БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ. ТРАДИЦИОННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ

Васляева С.Н., Люсов В.А., Цыганкова О.В., Гордеев И.Г., Волов Н.А.

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

Безболевая («немая») ишемия миокарда является одной из клинических форм ишемической болезни сердца, при которой преходящее нарушение перфузии, метаболизма, функции или электрической активности миокарда не сопровождается приступом стенокардии или ее эквивалентом и выявляется только с помощью инструментальных методов исследования [27].

По современным представлениям, феномен безболевой ишемии миокарда обнаруживается у 2-5 % населения в здоровой популяции, у 30 % больных с постинфарктным кардиосклерозом и у 40-100 %, страдающих стабильной и нестабильной стенокардией (Tabone et al., 1993, Vojasek, 1993). Более того, считается, что только 2 или 1/5 эпизодов ишемии миокарда сопровождается стенокардией, тогда как 75 – 80 % составляет БИМ [10].

Безболевая ишемия миокарда может наблюдаться при различных формах и вариантах течения ИБС. Исследователи подчеркивают, что около 82% больных со стабильной стенокардией имеют эпизоды безболевой ишемии миокарда (по данным суточного мониторинга ЭКГ) [27,40].

Согласно имеющимся данным, БИМ является прогностически неблагоприятным фактором у больных всеми формами ИБС. У 34 % больных ИБС с эпизодами БИМ в дальнейшем развивается стенокардия, инфаркт миокарда или наступает внезапная смерть (6-м). Риск развития этих осложнений колеблется от 5,4 до 14% при сроках наблюдения, в среднем, от 2,5 до 8 лет (Kawanishi et al., 1987). Летальность колеблется от 2,7 до 9% в год. У 25% внезапно умерших больных на фоне коронарного атеросклероза имела место БИМ (Cohn et al., 1987). Наличие безболевой ишемии повышает риск внезапной смерти в 5-6 раз, аритмий – в 2 раза, развития инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности – в 1,5 раза (Amsterdam, 1988, Gottlieb, 1988, Epstein, 1988).

Некоторые авторы предполагают, что отсутствие боли при ишемии как симптома, заставляющего ограничить активность и принять нитроглицерин в момент ангинозного приступа, представляет собой потенциальную опасность [8]. В такой ситуации возможно усугубление ишемии, развитие некроза мио-

карда, появление желудочковых аритмий (Зимин и соавт., 1988).

Патогенетические и патофизиологические механизмы ишемии миокарда. Большинство исследователей полагает, что патогенетические механизмы болевой и безболевой ишемии миокарда едины, и единственным их различием является наличие болевых ощущений.

Основной патофизиологической особенностью ишемической болезни сердца является остро возникшее или хроническое несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока обеспечить эти потребности.

Потребность миокарда в кислороде определяется следующими основными факторами: частотой сердечных сокращений, сократимостью сердечной мышцы, напряжением стенок левого желудочка во время систолы. При увеличении значений этих показателей возрастает потребность миокарда в кислороде.

Развитию несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока удовлетворить эти потребности способствуют следующие основные патогенетические факторы: а) органическая обструкция коронарной артерии атеросклеротическим процессом, формированием атеросклеротической бляшки и последующим стенозированием артерий; б) динамическая обструкция атеросклеротически измененных коронарных артерий, когда степень сужения просвета артерии зависит не только от выраженности атеросклеротического процесса, но и от выраженности и продолжительности спазма (концепция «динамического стеноза»).

Важнейшую роль в регуляции коронарного кровотока играют местные метаболические факторы. Повышение потребности миокарда в кислороде вызывает расширение коронарных артерий. При уменьшении коронарного кровотока, падении парциального давления кислорода метаболизм миокарда изменяется, переключается на анаэробный путь, в миокарде накапливаются вазодилатирующие метаболиты (аденозин, молочная кислота, инозин, гипоксантин), способные расширять коронарные артерии. При ИБС регуляция коронарного кровотока значительно наруша-

ется, становится несовершенной и не обеспечивает энергетические потребности миокарда. К тому же, измененные атеросклеротическим процессом коронарные артерии не могут адекватно расшириться в соответствии с возросшими потребностями миокарда.

Большое значение придается эндотелиальной дисфункции в развитии ишемии. Неповрежденный эндотелий обладает антикоагулянтной, антитромботической и антиагрегационной активностью и обеспечивает свободный ток крови по кровеносным сосудам. При ИБС ситуация становится противоположной: преобладает продукция эндотелиальных факторов, обладающих прокоагулянтным и проагрегантным эффектом (уменьшение синтеза оксида азота, гиперполяризующего фактора простациклина и, одновременно, увеличение синтеза эндотелина-1, активация прокоагулянтных свойств эндотелия) [27].

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз играет важную роль в становлении и прогрессировании ишемии миокарда. С одной стороны, он участвует в развитии тромбоза и спазма коронарных артерий, а с другой — теснейшим образом связан с атерогенезом. Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию сосудистой стенки, выделение вазоактивных веществ (тромбоксан А₂) является одним из пусковых механизмов в развитии пристеночных тромбов в коронарных артериях и происходит при участии тромбоцитарных и плазменных сосудистых факторов [38]. Это приводит к реологической окклюзии коронарной артерии, развитию преходящих ишемических изменений и даже некроза миокарда.

Нарушения плазменного гемостаза, в различной степени выраженные у больных, также играют определенную роль в патогенезе БИМ. Повышение содержания в крови фибриногена и его высокомолекулярных соединений является одной из главных причин нарушения реологических свойств крови, играющих важную роль в прогрессировании заболевания [39].

В возникновении БИМ у больных стабильной стенокардией ведущее значение придается повышению потребности миокарда в кислороде, при вариантной — спазму, при прогрессирующей — повышению агрегационной способности тромбоцитов [6,40].

Приступы стенокардии, включая БИМ, наиболее часто развиваются в течение первых часов после пробуждения. К факторам, которые могли бы внести свой вклад в такие суточные колебания, относятся повышенная частота сердечных сокращений, артериальное давление, концентрация катехоламинов и кортизола в плазме, а также усиление агрегационных свойств тромбоцитов [34].

Важно подчеркнуть, что эпизоды безболевой ишемии миокарда, как и стенокардия, могут провоцироваться физической нагрузкой, эмоциональным напряжением, курением, отменой нитратов — даже после кратковременного курса лечения.

Совокупность патофизиологических и патофизиологических изменений в сердечной мышце при ишемии называют «ишемическим каскадом». Развитие ишемии при резком снижении коронарного кровотока приводит к последовательным реакциям со стороны сердца: в первую очередь, происходит перераспределение перфузии миокарда, затем развиваются нарушения энергетического метаболизма в миокарде, что приводит к снижению сократительной функции — первой реагирует диастолическая функция миокарда, далее включается систолическая дисфункция. Электрокардиографическое и клиническое проявление ишемии наступает в последнюю очередь [28].

Метаболизм ишемизированного миокарда. Ишемия миокарда возникает тогда, когда объем потребления миокардом кислорода и интенсивность аэробного синтеза АТФ недостаточны для поддержания сократительной функции миофибрилл, соответствующей имеющимся ЧСС, АД и инотропному состоянию кардиомиоцитов. У больных ИБС, находящихся в состоянии покоя, уровень коронарной перфузии и потребление миокардом кислорода, как правило, функционально достаточны, однако резерв прироста скорости коронарного кровотока в ответ на повышение метаболических потребностей миокарда (например, на фоне физической нагрузки) у них резко ограничен.

При умеренной ишемии ускоряется процесс гликолиза и увеличивается образование лактата при продолжающемся активном окислении жирных кислот. Ишемизированный миокард частично теряет сократительную способность, и в сердце появляется зона нарушений сократимости.

Умеренно выраженная ишемия миокарда приводит к пропорциональному уменьшению потребления клетками кислорода и образования в них АТФ. Пируват, образующийся в процессе ускоренного гликолиза, не может окисляться в митохондриях и в результате восстанавливается до молочной кислоты в цитоплазме. Интактный миокард в норме активно потребляет лактат, тогда как в условиях ишемии кардиомиоциты начинают его продуцировать. По мере накопления лактата, в клетках происходит снижение рН с нормального уровня до очень низких значений (<6,8).

Снижение внутриклеточного рН нарушает процесс утилизации энергии, высвобождающейся при распаде АТФ. При уменьшении потребления кислорода на 50% основной объем АТФ (60-80%) образуется в митохондриях в процессе окисления жирных кислот. Этому не препятствует ускоренный процесс гликолиза и высокая скорость образования лактата, а скорость захвата клетками жирных кислот снижается только на 40%.

На долю анаэробного синтеза АТФ при умеренно выраженной ишемии приходится лишь 5-15% от об-

щего объема АТФ, образующегося в клетках. Этот факт свидетельствует о важной роли механизмов аэробного синтеза АТФ в условиях частичного нарушения перфузии миокарда.

Целенаправленное фармакологическое угнетение процесса окисления жирных кислот устраняет ингибирующее влияние со стороны NADH и ацетил-КоА и, тем самым, стимулирует окисление пирувата и предотвращает избыточное образование лактата [30].

Методы диагностики болевой и безболевой ишемии миокарда.

С развитием диагностической техники стала возможной верификация диагноза ИБС на основании регистрации различных маркеров ишемии миокарда: смещения сегмента ST, нарушений сегментарной сократимости левого желудочка, нарушений перфузии. По классификации, предложенной Verman (1987), все методы диагностики болевой и безболевой ишемии миокарда делятся на 4 категории:

Электрокардиографические исследования – 24-часовое мониторирование ЭКГ по Холтеру, различные ЭКГ-нагрузочные пробы.

Исследование коронарной перфузии – коронарография и исследования с радиоактивными веществами (сцинтиграфия миокарда и позитронная эмиссионная томография миокарда с 201-Тl, 82-Кl).

Исследования сократимости миокарда – эхокардиография, рентгеноконтрастная или радиоизотопная вентрикулография.

Исследования метаболических изменений миокарда – эмиссионная позитронная томография и исследование ядерного магнитного резонанса с 31-Р, 13-Т и 18-А.

Представленная классификация является своеобразным отражением последовательности биохимических и биофизических изменений, происходящих в миокарде под воздействием острой ишемии – «ишемического каскада» (Huerta et al., 1988).

Электрокардиографические методы исследования являются наиболее распространенными и доступными методами диагностики ИБС, в том числе – безболевой ишемии миокарда. Наиболее достоверную информацию о состоянии интервала ST и зубца Т на ЭКГ и их динамике в течение суток дают современные ЭКГ-мониторы с цифровой записью ЭКГ [27].

Критерием ишемии считается горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST не менее, чем на 1 мм, через 80 или более миллисекунд после точки j (Amsterdam et al., 1986), сохранение этой депрессии сегмента ST не менее 1 минуты, длительность времени между отдельными эпизодами ишемии не менее 1 минуты (правило «1x1x1»). Однако, в ряде случаев может наблюдаться не депрессия, а подъемы интервала ST на ЭКГ. Суточное мониторирование ЭКГ дает информацию о времени начала эпизодов болевой и

безболевой ишемии миокарда, их продолжительности, величине смещения сегмента ST, характеристике сердечного ритма [37].

Нагрузочные пробы основаны на изучении реакции сердечно-сосудистой системы пациента на нагрузку. В настоящее время используются такие нагрузочные электрокардиографические пробы, как тредмилметрия, велоэргометрия, чреспищеводная стимуляция сердца, лекарственные провокационные пробы с дипиридамом, добутамином, аденозином, реже – холодовая проба, психоэмоциональная нагрузка [8]. Как правило, применяют непрерывную ступенчато возрастающую нагрузку на велоэргометре или тредмиле. Пробы с дозированной физической нагрузкой более безопасны, чем, например, инвазивные методы исследования. Нагрузка на тредмиле считается более физиологичной и адекватной для больного, так как он выполняет более привычную для него работу, а движения более однообразны. Наиболее чувствительным признаком ишемии миокарда является депрессия сегмента ST, появляющаяся обычно раньше, чем больной начинает жаловаться на боли [35].

Часто применение нагрузочных проб, когда они действительно необходимы, ограничивается вследствие детренированности, ортопедических и неврологических нарушений, дыхательной недостаточности, заболеваний сосудов ног. В этих случаях обычно прибегают к чреспищеводной электрической стимуляции сердца (ЧПЭСС). При ЧПЭСС повышение потребления кислорода миокардом достигается с помощью навязывания сердцу искусственного частого ритма. Оцениваются результаты теста предсердной стимуляции по тем же критериям, что и результаты обычной ВЭМ. Анализ результатов ЭКГ-проб ставит целью подтвердить ишемическую природу изменений на ЭКГ, определить их связь с патологией коронарных артерий и оценить тяжесть поражения коронарного русла [5].

Исследование сократимости миокарда. Нарушение локальной сократимости – наиболее чувствительный маркер ишемии. Обычно появление нарушений локальной сократимости миокарда предшествует изменениям ишемического типа на ЭКГ и ангинозным болям. В настоящее время для неинвазивной диагностики ишемии миокарда все шире применяется стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ). Применение стресс-ЭхоКГ для выявления безболевой ишемии основано на регистрации нарушений сократимости миокарда с помощью двухмерной эхокардиографии во время проведения нагрузочной пробы [3]. Стресс-эхокардиография не только позволяет выявлять ишемию миокарда во время нагрузки, но и предоставляет возможность оценивать распространенность и выраженность развивающихся при этом на-

рушений локальной сократимости [1]. Критерием ишемии считается преходящая диссинергия миокарда, а также снижение фракции выброса и скорости циркулярного укорочения волокон миокарда. Достоинство этого метода диагностики БИМ в том, что он позволяет не только выявить ее наличие и определить локализацию ишемизированного участка миокарда, но и оценить нарушения систолической и диастолической функции миокарда, гемодинамические проявления БИМ [8].

Важным и информативным методом диагностики безболевого ишемии миокарда можно считать также радионуклидную вентрикулографию. Этот метод может быть использован для оценки функции левого желудочка: общей фракции выброса и регионарного движения стенки в покое и при физической нагрузке. Исследование основано на регистрации изменений состояния радиоактивного пула левого желудочка во время сердечного цикла с помощью гамма-камеры (вентрикулография). Компьютерная обработка полученных результатов позволяет оценить сократительную функцию как всего миокарда (по фракции выброса), так и отдельных его сегментов. Радионуклидную вентрикулографию можно проводить в условиях нагрузки (ВЭМ, тредмил, ЧПЭСС, фармакологические нагрузочные пробы). Признаками ишемии миокарда являются: изменения локального движения стенки левого желудочка, снижение фракции выброса, появление или расширение зон асинергии миокарда. Радионуклидная вентрикулография может использоваться для оценки прогноза ИБС [27].

Одним из перспективных методов диагностики жизнеспособного миокарда является контрастная эхокардиография. По наличию эффекта контраста в миокарде можно точно предсказать эффективность предполагаемой реваскуляризации. В отличие от коронароангиографии при контрастной эхокардиографии становится возможным точное определение зоны коллатерального кровоснабжения.

С помощью современных МР-томографов, позволяющих также контрастировать миокард и оценивать его функциональное состояние (прирост систолического утолщения при введении добутамина), этих недостатков можно избежать, однако дороговизна контрастной МР-томографии не позволяет широко использовать этот метод в диагностике ишемии миокарда [35].

Исследование коронарной перфузии.

Рентгеноконтрастное ангиографическое исследование до сих пор остается «золотым стандартом» диагностики поражения венечных артерий, определения выраженности и распространенности коронарного атеросклероза» (С.Т. Мацкеплишвили, 2001).

Коронарная ангиография является наиболее точным методом верификации диагноза ишемической болезни сердца [35]. Определение локализации и тя-

жести стеноза необходимо для решения вопроса о проведении аортокоронарного шунтирования или транслюминальной ангиопластики.

Существует прямая зависимость между общей длительностью ишемических эпизодов, количеством пораженных артерий и индексом проксимального стеноза, причем суммарная ишемия миокарда, определенная по показателям суточного мониторинга, увеличивается, по мере увеличения обструкции коронарных артерий [10]. Выявлено, что у 94% лиц хотя бы с одним эпизодом безболевого ишемии миокарда при коронарографии обнаруживается стенозирование коронарных артерий, причем у половины больных – не менее 2-х сосудов [8]. На основании результатов коронарографии можно рассчитать прогностический индекс и 5-летнюю выживаемость больных ИБС [10].

Большое практическое значение для выявления ишемии миокарда имеет определение перфузии миокарда с радиоактивным таллием – ^{201}Tl , который при внутривенном введении накапливается в кардиомиоцитах с интенсивностью, пропорциональной коронарной перфузии. При нарушении кровоснабжения миокарда у больных ИБС со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий на скинтиграмме появляются очаговые дефекты накопления изотопа ^{201}Tl , соответствующие зонам нарушения перфузии крови – ишемии. Дефект накопления изотопа соответствует бассейну кровоснабжения пораженной артерии, при поражении 2-3 коронарных артерий регистрируется несколько зон гипоперфузии. Количество и размеры дефектов распределения изотопа коррелируют с риском острых сердечно-сосудистых катастроф в ближайшем будущем и смертностью больных.

Для выявления ишемии миокарда целесообразно проводить скинтиграфию с ^{201}Tl в условиях нагрузочных проб, т.е. с применением тредмила, ВЭМ, ЧПЭС, фармакологических проб. В состоянии покоя дефекты накопления изотопа соответствуют крупноочаговому постинфарктному кардиосклерозу [27].

Исследование метаболизма миокарда. Для исследования метаболической активности, скорости поступления субстратов или оценки других функциональных процессов в миокарде разработаны методы с применением радиоактивных маркеров. В настоящее время синтезировано большое количество радиоактивных маркеров, позволяющих изучать разные аспекты метаболизма эндогенных субстратов в миокарде. В зависимости от физических характеристик изотопа, используют два основных метода визуализации: однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

При проведении ОЭКТ с целью оценки регионарного метаболизма миокарда используют радиоактивные изотопы йода – ^{123}I и ^{131}I . В настоящее время в

кардиологических исследованиях применяют меченые радиоактивным йодом свободные жирные кислоты (СЖК) или их аналоги. Их используют для неинвазивных исследований метаболизма жирных кислот в миокарде человека [33]. Большинство современных данных убедительно свидетельствует о прогностической значимости метода ОЭКТ в оценке перфузии миокарда, изменений фракции выброса и локальной сократимости ЛЖ [7].

О метаболической активности миокарда можно судить с помощью метода позитронно-эмиссионной томографии. В последние годы было синтезировано большое количество соединений, которые можно использовать для изучения метаболизма миокарда методом ПЭТ. При исследованиях метаболических реакций в миокарде человека наибольшее распространение получили пальмитат и ацетат, меченые радиоактивным углеродом ^{11}C (оценка метаболизма жирных кислот) и ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (определение регионарного потребления миокардом глюкозы). Регионарный кровоток оценивается при помощи рубидия-82 или аммиака, меченого ^{13}N [33].

Существует еще один метод визуализации метаболизма миокарда — это магнитно-резонансная томография (МРТ). Для оценки энергетического метаболизма при МРТ использование ^3P позволяет получить информацию об АТФ, креатининфосфате, неорганических фосфатах, фосфатах сахаров и внутриклеточном рН. Однако с помощью данного метода нельзя выяснить, по какому метаболическому пути образуются высокоэнергетические фосфаты. Применение для МРТ субстратов, меченых ^{13}C , позволяет оценить активность цикла трикарбоновых кислот, захват глюкозы и обмен гликогена [15].

Эпизоды безболевой ишемии миокарда характеризуются нарушением регионарного кровотока, а также регионарного потребления миокардом глюкозы, что хорошо констатируется методами позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Однако эти методы визуализации метаболических процессов очень дороги и не могут быть рекомендованы для широкого применения [27].

Лечение болевой и безболевой ишемии миокарда.

Основной целью лечения больных ишемической болезнью сердца является полное устранение всех эпизодов ишемии миокарда — как болевых, так и безболевых, что является средством профилактики возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти. Классический подход к лечению ишемической болезни сердца включает в себя вмешательства, направленные либо на увеличение доставки кислорода к сердечной мышце, либо на уменьшение потребности миокарда в кислороде. Существенных различий в терапии болевой и безболевой форм ишемии, с учетом

единства их патогенеза, в настоящее время нет [15].

Существует три основных направления в лечении ИБС: антитромботическое, антиатеросклеротическое и антиишемическое (или антиангинальное). Лекарственные препараты, влияющие на липиды или снижающие риск тромбообразования, существенно улучшают прогноз как в отношении частоты развития инфаркта миокарда, так и внезапной смерти [20].

Антиишемическое (или антиангинальное) направление лечения ИБС включает в себя использование лекарственных средств, немедикаментозных методов лечения и коронарной хирургии [24].

В настоящее время кардиохирургические вмешательства занимают все большее место в лечении всех форм ИБС, что позволило в ряде стран на 35-47% снизить смертность от ИБС.

Восстановление адекватного кровоснабжения миокарда (прямая реваскуляризация миокарда) закономерно приводит к исчезновению болевой и безболевой ишемии миокарда, уменьшению дисфункции желудочков, электрической нестабильности миокарда, значительно отдалает сроки развития острых форм ИБС, внезапной смерти [24].

Мета-анализ рандомизированных исследований с целью сравнения эффективности медикаментозного и хирургического лечения показал, что АКШ обеспечивает улучшение отдаленной выживаемости пациентов, у которых медикаментозная терапия сопровождается умеренным и высоким риском. Было отмечено, что через 5 лет после АКШ прогрессивно снижалась летальность и улучшалось качество жизни по сравнению с медикаментозным лечением; в дальнейшем, через 10-12 лет, показатели качества жизни и выживаемости в обеих группах становились аналогичными. Следовательно, наибольшей абсолютной пользы вмешательства можно ожидать у пациентов с наибольшим риском, сопровождающим медикаментозную терапию.

Катетеризационные методы улучшения проходимости коронарных артерий (коронарная ангиопластика) основаны на восстановлении нормального просвета сосуда в результате его дилатации и/или уничтожения атеросклеротической бляшки, являющейся причиной стеноза, с помощью катетера, введенного в коронарный сосуд.

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика широко используется в лечении больных стабильной стенокардией напряжения. Проведение баллонной ангиопластики восстанавливает адекватный кровоток в 90-95% случаев. В настоящее время стали использовать стенты, что позволило почти вдвое снизить число рестенозов после проведения коронарной ангиопластики [24].

При определенных видах поражений могут быть использованы альтернативные методы вмешательства. К данным методам относятся лазерная ангиоп-

ластика, роторная ангиопластика и катетерная атерэктомия [20, 24].

Пока еще нет убедительных доказательств, что ЧТКА более эффективна, по сравнению с лекарственной терапией, в отношении устранения риска развития инфаркта миокарда или предупреждения смерти у больных со стабильной стенокардией напряжения (проведено всего три рандомизированных исследования). Однако, согласно результатам исследования АС-МЕ, было отмечено, что после ЧТКА почти на 20% чаще снижалась частота приступов стенокардии, и улучшались результаты нагрузочных тестов по сравнению с медикаментозной терапией. А исследование АСIP привело к заключению, что полная реваскуляризация при помощи АКШ или ЧТКА, проведенная пациентам высокого риска с бессимптомной ишемией и ангиографически значимой ИБС, обеспечивает лучшие результаты, чем медикаментозное лечение. Следовательно, основываясь на ограниченном количестве данных, полученных в рандомизированных исследованиях, был сделан вывод, что в качестве начальной стратегии лечения большинства пациентов с I и II функциональным классом стенокардии следует выбрать медикаментозную терапию, а ЧТКА и АКШ уместно использовать для терапии более тяжелых форм ИБС [17].

Медикаментозное лечение.

Лекарственная терапия больных стенокардией направлена на предотвращение осложнений коронарного атеросклероза и уменьшение тяжести клинических проявлений. Положительный эффект антиангинальных и антиишемических препаратов сопровождается уменьшением частоты как болевых, так и безболевых эпизодов ишемии миокарда. У больных с полностью безболевой ишемией миокарда доказательством эффективности лечения могут служить только уменьшение частоты и продолжительности безболевых эпизодов ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ и увеличение порога возникновения ишемического снижения сегмента ST при проведении пробы с физической нагрузкой [25].

Ведущее место в лечении ИБС занимают антиангинальные или антиишемические препараты, способные предотвращать возникновение ишемии миокарда. Особенно эффективны в терапии болевой и безболевой ишемии миокарда нитраты, антагонисты кальция и бета-блокаторы.

Антагонисты кальция вызывают коронарную и периферическую вазодилатацию. Кроме того, релаксация гладких мышц и снижение постнагрузки, наряду с отрицательным инотропным воздействием некоторых представителей этого класса препаратов, снижает потребление миокардом кислорода. Ряд авторов придерживается мнения, что антагонисты кальция являются средством выбора при лечении больных безболевой ишемией миокарда. Влияя преимущественно на тонус

эпикардиальных коронарных сосудов, антагонисты кальция уменьшают коронарное сопротивление и повышают коронарный кровоток, воздействуя, таким образом, на один из основных механизмов патогенеза БИМ. Имеется мнение, что антагонисты кальция особенно эффективны при лечении больных с БИМ при ангиографически измененных коронарных сосудах [8].

Основные побочные явления, наблюдаемые при приеме антагонистов кальция, это – диспепсия, гиперемия лица, брадикардия, тахикардия, головокружение, отеки ног. Антагонисты кальция, следует иметь в виду, когда бета-блокаторы противопоказаны или неэффективны [20].

Нитраты – самые известные препараты из группы вазодилататоров, применяемых в практической кардиологии. В настоящее время для лечения различных форм ИБС используются три органических нитрата – глицерола тринитрат (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат. Органические нитраты являются донаторами оксида азота (NO), который, запуская ряд метаболических реакций, обуславливает вазодилатирующий эффект. Нитраты вызывают венодилатацию уже при назначении очень малых доз препаратов. Выраженность артериальной вазодилатации прямо пропорциональна дозе органических нитратов [29].

Вазодилатирующий эффект нитратов реализуется через снижение потребности миокарда в кислороде и улучшение миокардиальной перфузии. Снижение потребности миокарда в кислороде достигается за счет уменьшения объема левого желудочка, артериального давления и, главным образом, уменьшения преднагрузки. Снижение среднего давления в аорте также может быть результатом снижения периферического сосудистого сопротивления. Нитраты также обладают антиромботическим и антитромбоцитарным эффектом [10].

Пролонгированные формы нитратов выходят на первое место при длительной поддерживающей терапии хронических форм ИБС. В широко распространенных препаратах изосорбида динитрата активным метаболитом является изосорбид-5-мононитрат, который имеет период полужизни в плазме крови от 4 до 5 часов [12]. Изосорбид-5-мононитрат оказывает выраженное антиангинальное действие. Отмечено, что изосорбид-5-мононитрат способен предотвращать возникновение безболевой ишемии миокарда [26]. По данным некоторых исследований применение изосорбид-5-мононитрата позволяет почти вдвое снизить частоту возникновения безболевой ишемии миокарда, ее общую продолжительность, достоверно снизить частоту выявления БИМ при исследовании сократительной функции миокарда [8].

Основной проблемой, которая возникает при регулярном приеме нитратов, является развитие толерантности. Толерантность распространяется не только на

антиангинальный и гемодинамический эффекты, но также на их антиагрегационное действие. Нитраты часто обладают таким побочным действием, как головная боль, возникающая вследствие дилатации сосудов головного мозга. К менее частым побочным эффектам можно отнести гипотонию, пресинкопальные или синкопальные состояния, брадикардию. Нитраты противопоказаны больным с закрытоугольной формой глаукомы, повышением внутричерепного давления [10].

Кроме того, доказано, что прием недостаточно эффективных доз нитратов повышает болевой порог, вызывая, тем самым, увеличение числа безболевых эпизодов и даже появление подобных эпизодов у таких больных, которые до начала лечения имели только болевые смещения сегмента ST. В настоящее время не получено данных, доказывающих положительное влияние нитратов на прогноз больных ИБС [26].

Бета-адреноблокаторы являются не только антиангинальными препаратами, одновременно они обладают способностью предупреждать развитие осложнений ИБС у больных с высоким риском и улучшать за счет этого прогноз заболевания [4].

По своим фармакодинамическим свойствам БАБ неоднородны. Наиболее часто БАБ классифицируются в зависимости от следующих свойств: кардиоселективность, внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА), наличие вазодилатирующих свойств, продолжительность адреноблокирующего действия. Положительное терапевтическое действие БАБ на больных с ИБС и стенокардией осуществляется за счет суммирования отдельных эффектов. Конечным и самым главным эффектом бета-адреноблокаторов является снижение потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения ЧСС, системного АД и сократительной способности миокарда при сохраняющемся в условиях ИБС недостатке кровоснабжения кардиомиоцитов и в условиях физического напряжения. В связи с увеличением коллатерального кровотока и перераспределением коронарного кровотока в пользу ишемизированных субэндокардиальных слоев миокарда увеличивается доставка кислорода к миокарду.

Кроме того, бета-адреноблокаторы угнетают хронотропную функцию миокарда, снижают возбудимость миокарда желудочков, обуславливая антиаритмический и антифибрилляторный эффекты, а также ослабляют кардиотоксические аритмогенные эффекты катехоламинов. Немаловажным является антиагрегантное действие, присущее некоторым бета-адреноблокаторам и не связанное непосредственно с бета-блокирующей активностью этих препаратов.

Существует мнение, что бета-адреноблокаторы могут рассматриваться в качестве антиангинальных препаратов первого ряда для длительного лечения большинства больных со стабильной стенокардией напря-

жения и безболевой ишемией миокарда. Отмечено уменьшение числа эпизодов и продолжительности преходящих смещений сегмента ST (болевых и безболевых) у больных стенокардией напряжения под влиянием различных бета-блокаторов (подобные данные получены в рандомизированных многоцентровых исследованиях: ASIST, TIBET, TIBBS) [4,6,16]. Бета-блокаторы обладают также не только антиангинальным, но и кардиопротективным действием. БАБ без внутренней симпатомиметической активности улучшают жизненный прогноз за счет снижения смертности и частоты повторного инфаркта миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда, и уменьшают риск его развития у больных с артериальной гипертензией (Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, 1994).

Недостатком бета-адреноблокаторов служит относительно широкий спектр противопоказаний к их назначению и наличие побочных эффектов (резкая брадикардия, гипотония, развитие атриовентрикулярных блокад и др.).

Данные о сравнительном эффекте разных препаратов при безболевой ишемии миокарда противоречивы. По одним данным, наиболее эффективными при, так называемых, циркадных эпизодах БИМ, считаются бета-блокаторы, если нет противопоказаний к их назначению. По другим данным показана эффективность пролонгированных форм нитратов у больных стабильной стенокардией с эпизодами безболевой ишемии миокарда [8,12]. Однако не существует убедительных доказательств, позволяющих отдать предпочтение длительно действующим нитратам или антагонистам кальция, при длительном лечении стенокардии и безболевой ишемии [10]. Более того, в некоторых исследованиях (Р.С. Водопьянова, 1992; В.И. Метелица, 1996) было отмечено парадоксальное увеличение частоты БИМ приблизительно у 20% больных со стенокардией напряжения II-III ФК при приеме антагонистов кальция и нитратов.

При всем различии механизмов действия, описанных выше групп препаратов, главным, с точки зрения антиангинального эффекта, является улучшение коронарного кровотока и снижение потребности миокарда в кислороде, т.е. преимущественно их влияние осуществляется за счет изменения коронарной и системной гемодинамики. Однако возможности этих лекарственных средств нередко оказываются недостаточными для предупреждения развития стенокардии. Определенного аддитивного эффекта пытаются достичь при комбинированном назначении этих лекарств. Однако результаты таких лекарственных сочетаний нередко остаются неудовлетворительными. Метаанализ клинических исследований (Michaelidis AP et al. , 1997, TIBET, IMAGE и др.), где изучалась эффективность комбинированной терапии антиангинальными препаратами, подтвердил, что комбинация двух гемодинамически активных пре-

паратов оказывается не более эффективной, чем применение одного препарата. У ряда больных суммируются побочные эффекты [28]. Кроме того, эти препараты не устраняют метаболические нарушения, которые наблюдаются у больных со стенозом коронарной артерии при повышении нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Метаболические аспекты антиангинальной терапии. Альтернативным подходом к лечению ишемической болезни сердца является уменьшение степени метаболического повреждения, возникающего при определенном уровне ишемии [9]. Это направление получило название цитопротективного или метаболического [13]. Для защиты клеток от действия ишемии можно использовать два подхода: а) усилить метаболизм глюкозы, стимулируя окислительное декарбоксилирование; б) блокировать окисление жирных кислот в миокарде и активизировать, тем самым, окислительное декарбоксилирование. Сочетание этих подходов обеспечивает цитопротекцию миокарда [31]. Медикаментозная оптимизация энергетического метаболизма миокарда без какого-либо прямого отрицательного гемодинамического, инотропного или хронотропного воздействия может оказать положительный эффект у больных ИБС, особенно в тех случаях, когда на фоне приема стандартных антиангинальных препаратов в максимально переносимых дозах у больных сохраняются приступы стенокардии [18].

В настоящее время применяется несколько типов препаратов, каждый из которых по-своему оптимизирует энергетический обмен во время ишемии. Среди воздействий цитопротекторов, применяемых в настоящее время, на энергетический метаболизм миокарда можно выделить следующие: 1) неспецифическое или неселективное ингибирование окисления жирных кислот, 2) фермент-специфическое регулирование метаболизма жирных кислот и глюкозы [9].

Неспецифические модуляторы метаболизма миокарда.

Глио-сиз (пиридоксинил-глиоксилат) — в условиях ишемии вызывает активацию анаэробных процессов в миокарде, оказывает защитное действие на ультраструктуру миокарда при гипоксии.

Цитохром С (цитомак) — активизирует тканевое дыхание и улучшает переносимость миокардом гипоксии.

Олифен — улучшает переносимость гипоксии за счет увеличения утилизации кислорода митохондриями и повышения сопряженности окислительного фосфорилирования.

Фосфаден (аденозин-5-монофосфат) — улучшает метаболизм в миокарде, обладает антиагрегантным и сосудорасширяющим действием.

Натрия аденозинтрифосфат — оказывает положительное влияние на метаболические процессы в миокарде и коронарное кровообращение.

Специфические модуляторы метаболизма миокарда.

~ *Антагонисты карнитинпальмитоилтрансферазы-1 (КПТ-1):* этомоксир, оксифеницин, метилпальмоксират. КПТ-1 — основной лимитирующий фермент окисления жирных кислот. Этомоксир оптимизирует энергетический метаболизм и усиливает расщепление глюкозы, угнетая перенос жирных кислот из цитоплазмы клеток в митохондрии. Таким образом, этомоксир стимулирует окисление глюкозы и ингибирует бета-окисление жирных кислот. Однако эти препараты не применяются в клинике из-за высокого риска развития такого побочного эффекта, как гипертрофия миокарда, и из-за незначительного влияния на сократительную функцию.

~ *Прямые активаторы пируватдегидрогеназного (ПДГ) комплекса.* Дихлорацетат — прототип этого класса препаратов, является ингибитором киназы ПДГ и блокирует фосфорилирование — инактивацию ПДГ комплекса. Стимуляция окисления глюкозы и лактата приводит к увеличению доли ацетил-КоА углеводного происхождения. Окисление глюкозы при этом возрастает за счет подавления распада жирных кислот в результате ингибирования как бета-окисления жирных кислот в митохондриях, так и транслокации жирных кислот, осуществляемой КПТ-1 (опосредованно). В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что дихлорацетат обладает антиишемическими свойствами, а также ускоренно восстанавливает сократительную функцию миокарда в постишемическом периоде.

~ *Модуляторы митохондриального ацетил — КоА : L-карнитин и пропионил-L-карнитин.* Помимо участия в регуляции захвата жирных кислот в митохондриях (связывает токсические метаболиты СЖК, накапливающиеся в сердце при ишемии), L-карнитин является компонентом основной транспортной системы, осуществляющей перенос ацетил-КоА из митохондрии в цитозоль. Благодаря снижению уровня митохондриального ацетил-КоА, L-карнитин и его аналог — пропионил-L-карнитин — стимулируют окисление глюкозы и благотворно влияют на функциональное состояние миокарда (улучшают метаболизм пирувата, снижают образование лактата, уменьшают ацидоз). В клинических исследованиях как карнитин, так и пропионил-L-карнитин проявили антиишемические свойства. У больных со стабильными формами ИБС эти препараты повышают устойчивость к физическим нагрузкам и увеличивают порог ишемии, однако данных о влиянии на безболевою ишемию миокарда нет [21,31].

Милдронат является структурным аналогом карнитина, регулирует карнитин-зависимый метаболизм жирных кислот на фоне оптимизации альтернативных путей энергопродукции и снижения потребления экзогенного кислорода. В клинических исследованиях, где изучалась эффективность милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения, было отмечено на

фоне терапии милдронатом уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение инотропной функции миокарда и хорошая переносимость препарата. В этих исследованиях не было изучено влияние милдроната на безболевою ишемию миокарда [23,11].

~ *Производные пиперазина.*

Ранолазин стимулирует окисление глюкозы и ингибирует бета-окисление жирных кислот как во время, так и при отсутствии ишемии. Было показано, что этот препарат эффективен при хронической стабильной стенокардии: уменьшает количество приступов и улучшает переносимость физической нагрузки (продолжительность нагрузки до появления болевого приступа). В экспериментальных данных отмечено снижение образования лактата в ткани (параллельно активации ПДГ комплекса) и уменьшение высвобождения цитозольных маркеров повреждения кардиомиоцитов в условиях ограниченной перфузии в присутствии ранолазина. В присутствии этого препарата также отмечается более быстрое и полное восстановление сократительной функции миокарда и подавление окисления жирных кислот во время реперфузии [21]. По данным международного мультицентрового клинического исследования CARISA, ранолазин увеличивает способность к физической нагрузке и дает дополнительный антиангинальный эффект у больных ИБС с тяжелой хронической стенокардией, принимающих стандартные дозы атенолола, амлодипина или дилтиазема, без отрицательного влияния на выживаемость на протяжении 1-2 лет лечения. Не выявлено данных о влиянии ранолазина на безболевою ишемию миокарда [36].

Триметазидин занимает первое место в ряду широко применяемых антиангинальных препаратов, механизм действия которых можно определить как оптимизацию энергетического метаболизма [21]. Этот препарат оказывает защитное действие на ишемизированный миокард, не влияя на соотношение между обеспечением и потребностью миокарда в энергетических субстратах, т.е. триметазидин не влияет ни на кровоснабжение, ни на потребление кислорода миокардом [30]. Триметазидин селективно угнетает «длинноцепочечную» 3-кетоацил-КоА-тиолазу — последний фермент, участвующий в бета-окислении жирных кислот. Ингибируя окисление жирных кислот, триметазидин приводит к значительному увеличению активности ключевого фермента окисления глюкозы — пируватдегидрогеназы. Это способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону окисления глюкозы, уменьшению ацидоза и накоплению ионов натрия и кальция в клетках миокарда, обеспечивая, тем самым, защиту мембранных структур клетки и поддержку сократительной функции миокарда в условиях ишемии. Кроме того, триметазидин препятствует агрегации тром-

боцитов за счет подавления биосинтеза тромбосана А₂, а также подавляет накопление и активацию нейтрофилов в зоне ишемии и индуцирует их апоптоз [19].

Необходимо подчеркнуть протективное действие триметазида в отношении перекисного окисления липидов и увеличения проницаемости клеточных мембран для натрия, индуцированных свободными радикалами кислорода [30]. Триметазидин также оказывает выраженное цитопротективное действие на миокард посредством стимуляции внутриклеточного обмена фосфолипидов и ускоренного обновления повреждающихся фосфолипидных мембранных структур.

Триметазидин является препаратом, антиишемические свойства которого не обусловлены гемодинамическими эффектами — такими, как коронарная вазодилатация или снижение артериального давления. Кроме того, триметазидин обладает высокой антиангинальной эффективностью [18], улучшает функциональное состояние ЛЖ в покое и повышает ишемический порог, достигаемый пациентом при физической нагрузке. В основе всего этого лежит кардиопротективное действие препарата [30]. По некоторым данным литературы, триметазидин оказывает опосредованное антиоксидантное действие [19]. Триметазидин также уменьшает региональную дисфункцию миокарда в покое и при ишемии, вызванной нагрузкой, у больных с хронической коронарной недостаточностью, не влияя на гемодинамические показатели, которые определяют потребление кислорода в миокарде [32]. Помимо клинической эффективности, триметазидин обладает превосходным профилем переносимости, не вызывая нежелательных побочных эффектов [30].

Триметазидин улучшает клинический статус больных ИБС. В клинических исследованиях была доказана терапевтическая эффективность триметазида как при монотерапии (Dalla-Volta et al., 1990; TEMS, 1994), так и в комбинации с гемодинамически активными препаратами (Levy S., 1982; Michaelides A.P., 1997), что позволило Европейскому обществу кардиологов рекомендовать триметазидин для лечения больных стенокардией напряжения [20]. По данным исследования TEMS, на фоне терапии триметазидином отмечалось уменьшение частоты безболевых эпизодов ишемии миокарда, однако в меньшей степени, по сравнению с уменьшением количества болевых эпизодов.

Таким образом, благодаря цитопротективному механизму действия, высокой антиангинальной эффективности и способности уменьшать количество эпизодов ишемии, триметазидин показан и в качестве монотерапии, и в комбинации с гемодинамически активными антиангинальными препаратами больным стабильной стенокардией с эпизодами безболевой ишемии миокарда.

Литература

1. Алехин М.Н., Божьев А.М., Морозова Ю.А. Возможности стресс-эхокардиографии с тредмилом в оценке безболевой ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. — 2000. — №11. — с. 13-16.
2. Алмазов В.А., Трешкур Т.В., Гудкова А.Я. Оценка антиангинального и гемодинамического эффекта однократного и регулярного приема изосорбид-5-мононитрата. Кардиология. — 1998. — №2. — с. 25-28.
3. Анчиполовская Н.Г., Барт Б.Я., Башинский С.Е. «Немая» ишемия миокарда: сравнительная оценка методов выявления, клиническое и прогностическое значение. Кардиология. — 1994. — №5. — с. 82-85.
4. Аронов Д.М. Роль бета-блокаторов в лечении стабильной стенокардии. Русский медицинский журнал. — 2000. — Том 8. — №2. — с. 71-77.
5. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 296 с.
6. Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В., Кондратьев В.В. Эффективность основных антиангинальных препаратов у больных со стенокардией в зависимости от наличия безболевых эпизодов ишемии миокарда. Кардиология. — 1998. — №2. — с. 20-24.
7. Бэкс Дж.Дж., Клейн Л.Дж., Слэф Г. В. Применение методов визуализации метаболических процессов при оценке ишемии и жизнеспособности миокарда. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2002. — №8. — с. 7-14.
8. Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С. и др. Безболевая ишемия миокарда. «Тетрафарм». — М. — 1995. — С.103.
9. Джексон Г. Цитопротективные лекарственные препараты, используемые для лечения больных стабильной стенокардией. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2000. — №4. — с. 7-8.
10. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца, Американского Кардиологического Колледжа и Американского Колледжа Докторов Американского общества терапии. Пер с англ/JACC Vol. 33, No 7, 1999.
11. Забела П.В. и соавт. Опыт клинического применения милдроната у больных стенокардией // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991. — Вып. 19. — с. 149-152.
12. Казачкина С. С., Лупанов В. П., Васильева Н. Н. Применение препарата изосорбид-5-мононитрата — Эфокс лонг — у больных стабильной стенокардией напряжения и безболевой ишемией миокарда//Кардиология. — 2002. — №4. — с. 7-10.
13. Карпов Ю.А. Метаболические аспекты современной антиангинальной терапии. Международный Медицинский Журнал. — 2001. — №5. — с. 127-129.
14. Карпов Ю.А. Особенности течения и лечения ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста. Международный Медицинский Журнал. — 1999. — №3-4. — с. 139-143.
15. Кнути Дж. Визуализация субстратного метаболизма в миокарде с помощью позитронной эмиссионной томографии. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2000. — №5. — с. 17-20.
16. Козилова Н.А. Оценка эффективности триметазидина, атенолола и их комбинаций с изосорбидом динитратом при безболевой ишемии миокарда // Кардиология. — 2000. — №11. — с.50.
17. Коронарное шунтирование. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца, Американского Кардиологического Колледжа. Пер. с англ/ JACC Vol. 34, No. 4, 1999.
18. Лаллоуэт А. Триметазидин увеличивает обмен фосфолипидов в кардиомиоцитах желудочков. Пер. с англ // Сердце и метаболизм. — 2000. — №4. — с. 9-11.
19. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю.Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина // Кардиология. — 2001. — №3. — с. 21-28.
20. Лечение больных стабильной стенокардией напряжения. Рекомендации целевой группы Европейского Кардиологического Общества. Пер. с англ // Eur. Heart J. — 1997. — V. 18, 394-413.
21. Лопасчук Г.Д., Кантор П.Ф., Дик Дж.Р. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы: новый подход к лечению ишемической болезни сердца? Пер. с англ // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Том 21. — №2. — с. 21-28.
22. Лупанов В.П. Применение нитратов при стенокардии. Русский медицинский журнал. — 2000. — Том 8. — №2. — с. 65-70.
23. Люсов В.А. и соавт. Клинико-экспериментальные данные о влиянии милдроната на коронарное кровообращение // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. — Рига: Зинатне, 1991. — Вып. 19. — с. 85-90.
24. Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. Реваскуляризация миокарда. — М.: ООО «МАКС Пресс». — 2000. — 18 с., ил.
25. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — №1. — с. 76-83.
26. Марцевич С.Ю. Применение изосорбид-5-мононитрата для лечения ишемической болезни сердца // Кардиология. — 2000. — №4. — с. 87-90.
27. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Мед. лит., 2002. — 464 с.: ил.
28. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // Кардиология. — 2000. — №9. — с. 106-119.
29. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Нитраты. — Москва, ЗАО «Информатик». — 1998. — 43 с., ил.
30. Чирчия С.Л. Метаболизм миокарда при стенокардии. Пер. с англ // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Выпуск 60. — Том 21. — №2. — с. 45-49.
31. Чирчия С.Л., Фрагасо Г. Влияние на метаболизм при ишемической болезни сердца. Пер. с англ. Миокардиальная цитопротекция: от стенокардии до тромбозиса / Материалы спутникового симпозиума XIV Конгресса Европейского Кардиологического Общества. — 1992. — с. 2-5.
32. Чирчия С.Л., Фрагасо Г., Дабровски П. Влияние триметазидина на дисфункцию левого желудочка при ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Пер. с англ // Международный Медицинский Журнал. — 1999. — №1-2. — 36-39.
33. Шелберт Х.Р. Изучение метаболических процессов в миокарде человека с помощью методов позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Пер. с англ // Медикография: Метаболизм миокарда и лечение ИБС. — 1999. — Выпуск 60. — Т.21. — №2. — с. 54-64.
34. Шлант Р.К., Александер Р.В. (редакторы). Клиническая кардиология. Пер. с англ. — М.; СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 1998. — 576 с., ил.
35. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: ключи к диагнозу. — 2-е изд., испр. М.: Видар, 1998. — 336 с.: ил.
36. Chaitman B.R., Barr R.L., Parker J.O. et al. For the Combination Assessment of Ranolazini In Stable Angina (CARISA) Investigators. A Randomized Controlled Trial//JAMA 2004; 291: 309-316.
37. Deanfield J.E., Shea M. et al. Transient ST-segment depression as marker of myocardial ischemia during daily life//Am. J. Cardiol. 1984. 54: 1195-1200.
38. Fuster V., Fallon J.T., Nemerson Y. Coronary thrombosis//Lancet 1996; 348 Suppl 1: S7-10.
39. Libbi P. Molecular bases of the acute coronary syndromes//Circulation 1995; 91:2844-50.
40. Rozanski A, Bergman D. Silent myocardial ischemia: pathophysiology, frequency of occurrence, and approaches toward detection//Am. Heart J. 1987; 114: 615-626.

Поступила 17/06-2004