваскуляризациях миокарда [19].

Таким образом, целью реперфузионной терапии является открытие инфаркт-связанной коронарной артерии и достижение максимальной степени реперфузии у наибольшего числа пациентов с минимизацией риска кровотечения и других осложнений.

Несмотря на несомненность пользы реперфузии в ограничении гибели клеток в условиях тяжелой ишемии, реперфузия может обусловить развитие серьезных побочных реакций, что, в свою очередь, может уменьшить ее эффективность. Феномен, приводя-

ший к парадоксальной гибели кардиомиоцитов в результате реперфузии ишемизированного миокарда, получил название «реперфузионного повреждения» [20]. Поскольку явление реперфузии возникает не только при тромбозе, но и во время ангиопластики, аорто-коронарного шунтирования и трансплантации сердца, то феномен «реперфузионного повреждения» также закономерно наблюдают в каждой из этих ситуаций.

Считается, что «реперфузионное повреждение» приводит к повреждению кардиомиоцитов через оглушение миокарда, микрососудистое повреждение, и необратимую гибель клеток или некроз (летальное реперфузионное повреждение). Kloner et al. объединил клинические, биохимические и морфологические данные и выделил четыре типа «реперфузионного повреждения» миокарда, которые наблюдались у экспериментальных животных:

1) летальное реперфузионное повреждение — термин, отражающий гибель клеток, которые были еще жизнеспособны к моменту начала восстановления коронарного кровотока;

2) сосудистое реперфузионное повреждение — прогрессирующее повреждение микрососудов, проявляющееся растущей зоной «no-reflow» и приводящее к потере коронарного вазодилатирующего резерва;

3) оглушенный миокард — спасенные миоциты с длительным периодом сократительной дисфункции после восстановления кровотока; период сократительной дисфункции объясняется, в основном, сниженной энергопродукцией вследствие нарушений внутриклеточной биохимии;

4) реперфузионные аритмии — залпы желудочковой тахикардии и внезапные фибрилляции желудочков, которые появляются в первые секунды реперфузии.

Имеется ряд доступных доказательств наличия у больных острым инфарктом миокарда сосудистого реперфузионного повреждения, оглушения и реперфузионных аритмий. Концепция летального реперфузионного повреждения противостоит концепции потенциально спасенного миокарда и остается противоречивой, как в эксперименте на животных, так и у больных [21].

После реперфузии в ишемизированных клетках часто внезапно развиваются ультраструктурные изменения, указывающие на гибель клеток, включая «взрывное набухание» и выраженное нарушение архитектоники [22]. Тем не менее, есть предположение, что большинство кардиомиоцитов оказывается необратимо повреждено к моменту реперфузии, и она просто ускоряет гибель клеток, уже не способных к восстановлению. Если реперфузия действительно вызывает некроз обратимо поврежденного миокарда,

то количество ткани, повреждаемой таким образом, по-видимому, очень мало.

Этот феномен отражает неспособность достичь реперфузии после пролонгированного периода ишемии и появляется в результате индуцированного ишемией микрососудистого повреждения и миокардиальной контрактуры. Однако считается, что феномен «no-reflow» не увеличивает гибели кардиомиоцитов, так как зоны восстановленного кровотока находятся внутри областей, где кардиомиоциты уже некротизированы ко времени начала реперфузии [23].

Ito H. et al. удалось продемонстрировать у больных острым передним инфарктом миокарда, с успешно восстановленным с помощью первичной ангиопластики коронарным кровотоком, наличие зон с нарушенной перфузией [24]. В серии последующих исследований эти авторы показали выраженное плохое прогностическое влияние вышеописанного феномена, которое было связано с большим развитием застойной сердечной недостаточности, перикардитов и отдаленной летальности [25].

Реперфузионные аритмии

При усилении реперфузии часто наблюдаются преждевременные желудочковые сокращения, ускоренный идиовентрикулярный ритм и неустойчивая желудочковая тахикардия.

В обзоре рандомизированных исследований, в которых тромболитическую терапию сравнивали с плацебо, Solomon S.D. et al. показали отсутствие повышение риска желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков у пациентов, получающих тромболитическую терапию, считается схожим с теми пациентами, которые не получали тромболитики, у которых эти аритмии могут развиваться вследствие спонтанной коронарной реперфузии или эволюции процесса инфаркта самого по себе.

Хотя некоторые исследователи постулируют, что ранние пост-деполяризации принимают участие в генезе реперфузионных желудочковых аритмий, Vera Z. et al. В 1995 году показали, что ранние пост-деполяризации присутствуют как во время ишемии, так и во время реперфузии, и вряд ли вовлечены в развитие реперфузионной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [27].

Расстройства ритма сердца, если таковые имеются, действительно могут являться маркером успешного восстановления коронарного кровотока [26, 28, 29]. Однако, хотя реперфузионные аритмии и обладают высокой чувствительностью для определения успешности реперфузии, высокая частота идентичных расстройств ритма у пациентов без успешной коронарной реперфузии ограничивает их специфичность для определения восстановления коронарного кровотока.

Метаболизм миокарда во время реперфузии

«Реперфузионное повреждение» возникает в результате ряда сложных и независимых механизмов, к которым относятся продукция реактивного кислорода, нарушение внутриклеточного кальциевого обмена, микрососудистая и эндотелиальная клеточная дисфункция, нарушенный метаболизм миокарда, активация нейтрофилов, тромбоцитов и комплемента [20].

В настоящее время не существует простого ответа на вопрос, чем же определяется гибель клеток и невозможность их восстановления при реперфузии [30, 31].

Во время реперфузии идет значительный выход лактата, ионов, КФК, массивный вход кальция, происходит сильное повреждение митохондрий. Предполагают, что поздняя реперфузия не только вымывает все эти субстанции, но и усиливает их высвобождение [32]. Эти данные показывают, что происходящее повреждение клеточной мембраны приводит как к нарушению проницаемости барьеров для ионов кальция и магния, так и для более крупных молекул — таких, как КФК, и в подобной ситуации митохондрии используют восстановленный кислород скорее для транспорта цитозольного кальция, нежели для продукции АТФ.

Через несколько секунд тотальной ишемии запасы креатинфосфата полностью истощаются. Концентрация АТФ падает медленнее, но после 40 минут тяжелой ишемии запасы АТФ сокращаются на 90%. В результате утилизации АТФ прогрессивно повышаются концентрации АДФ и АМФ; АМФ превращается в аденозин, который, в свою очередь, превращается в инозин, гипоксантин, ксантин. Поскольку эти соединения легко диффундируют через цитоплазматическую мембрану, ишемия ведет к уменьшению внутриклеточного пула адениновых нуклеотидов.

Реперфузия ишемизированного миокарда нарушает метаболизм в миокарде, приводя к замедлению функционального восстановления. Например, во время кардиоплегического ареста происходит активация анаэробного миокардиального метаболизма с продукцией лактата [33]. Более того, активность митохондриального пироват-дегидрогеназного комплекса остается ингибированной на 40% в течение 30 минут после реперфузии [34]. Восстановление постшемической миокардиальной функции зависимо от восстановления активности этого комплекса.

Продукция избыточного количества реактивного кислорода является важным механизмом «реперфузионного повреждения». Молекулярный кислород, попадая при реперфузии в ишемизированный миокард, подвергается последовательной редукции и приводит к образованию свободных радикалов. Bolli R. et al. в своем исследовании показали, что та-

кие сильные кислородные радикалы, как супероксиданион, гидроксильный радикал и пероксинитрит, образуются в первые несколько минут реперфузии и играют решающую роль в развитии «реперфузионного повреждения» [35].

Исследования на животных показывают, что окислительный стресс, вызванный реперфузией, коррелирует с длительностью ишемии. Реперфузия после кратковременной ишемии (30–60 мин) не вызывает окислительный стресс, вероятно, в силу того, что защитные механизмы способны защитить клетки миокарда от выброса свободных радикалов, образующихся при поступлении его с восстановленным кровотоком. Реперфузия после более длительной ишемии, вызывает повреждения без восстановленной функции [30].

Реперфузия также является мощным стимулом для активации и накопления нейтрофилов, которые, в свою очередь, служат мощным стимулом для продукции реактивного кислорода [36]. Свободные радикалы кислорода оказывают повреждающее действие, вступая в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами, приводя к образованию липидных пероксидов, гидропероксидов, которые повреждают сарколемму и нарушают функцию мембрансвязанных ферментных систем. Кроме того, свободные радикалы кислорода стимулируют высвобождение из эндотелия фактора активации тромбоцитов, который привлекает нейтрофилы и увеличивает образование реактивного кислорода и степень «реперфузионного повреждения». Реактивный кислород подавляет нитрит азота (NO), что усиливает эндотелиальное повреждение и микрососудистую дисфункцию. В добавление к повышенной продукции свободных радикалов кислорода имеется относительный дефицит эндогенных антиоксидантных ферментов, что усиливает радикалопосредованную кардиальную дисфункцию. Реперфузия приводит к значимой дисфункции эндотелиальных клеток. Угнетение эндотелий-зависимых вазодилаторов и повышенный ответ на эндотелий-зависимые вазоконстрикторы приводят к сокращению сосуда и снижению кровотока [37].

Токсичность свободных радикалов, по-видимому, частично опосредована стимулированными лейкоцитами, которые, возможно, принимают участие в увеличении миокардиального поражения, способствуют перегрузке кальцием и нарушают регуляцию внутриклеточного объема.

Важную роль в развитии «реперфузионного повреждения» играют изменения кальциевого гомеостаза. Ишемия и реперфузия ассоциируются с повышенной внутриклеточной концентрацией кальция. Этот эффект может быть связан с повышенным поступлением кальция через L-каналы саркоплазматического ретикула или быть следствием повреждения сар-

коплазматического ретикулаума и связанного с ним кальциевого обмена. Предполагают, что активация кальций-зависимых протеаз с последующим протеолизом миофибрилл (протеолиз тропонина I) подчеркивает реперфузионное повреждение [38, 39].

К важным эндогенным защитным механизмам во время реперфузии относится продукция аденозина, открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов и высвобождение NO. Эти механизмы в настоящее время успешно разрабатываются с фармакологических и терапевтических позиций [40].

Опубликован ряд данных о том, что сердечно-сосудистые факторы риска, включая гиперхолестеринемию, сахарный диабет и артериальную гипертензию, способны увеличить «реперфузионное повреждение». И хотя точные механизмы этого процесса остаются пока неизвестными, одним из возможных механизмов, лежащих в основе прогрессирования «реперфузионного повреждения» в результате воздействия факторов риска, является усиление оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [41].

Предполагается, что улучшение выживаемости и желудочковой функции после успешной реперфузии происходит, в целом, не из-за ограничения размера инфаркта. И по экспериментальным, и по клиническим данным, польза от открытой коронарной артерии включает благоприятный эффект на ремоделирование желудочка (улучшается заживление инфарктной ткани и профилактика инфарктной экспан-

сии), увеличение коллатерального кровотока, диастолической и систолической функции, увеличение электрической стабильности и снижение отдаленной смертности [42, 43, 44].

Таким образом, на основании приведенного обзора литературы можно заключить, что ишемия и реперфузия, «реперфузионное повреждение» представляют собой, прежде всего, метаболические феномены. В настоящее время идет поиск новых потенциальных препаратов, способных увеличить эффективность реперфузионной терапии при ОИМ. Основные метаболические подходы к регуляции энергетического обмена заключаются в изменении активности соответствующих ферментов или изменении доступности определенных энергетических субстратов [45,46] Было показано, что, изменив тип используемого клетками энергетического субстрата, можно предотвратить неблагоприятные последствия ишемии.

В многочисленных клинических исследованиях убедительно показано, что оптимизация энергетического метаболизма миокарда — эффективный способ лечения ИБС [47]. В фундаментальных исследованиях также было убедительно доказано, что оптимизация метаболизма миокарда улучшает состояние жизнеспособных кардиомиоцитов [48]. Поэтому оптимизация энергетического обмена миокарда путем воздействия на его метаболизм в первые часы ОИМ может быть еще одним подходом к ограничению размеров зоны повреждения миокарда.

Литература

1. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда? // Сердце: журнал для практикующих врачей 2002; том 1: №1, с 9-12.
2. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major mortality results from all randomized trials of more than 1000 patients// Lancet. 1994; 343:311-322.
3. Максименко А.В., Тищенко Е.Г. Комбинированный тромболитиз - новое направление исследование активаторов плазминогена третьего поколения // Вопросы биологической медицины и фармакологической химии. 2000. № 1. С. 1-10.
4. Clinical Cardiology. Bolus Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial infarction// JAMA 2001; 286(4).
5. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.2002.С. 735.
6. А.А. Куприна, А.А. Упницкий, Ю.Б. Белоусов. Алтеплаза: клиническая фармакология, перспективы применения при остром инфаркте миокарда, фармакоэкономические аспекты// Фарматека. № 19-20(96) 2004.С. 17-20.
7. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation// N. Engl. J. Med. Mar. 10. 2005: 352.
8. Mehili J. Et al. Gender and Myocardial Salvage After Reperfusion Treatment in Acute Myocardial Infarction// J. Am. Coll. Cardiol. 2005: 45: 828-31.
9. Gerschlic A.H. Stephens-Lloyd A.S., Hughes S. et al. Rescue Angioplasty after Failed Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction //N. Engl. J. Med.. 2005; 353: 2758-68).
10. De Wood MA, Spores J, Notske RN et al. Prevalence of total coronary artery occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction// N Engl J Med. 1980; 303:897
11. European Heart Journal (1997) 18, suppl F, F2-F10
12. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2// Lancet 1988; 2:349-60
13. The GUSTO Angiographic Investigators. The effect of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after myocardial infarction//N. Engl. J. Med. 1993; 329:1615-22
14. Чернецов В.А., Господаренко А.Л. Препараты возникновения рецидивирующих расстройств кровообращения у больных крупноочаговым инфарктом миокарда после тромболитической терапии//Российский кардиологический журнал 1999; №6:11-14.
15. Andrews J., ST-segment recovery adds to the assessment of TIMI 2 and 3 flow in predicting infarct wall motion after thrombolytic therapy// Circulation. 2000; 101:2138, AHA.
16. Braunwald E. Heart disease. London. WB Saunders Company 1997, pp 1184-1289
17. Le May M.R., Wells G. A., Labinaz M. et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI Study)// J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46(3): 417-24.
18. Schomig A., Mehili J., Antonicci D. et al. Mechanical Reperfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting More Than 12 Hours From Symptom Onset. A Randomized Controlled Trial// JAMA. 2005; 293: 2865-2872.
19. Fernandes -Avilas F, Alonso J J, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischami-

- aquid conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial// *Lancet*. 2004; 364: 1045-53.
20. Yellon DM, Baxter GF. Protecting the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: distant dream or near reality// *Heart* 2000; 83: 381–387.
21. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in human?//*J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21:537.
22. Jennings RB, Schaper J, Hill ML et al. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischaemic injury: Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure// *Circ Res* 1985; 56:262
23. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: A double-edged sword?// *J. Clin. Invest.* 1985; 76:1715.
24. Ito H, Iwakura K, Oh H et al. Temporary changes in myocardial perfusion in patients with reperfused anterior myocardial infarction// *Circulation* 1995; 91:656-62.
25. Ito H, Tomooka T, Sakai N et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction//*Circulation* 1992; 85:1699-705.
26. Solomon SD, Ridker PM, Antman EM. Ventricular arrhythmias in trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A meta-analysis//*Circulation* 1993; 88:2575.
27. Vera Z, Pride HP, Zipes DP. Reperfusion arrhythmias: Role of early afterdepolarisations studied by monophasic action potential recordings in the infarct canine heart during autonomically denervated and stimulated sites// *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1995; 6:532.
28. Дядык А.И., Багрий А.Э. Приколота О.А. и др. Желудочковые нарушения ритма при остром инфаркте миокарда. Часть 1. Эпидемиология, клиническая характеристика и прогностическая значимость // *Украинский кардиол. ж.*, 2001, № 3, с. 92-98.
29. Chilacladis J., Karapanos G., Davlouros P. Significant of R- on T phenomenon in early ventricular tachyarrhythmia susceptibility after acute myocardial infarction in the thrombolytic era // *Am. J. Cardiology.* - 2000.- Vol. 85, # 3 - P. 289-293.
30. Ferrari R, Cecconi C, Curello S, Cargnoni A, et al. Occurrence of oxidative stress during myocardial reperfusion//*Mol. Cell. Biochem.* 1992; 111:61-9.
31. Ferrari R, Niccoli L, Vision O, Harris P. Myocardial metabolism during intracoronary thrombolysis//*Int. J. Cardiol.* 1987; 15:293-9.
32. Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, Hill ML, Klotman S, Reimer KA. Relation between high-energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog// *Am. J. Pathol.*, 1978; 92:187-214.
33. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, et al. Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery// *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71: 1925-1930.
34. Rao V, Merante F, Weisel RD et al. Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischaemia// *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 116: 485–494.
35. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to post-ischaemic myocardial dysfunction in the intact dog // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1989; 86: 4695–4699.
36. Coronary endothelial dysfunction after ischemia and reperfusion and its prevention by ischemic preconditioning/ P. Pagliaro, A. Chiribiri, D. Mancardi e.a.// *Ital. Heart. J.* 2003.- Vol. 4, N 6.- P.- 383 -394.
37. Steg PG, Grollier G, Gallay P et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis//*Eur. Heart. J.* 1998; 19:365 (abstract).
38. Gao WD, Atar D, Liu Y, et al. Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium//*Circ. Res.* 1997; 80: 393–399.
39. Gao WD, Liu Y, Mellgren R, et al. Intrinsic myofilament alterations underlying the decreased contractility of stunned myocardium: a consequence of Ca²⁺-dependent proteolysis?//*Circ. Res.* 1996; 78: 455–465.
40. Przyklenk K. Pharmacological treatment of the stunned myocardium: the concepts and the challenges// *Coron. Artery. Dis.* 2001; 12:363-369.
41. Vallance P, Chan N., Endothelial Function and nitric oxide : clinical relevance // *Heart.* - 2001.- Vol. 85, N 3.- P. 342-350., 30.
42. Granger DN. Ischaemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease//*Microcirculation* 1999; 6:167-178.
43. Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction// *Ann. Rev. Med.* 1995; 46:455.
44. Klootwijk P. Noninvasive assessment of reperfusion and re-occlusion after thrombolysis in acute myocardial infarction// *Am. J. Cardiol.* 1993; 72:75G-84G.
45. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией, новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности// *Украинский кард. ж.*, 2000, № 4, с. 85-92.
46. Б.В. Дубовик. А.А. Жданов, Д.И. Романовский. Сравнительная кардиоцитопротекторная эффективность аргинина гидрохлорида и аргинина сукцината при ишемическо-реперфузионном поражении миокарда у крыс//*Бел. мед. ж.* 4 (14) 2005 С. 12-16.
47. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease//*Eur. Heart. J.* 1999; 1 (suppl O):O32-O39.
48. Lopaschuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acids oxidation in the heart// *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998; 30:A112.

Поступила 15/02-2006