

ЕСТЬ ЛИ МЕСТО КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА? (обзор литературы)*

Журавлёва Л. В., Лопина Н. А.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков
l.zhuravlyova@mail.ru

Согласно данным ВОЗ основными причинами смертей, как в Европе, так и во всём мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Безусловно, ведущее место в структуре кардиоваскулярной (КВ) заболеваемости принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), и лежащему в её основе коронарному атеросклерозу. Наряду с этим, во всём мире отмечается стремительный рост числа больных сахарным диабетом (СД) [1–3]. У лиц с СД 2 типа течение атеросклеротического процесса носит ускоренный характер. Пациенты с СД 2 типа составляют группу очень высокого КВ риска. Для данной категории лиц приемлим термин «синдром раннего сосудистого старения» (*Early Vascular Aging* — EVA синдром), который объединяет неблагоприятное действие множества патогенетических факторов, таких как дислипидемия, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, гипергликемия, постпрандиальная гипергликемия, окислительный стресс (ОС), эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция [4–6].

Патогенетические механизмы поражения сердца и сосудов у больных сахарным диабетом.

Характерными КВ поражениями у больных СД является диабетическая кардиомиопатия и поражение сосудов сердца.

Диабетическая кардиомиопатия (ДКМП) — патология сердечной мышцы у больных СД, не связанная с возрастом, артериальной гипертензией (АГ), клапанными пороками сердца, ожирением, гиперлипидемией и патологией коронарных сосудов, проявляющаяся широким спектром биохимических, а также структурных нарушений, которые приводят впоследствии к систолической и диастолической дисфункции, а в завершении — к застойной сердечной недостаточности (СН). По механизму развития ДКМП подразделяют на первичную и вторичную. Первичная является результатом накопления в интерстициальной ткани миокарда гликопротеидных комплексов, глюкуронатов и аномального коллагена. Вторичная развивается вслед-

* Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности. Рукопись поступила в редакцию 9.09.2016.

ствии поражения микроциркуляции при развитии микроангиопатии. Как правило, эти два процесса развиваются параллельно. Основной причиной ДКМП является нарушение окислительно-восстановительных реакций вследствие недостаточного поступления энергетических субстратов в условиях гипергликемии [5–8]. Таким образом, ДКМП патогенетически представляет собой один из вариантов дисметаболической кардиопатии и подразумевает специфические для диабета дистрофические изменения в миокарде за счет длительных метаболических нарушений в виде присущих диабету нарушений: энергообеспечения клеток, синтеза белков, электролитного обмена и обмена микроэлементов, окислительно-восстановительных процессов, кислородно-транспортной функции крови и др. Определенная роль в происхождении ДКМП принадлежит микроангиопатии, а также дисгормональным расстройствам.

Поражение сосудов у больных СД. Для пациентов с СД 2 типа характерно ускоренное развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса [5, 7, 8].

Механизмы поражения сосудов, лежащие в основе развития ИБС у больных СД: механическая обструкция (обструкция эпикардальных артерий атеросклеротической бляшкой); динамическая обструкция (локальный или диффузный спазм нормальных или атеросклеротических артерий); микроваскулярная дисфункция.

Для большинства больных с СД 2 типа характерен диффузный и протяженный характер поражения коронарного русла, преимущественно многососудистое поражение, поражение средних и дистальных отделов коронарных артерий (КА).

Влияние ишемии на состояние миокарда. При развитии острой ишемии миокарда длительностью более 20 минут в зоне ишемии развивается некроз кардиомиоцитов. Однако, часть кардиомиоцитов находятся в состоянии оглушенности (гибернации). «Оглушенный» миокард — переходящая, но относительно длительная транзиторная постишемическая его дисфункция (депрессия, снижение сократимости) на фоне снижения кровотока. Гибернация мио-

карда может формироваться в условиях нестабильной стенокардии (на фоне повторных эпизодов ишемии, но без необратимого повреждения ткани) или после тромболитика при остром инфаркте миокарда (ОИМ) (когда кровоток быстро восстанавливается). Обычно при отсутствии обширного инфаркта миокарда (ИМ) сократимость восстанавливается в течение нескольких последующих дней [9, 10].

Наличие гибернирующих кардиомиоцитов характерно для стабильной и нестабильной стенокардии, ОИМ, хронической сердечной недостаточности (СН) (ХСН) и дисфункции левого желудочка (ишемия потенциально обратима) [9, 10]. Различают 3 формы гибернации миокарда — острую (он восстанавливается немедленно или в ближайшие сроки после его реваскуляризации), подострую (функция миокарда восстанавливается уже через несколько месяцев после реваскуляризации) и хроническую (функция миокарда восстанавливается в течение целого года). Соответственно, клинические проявления хронической ИБС могут быть обусловлены несколькими изменениями: фиксированное сужение просвета КА; локальный или диффузный спазм КА; микроваскулярная дисфункция КА; нарушение функции миокарда левого желудочка, вызванные некрозом и/или гибернацией (ишемическая кардиомиопатия).

Энергопродукция в миокарде в норме. Энергетический обмен миокарда примерно на 85% осуществляется при участии кислорода. В состоянии относительного покоя миокард потребляет 8–10 мл кислорода на 100 г ткани, что примерно в 15 раз выше, чем средний уровень потребления кислорода другими органами и тканями. Основной энергетический субстрат для кардиомиоцита в норме — нейтральные жиры и свободные жирные кислоты (СЖК), обеспечивающие процессы энергообеспечения более, чем на 70% (β -окисление). В меньшей степени энергообеспечение миокарда осуществляется за счёт глюкозы (10–30% аэробный гликолиз при участии кислорода и анаэробный гликолиз — 10%) [9–11].

Энергопродукция в миокарде в условиях ишемии. Термин «ишемия миокарда»

означает состояние, когда приток кислорода в сердечную мышцу становится недостаточным для поддержания скорости окислительных процессов в клетке. При этом происходит активация каскада реакций, которые прекращают всю функциональную активность клеток миокарда, разрушая и уничтожая их органеллы. Механизмы клеточной регуляции и поддержания ионного равновесия включают системы, передающие гормональный сигнал (аденилатциклаза, фосфолипаза С), системы активного транспорта (Ca^{2+} -насосы, Na^+/K^+ -насосы), вторичные системы активного транспорта (обмен Na^+ /протон, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ антипорт, котранспорт $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$), ионные каналы (Na, K, Ca), некоторые ферментные системы (протеинкиназа С, цАМФ-зависимая протеинкиназа), системы, регулируемые кальмодулином. Через несколько секунд после начала ишемических изменений возникают метаболические нарушения, которые затрагивают, прежде всего, электрическую активность, сократительную функцию клеток и при продолжающейся ишемии угрожают их жизнеспособности. Снижение снабжения кислородом и поступления субстрата уменьшает продукцию энергии митохондриями.

При гипоксических состояниях изменяется характер энергообеспечения миокарда: большинство реакций идут по пути анаэробного гликолиза, но этого недостаточно для обеспечения энергетических потребностей клеток миокарда. Основным энергетическим субстратом становится лактат. Причём, в условиях ишемии энергетический выход на одну молекулу глюкозы в процессе гликолиза составляет всего две молекулы АТФ, а при аэробном окислении одной молекулы глюкозы является источником образования 36 молекул АТФ. Метаболическими особенностями миокарда являются отсутствие запасов АТФ, КФК и кислорода, которых в случае развития ишемии миокарда хватает лишь на очень короткое время, а снижение уровня АТФ менее чем на 10% по сравнению с нормой приводит к необратимому повреждению миокарда [9–11].

В итоге, в условиях ишемии миокарда уменьшается продукция АТФ и накапливаются свободные радикалы на фоне ОС.

При анаэробном гликолизе происходит накопление ионов H^+ и лактата, что приводит к внутриклеточному ацидозу. Внутриклеточный ацидоз в сочетании с энергетическим дефицитом тормозит большинство биохимических реакций в клетке, протекающих при участии ферментов. В результате этого появляются множественные нарушения ионного равновесия, в частности, прекращается работа трансмембранных ионообменных каналов, особенно тех, которые являются АТФ-зависимыми, сохраняется лишь пассивное передвижение ионов. Инактивация Na^+/K^+ -обмена, обеспечивающего выведение из клетки Na^+ и поступление K^+ , приводит к перегрузке клетки Na^+ . Кроме того, возникает потребность в АТФ-независимом обмене Na^+/H^+ , который становится существенным регулятором рН. Этот процесс также способствует перенасыщению клеток натрием. Накопление ионов Na^+ сопровождается интенсивным поступлением в клетку воды. Возникает так называемый клеточный отек, усугубляющий ишемию путем сдавливания капилляров в системе микроциркуляции. Параллельно с этим наблюдается потеря клеткой K^+ вследствие открытия АТФ-зависимого мембранного калиевого канала. В результате, протоны H^+ не выводятся из клетки и аккумулируются в цитоплазме, усиливая внутриклеточный ацидоз. Он развивается в течение 10–15 секунд ишемии и наступает одновременно со снижением сократительной способности миокарда.

В случае продолжающегося роста дефицита макроэргов нарушается транспорт ионов и Ca^{2+} -АТФ-азы. В первую очередь прекращается энергозависимый транспорт ионов Ca^{2+} внутрь миоцита, и меняется концентрация Ca^{2+} в митохондриях. Накопление ионов Ca^{2+} в цитоплазме негативно сказывается на работе миокарда и, в конечном счёте, приводит к снижению сократительной способности. Повышение содержания ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах приводит к развитию ишемической контрактуры с последующим снижением исходно низкого при ишемии кровотока и ускоряет превращение обратимой ишемии в необратимую. При ишемии резко возрастает уровень внутримитохондриального Ca^{2+} , что приводит

к специфическому повреждению митохондрий, которые в зависимости от тяжести поражения определяют потенциал для фосфорилирования во время реперфузии. Массивное накопление кальция, превышающее определенный порог, приводит к некрозу клеток миокарда [9–12].

Основные терапевтические стратегии, направленные на уменьшение ишемии. В исследовании COURAGE было продемонстрировано, что уменьшение ишемии может достоверно влиять на прогноз — комбинированный показатель общей смертности или частоты развития нефатального ИМ уменьшался вдвое при статистически значимом уменьшении ишемии. У лиц с гибернирующим миокардом проведение реваскуляризации может способствовать восстановлению сократительной способности левого желудочка [13]. Однако существующие современные методы реваскуляризации миокарда (стентирование и аортокоронарное шунтирование (АКШ)) не могут в полной мере обеспечить уменьшение ишемии миокарда в силу разнообразных причин.

Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных со стабильной стенокардией все препараты можно разделить на прогноз-модифицирующие и симптом-модифицирующие [2, 3, 14, 15]. Для улучшения прогноза: антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ, β -блокаторы (после ОИМ и при СН); для уменьшения симптомов — β -блокаторы, антагонисты кальция, ивабрадин, нитраты продленного действия.

По данным эпидемиологического исследования ЭСКУЛАП (Эпидемиологическое исследование Клинического течения и лечения стабильной стенокардии У пациентов в реальной Амбулаторной Практике), инициированного Рабочей группой по неотложной кардиологии Ассоциации кардиологов Украины, после инвазивного вмешательства у 70 % пациентов сохранялись приступы стенокардии. В регистре принимало участие 1896 больных из 17 регионов Украины. В числе больных, обратившихся в поликлинические отделения, находились пациенты, которым ранее было проведено инвазивное лечение стенокардии: у 11,6 % больных

выполнено перкутанное коронарное вмешательство (ПКВ) со стентированием венечных артерий, у 11,7 % — АКШ. В период после реваскуляризации миокарда у большей части больных в период наблюдения до 5 лет регистрировали приступы стенокардии [16].

В исследовании COURAGE также было продемонстрировано сохранение приступов стенокардии как у стентированных пациентов, так и лиц, получающих оптимальную медикаментозную терапию [13]. Аналогичные данные были продемонстрированы в исследованиях RITA-2, TIMI MASS II, BARI, CABRI, EAST: у значительного количества пациентов сохраняется стенокардия даже после «успешной» реваскуляризации. Это подтверждается тем, что необходимость в антиангинальной терапии после ПКВ по данным исследований достаточно высокая у больных со стабильной ИБС. Например, в исследовании EUROPA 55 % больных в анамнезе перенесли более одного реваскуляризационного вмешательства до рандомизации и исходно 62 % больных получали β -адреноблокаторы, 31 % — антагонисты Ca^{2+} , 43 % — нитраты; в исследовании ACTION 45 % больных перенесли реваскуляризацию миокарда до включения в исследование, исходно 80 % больных получали β -блокаторы и 38 % — нитраты; в исследовании PEACE 72 % включенных больных в анамнезе перенесли реваскуляризацию миокарда, исходно 60 % больных получали β -блокаторы, 36 % — антагонисты Ca^{2+} . По данным Пархоменко А. Н., количество пациентов без стенокардии после реваскуляризации миокарда колеблется от 18 до 30 %, при этом с увеличением давности процедуры количество лиц со стенокардией увеличивается [17–19].

Причины возобновления боли после успешной реваскуляризации.

Известно, что анатомическая выраженность стеноза 50–90 % плохо коррелирует с его функциональной значимостью. Зачастую проводится стентирование наиболее анатомически более выраженных стенозов коронарных артерий без оценки фракционного резерва кровотока (fractional flow reserve — FFR) и, возможно, не замече-

ными остаются анатомически не значимые, но гемодинамически функционально значимые стенозы. Определение FFR — это метод, используемый при коронарографии для измерения различия давления в стенозированной КА с целью определения вероятности ишемии миокарда. FFR определяется как отношение давления дистальнее стеноза к давлению до проксимальнее стеноза. Измерение FFR во время проведения коронарографии существенно влияет на оценку как выявления значимых стенозов КА, так и на тактику дальнейшего ведения пациента. Нормальное значение $FFR = 1-0,75$; гемодинамически значимые стенозы соответствуют $FFR < 0,75$.

Если говорить о причинах возобновления боли после ПКВ, то это могут быть [18, 20]: развитие рестеноза в стентированном участке артерии, прогрессирование атеросклеротического поражения КА, неполная реваскуляризация, дисфункция микрососудистого коронарного русла, спазм эпикардиальных артерий, спазм КА в участке, примыкающем к стенту.

У больного с ИБС и СД могут иметь место как ускоренный атеросклеротический процесс с высокой частотой рестенозирования, так и функциональные причины, включающие дисфункцию микрососудистого русла, спазмы, поражение микроциркуляторного русла вследствие набухания кардиомиоцитов, нарушения кровотока в мелких КА, так называемая микроваскулярная стенокардия даже на фоне ангиографически интактных коронарных сосудов. Микроваскулярная стенокардия небезобидна. Результаты 20-летнего наблюдения за 17 435 больными в Дании с неизменными КА и необструктивным поражением КА со стенокардией показали 52 и 85 % повышенного риска крупных КВ событий (СС смертность, госпитализация по поводу ОИМ, СН, инсульта) и 29 % и 52 % повышение риска общей смертности соответственно в этих группах без существенных различий по половому признаку [18].

Таким образом, причинами сохранения стенокардии после «успешной» реваскуляризации может быть неполная реваскуляризация, прогрессирование атеросклероза

в интактных КА и стентированных сегментах. Однако большая распространенность стенокардии после восстановления кровообращения поддерживает гипотезу, согласно которой в патогенез ишемии вносят вклад другие механизмы, не связанные с обструкцией КА, требующие наряду со стандартно проводимой терапией защиты миокарда на уровне кардиомиоцита. Кроме того, отдельного внимания заслуживает также реперфузионное повреждение миокарда.

Реперфузионное повреждение миокарда, феномен «no-reflow».

Ещё в 1977 году В. Bulkely и G. Hutchins опубликовали результаты исследования по изучению состояния миокарда у 58 больных, подвергнутых АКШ (все пациенты погибли в течение 1 месяца после оперативного вмешательства), в которых сделали вывод о существовании «парадокса повреждения миокарда», имевшего место, несмотря на успешное выполнение реваскуляризации миокарда. В возникновении и прогрессировании так называемого «ишемического реперфузионного повреждения» важную роль играет образование реактивных радикалов кислорода в ответ на реперфузию ишемизированного миокарда, приводящее к перегрузке кардиомиоцитов Ca^{2+} , что в итоге вызывает повреждение и гибель кардиомиоцитов. Реперфузионное повреждение миокарда сопровождается активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением ферментов антиоксидантной системы (АОС) [21, 22]. Данное состояние может осложняться возникновением реперфузионных аритмий, появлением новых очагов некроза миокарда, состоянием «оглушенности» миокарда и синдромом постишемической сократительной дисфункции со сниженным сердечным выбросом, которые сохраняются в течение нескольких часов и даже дней после восстановления коронарного кровотока, а в некоторых случаях — и необратимым реперфузионным повреждением миокарда. Реперфузионные осложнения, возникающие при проведении реваскуляризации после длительного существования тяжелой ишемии, достоверно ухудшают прогноз [23, 24].

В последнее время активно изучается феномен *no-reflow*, который представляет

собой резкое замедление скорости антеградного кровотока или его отсутствие (следовательно, грубое нарушение перфузии миокарда), несмотря на устранение очевидного препятствия кровотоку в эпикардиальной КА. Клинически проявляется развитием ангинозных болей, по данным ЭКГ — элевация сегмента ST, при коронарографии кровотоков TIMI 0–2.

Феномен *no-reflow* может возникнуть в результате [25–27]: микрососудистой эмболизации тромбами или частями атеросклеротической бляшки (липофильные); дистальнее реперфузионного повреждения миокарда; микрососудистого нарушения, вазоспазма; эндотелиальной дисфункции, эндотелиального отёка; воспаления или отека миокарда и, вследствие этого, нарушения микроциркуляции. Феномен *no-reflow* может привести к длительной ишемии миокарда, к возникновению тяжелых аритмий и критических гемодинамических нарушений, и связан он со значимым увеличением частоты КВ осложнений. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с метаболическим синдромом, у лиц с СД 2 типа, имело место достоверно более частое развитие данного феномена. Достоверно чаще у пациентов с СД 2 типа развивался дистальный эмболизм, который ассоциировался с более низкой выживаемостью при длительном наблюдении [5, 8, 28, 29].

Кардиометаболическая терапия, классификация.

В последнее время огромное внимание, как в отечественной, так и в зарубежной литературе уделяется вопросу кардиопротекции. Проводится непрерывный поиск препаратов метаболической коррекции ишемического/реперфузионного повреждения ввиду того, что известные гемодинамические препараты не оказывают должной кардиопротекции.

Еще в 1991 году Феррари Р. опубликовал работу о метаболической протекции ишемического повреждения миокарда свободными радикалами путем применения тиолосодержащих веществ [22]. Однако в последнее время, учитывая накопленные данные по сохранению ангинозных болей по-

сле «успешной» реваскуляризации, ключевым вопросом является возможность медикаментозного влияния на кардиомиоциты, а также поиск средств, оказывающих метаболическое влияние, результатом которого является повышение содержания АТФ в миокарде [13, 17, 18].

Несмотря на проведение стандартной медикаментозной терапии у пациентов с ИБС, особенно при сочетании с СД 2 типа, необходимо проведение метаболической (кардиопротекторной, или кардиоцитопротекторной) терапии для прямого защитного влияния на кардиомиоцит, что способствует его выживаемости в условиях ишемии (гипоксии).

Цитопротекторы («защищающие клетку») — класс фармакологических препаратов. До сих пор нет четкого представления, какие препараты следует относить к цитопротекторам. Гастроэнтерологи, говоря о цитопротекции, имеют в виду, прежде всего, препараты, улучшающие свойства желудочной слизи и состояния слизистой желудочно-кишечного тракта, гепатологи — препараты, улучшающие метаболизм печени — гепатоболитики (эссенциальные фосфолипиды и т. д.) [30, 31]. В более широком смысле, к цитопротекторам относятся лекарственные средства, действующие на метаболизм всего организма, что позволяет оказывать влияние не на следствие патологического процесса, а на его причины на клеточном уровне. К сожалению, до настоящего времени не существует единой классификации цитопротекторов. Учитывая современный уровень знаний в области биохимии и патофизиологии клетки, развитие технологий синтеза органических соединений и возможности фармацевтической промышленности, представляется, что наиболее удобна классификация, предложенная Михиным В. П. [32]:

Классификация цитопротекторов по локализации фармакологического эффекта:

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы:

1.1. Торможение окисления жирных кислот:

— подавление β -окисления жирных кислот (триметазидин);

— подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (милдронат);

1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина);

1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10).

2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии (фосфокреатин, глюкозо-инсулиновая смесь, янтарная кислота).

3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин).

4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

Из перечисленных препаратов наибольшее применение нашли так называемые внутримитохондриальные цитопротекторы. Основа их действия — оптимизация метаболизма клетки, находящейся в условиях ишемии и ОС [2, 13]:

— сдвиг баланса энергопродукции в сторону метаболизма глюкозы с увеличением интенсивности аэробного гликолиза;

— увеличение энергообмена, уменьшение интенсивности оксидативного стресса.

На сегодняшний день наиболее перспективным направлением кардиоцитопroteкции является оптимизация использования кислорода клетками в условиях ишемии с помощью препаратов, действующих на внутриклеточный метаболизм. Отличительной особенностью таких метаболических цитопротекторов является способность повышать энергосберегающую или энергосинтезирующую функцию клеток без изменения коронарной и системной гемодинамики, а также способность защищать кардио- и эндотелиоциты от повреждающего воздействия недоокисленных продуктов, в первую очередь, от свободных радикалов [30, 33]. Свободные радикалы, продукты ПОЛ, крайне токсичны, поскольку окисляют фосфолипиды и белки клеточных мембран, нарушая их целостность, инактивируют клеточные и мембранные ферменты. В противовес свободнорадикальным процессам в организме существует АОС, представленная, прежде всего, системой антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазой, связывающей активные

формы кислорода с образованием перекиси водорода; каталазой, превращающей перекиси в липидные гидропероксиды; глутатионпероксидазой, редуцирующей липидные гидропероксиды за счет окисления глутатиона; глутатионредуктазой, восстанавливающей глутатион путем процессов окисления. Прооксидантная и антиоксидантная системы в физиологических условиях находятся в состоянии динамического равновесия, что поддерживается определенной организацией плазмменных и клеточных липидов, динамической системой обмена мембранных фосфолипидов и холестерина, определяющих исходный уровень жесткости и окисляемости клеточных мембран [21, 22]. Многие ССЗ сопровождаются снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды являются легким субстратом для перекисного окисления. В многочисленных исследованиях доказано, что интенсификация процессов ПОЛ приводит к образованию большого количества окисленного оксида азота — пероксинитрита, который, в свою очередь, является достаточно мощным окислителем и усиливает процессы ремоделирования сосудов и апоптоз клеток [22].

Особое значение метаболической терапии ИБС стали придавать в последнее время патофизиологии миокарда в условиях ишемии и введением в клиническую практику понятий «гибернации» и «оглушенности» миокарда. «Спящие», или гибернирующие кардиомиоциты представляют собой резерв, так как после адекватной реваскуляризации и появления кислорода они возобновляют свою сократительную способность. Поэтому в настоящее время основной целью в лечении ИБС признается уменьшение процессов ишемии, некроза и апоптоза клеток сердца, а также выведение из состояния гибернации кардиомиоцитов. Это предполагает использование различных путей: хирургического восстановления коронарного кровотока, а также оптимальной медикаментозной терапии [9–12].

В настоящее время хорошо известно, что далеко не все препараты «метаболического» действия, даже показавшие многообещающие результаты в эксперименте, столь же эффективны в реальной клинической практике. В условиях доказательной медицины ограничено применение кокарбоксилазы, АТФ, рибоксина, фосфокреатина и многих других.

Доказанную эффективность у больных с хроническими формами ИБС показал триметазидин, основной механизм действия которого состоит в ингибировании β -окисления СЖК с компенсаторной активацией гликолиза. Однако реализация положительных эффектов этого препарата возможна только при умеренной гипоксии, когда степень оксигенации кардиомиоцитов и утилизации СЖК снижены лишь частично. При более выраженной гипоксии клетка перестает утилизировать жирные кислоты, что в условиях блокады их транспорта и β -окисления милдронатом и триметазидином способствует накоплению СЖК в кардиомиоцитах. Указанная особенность действия триметазида предопределила отсутствие положительного результата его применения при ОИМ, что показало крупное двойное слепое рандомизированное исследование EMIP-FR [23]. В настоящее время препарат не рекомендован для лечения ОКС, не имеет инъекционной формы, однако до сих пор является достаточно популярным лекарственным средством в лечении стенокардии напряжения [11].

Поиск препаратов метаболического действия с комбинированным фармакологическим эффектом привел к появлению новых цитопротекторов, среди которых особый интерес вызывает метаболический кардиоцитопротектор Мексикор (оксиметилэтилпиридина сукцинат), представляющий собой комплексное соединение антигипоксанта сукцината с антиоксидантом эмоксипином, благодаря чему препарат обладает уникальным сочетанием свойств — антигипоксанта и антиоксиданта (рис. 1). В качестве антигипоксанта Мексикор активирует сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что уменьшает кислородоемкий процесс окисления жирных кислот (продукция того же количества АТФ при меньшем потреблении кислорода) [1].

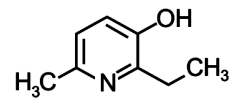


Рис. 1. Химическая структура оксиметилэтилпиридина сукцината.

Данное свойство реализуется благодаря тому, что Мексикор содержит в своем составе метаболит цикла трикарбоновых кислот — сукцинат (рис. 2), благодаря чему реализуется антигипоксический эффект препарата, так как он способен поддерживать при гипоксии активность сукцинатоксидазного звена, что особенно важно, поскольку флавинадениндинуклеотид (ФАД)-зависимое звено цикла Кребса угнетается при гипоксии и ишемии значительно

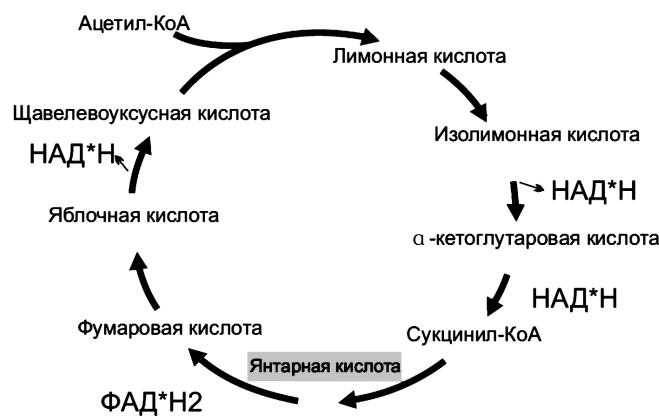


Рис. 2. Цикл трикарбоновых кислот. Место янтарной кислоты в окислительной цепи.

позднее по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами и может достаточно длительно поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене — сукцината (янтарной кислоты) (рис. 2).

Антирадикальная составляющая Мексикора — препарат из класса 3-оксипиридинов эмоксипин, который является синтетическим антирадикальным средством, обладающим широким спектром биологического действия. Он ингибирует ПОЛ, активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, снижает концентрацию липопероксидов в крови, которые ускоряют деградиацию оксида азота и усугубляют эндотелиальную дисфункцию, что способствует снижению коронарного кровотока, также взаимодействует с гидроксильными радикалами пептидов и стабилизирует клеточные мембраны, а также снижает агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов, уменьшает полимеризацию фибрина, ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов, увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках [34–36].

Соединение в Мексикоре янтарной кислоты с оксипиридином позволяет резко повысить проницаемость комплекса через биомембраны и доставку сукцината непосредственно в митохондрии, так как оксипиридин обладает не только свойствами антиоксиданта, но и пенетранта. В условиях умеренной гипоксии или ишемии сукцинат, входящий в состав препарата, препятствует развитию недостаточности окислительного фосфорилирования, повышает утилизацию лактата и пирувата, что предотвращает возникновение или усугубление энергодефицита кардиомиоцитов и соответствующее расстройство их функций. Если выраженность гипоксии значительна, определяющей в цитопротективном действии препарата становится его антиоксидантная активность, благодаря которой снижается накопление высокоактивных форм и соединений кислорода, уменьшается проницаемость и разрушение биомембран, предупреждается гибель клетки [34–36].

Таким образом, принципиальным отличием Мексикора от других миокардиальных цитопротекторов (триметазидина, мил-

дроната) является сочетание его способности прямо повышать энергосинтезирующую функцию митохондрий путем увеличения доставки и потребления сукцината ишемизированными клетками, а также активации митохондриальной дыхательной цепи наряду с мощным антиоксидантным воздействием на клеточные структуры. Учитывая то, что ОС является важнейшим звеном патогенеза большинства ССЗ, показания к применению Мексикора значительно шире, чем у других метаболических цитопротекторов. Уникальное сочетание свойств Мексикора обусловило наличие у препарата цитопротекторного эффекта, поэтому препарат широко применяется не только в кардиологии, но и в неврологии, эндокринологии [34–38].

Добавление Мексикора в схему стандартной терапии способствует повышению эффективности антиангинальной терапии при рефрактерной стенокардии, когда проведение реконструктивной операции на КА невозможно, а на фоне применения стандартной терапии (нитраты, в-адреноблокаторы, антагонисты Ca^{2+} и др.) сохраняется ангинозные боли. Препарат способствует увеличению пропульсивной и сократительной способности сердца за счет включения неиспользуемых миокардиальных резервов (гибернирующего миокарда) как результат улучшения утилизации кислорода сердечной мышцей.

В ходе многолетних клинико-экспериментальных исследований установлено, что действующее вещество Мексикора — этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает высокой кардио- и церебропротективной активностью, проявляет липидрегулирующие (антиатерогенные) свойства, имеет четко выраженное антигипоксическое и противоишемическое действие [11, 33–36, 39]. Благодаря реализации антигипоксического и антиоксидантного эффектов терапия Мексикором опосредовано приводит к улучшению коронарного кровотока. А кроме того, также доказано гиполипидемическое действие Мексикора проявляется снижением уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности.

Мексикор оказывает влияние на основные звенья патогенеза различных заболева-

ний, связанных с гипоксическими состояниями и процессами ПОЛ, поэтому применяется в комплексной терапии различных ССЗ. Уже проведены исследования, которые продемонстрировали эффективность и безопасность дополнительного применения Мексикора при лечении ХСН [32], ИБС (как ОКС, так и стабильной стенокардии) [33–36], а также кардиологических заболеваниях на фоне эндокринной патологии, в том числе при метаболическом синдроме, нарушениях углеводного обмена [40].

Данный препарат улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда при ИМ, улучшает сократительную функцию сердца, также уменьшает выраженность систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Эффективность препарата обусловлена его антиоксидантной активностью, способностью тормозить свободнорадикальные процессы (интенсификация которых отмечается при ишемии и некрозе миокарда, особенно в период реперфузии), уменьшать выраженность повреждающего действия свободных радикалов на кардиомиоциты, повышать энергопродукцию миокарда. В условиях критического снижения коронарного кровообращения Мексикор способствует сохранению структурно-функциональной организации мембран кардиомиоцитов, стимулирует активность мембранных ферментов — фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы. Препарат поддерживает активацию аэробного гликолиза и способствует в условиях гипоксии восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, повышает синтез АТФ и креатинфосфата. Благодаря вышеперечисленным свойствам препарата обеспечивается целостность морфологических структур кардиомиоцитов и физиологические функции ишемизированного миокарда, и, как следствие, Мексикор нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитропрепаратов, улучшает рео-

логические свойства крови, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Одним из преимуществ препарата является наличие как капсулированной формы, так и раствора для перорального применения. Применение парентеральной формы позволяет быстро создать терапевтическую концентрацию и получить клинический эффект, а в период стабилизации возможен переход на пероральный прием капсулированной формы препарата.

После приема внутрь Мексикор быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Мексикор интенсивно метаболизируется в печени с образованием фосфат-3-оксипиридина и глюкуронконъюгированных продуктов. $T_{1/2}$ Мексикора составляет 4,7–5 часов. При в/в, в/м введении препарат быстро (на протяжении 0,5–1,5 часов) поступает в органы и ткани. Из организма препарат выводится с мочой в глюкуронконъюгированной форме и в незначительных количествах в неизменном виде. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая — 250 мг. Препарат в адекватных дозировках не вызывает неблагоприятных побочных реакций, нарушающих функцию внутренних органов и требующих необходимости врачебного вмешательства.

Ретроспективный анализ результатов контролируемых клинических испытаний Мексикора у 820 больных ИБС и кризовым течением гипертонической болезни продемонстрировал, что частота выявленных побочных эффектов препарата в целом не превышает 5,5%: аллергические реакции по типу крапивницы (0,48%), диспепсические расстройства (1,1%), нарушения сна (3,9%). Мексикор усиливает действие анксиолитиков бензодиазепинового ряда, противосудорожных средств (карбамазепина), противопаркинсонических средств (леводопы), повышает антиангинальную активность нитропрепаратов и гипотензивное действие ингибиторов АПФ и β -блокаторов [33–35, 39].

По данным другого открытого рандомизированного исследования было показано, что применение препарата Мексикор, обладающего антиоксидантной активностью,

что в исследовании оценивалось по значительному статистически достоверному снижению уровня малонового диальдегида, является безопасным способом улучшения клинического течения ИМ с зубцом Q. Парентеральное введение препарата Мексикор в виде 5 % раствора для инъекций (в дозировке 6–8 мг на 1 кг массы тела больного внутривенно в течение 5 дней с последующим внутримышечным введением в течение 5–10 дней) у больных с ОИМ способствовало улучшению клинического течения заболевания. Что проявлялось снижением частоты встречаемости и продолжительности эпизодов ишемии миокарда, уменьшении количества наджелудочковых экстрасистол, а также большим приростом фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Также авторы отметили повышение эффективности гиполипидемической терапии на фоне применения мексикора, его метаболическую нейтральность — отсутствие влияния на углеводный и белковый обмена [30]. По данным Алименко Ю. Н. и соавт., включение Мексикора в состав традиционной терапии у больных ОКС без подъема ST приводило к ускорению нормализации параметров внутрисердечной гемодинамики на госпитальном этапе [37]. Так, скорость трансмитрального потока E начинала увеличиваться уже с 5-го дня терапии на 20 %, к 10-му дню — на 30 % и к 22-м суткам — на 39 % ($p < 0,05$). В контрольной подгруппе скорость трансмитрального потока E увеличивалась значительно позже: к 22-му дню и только на 19 % ($p < 0,05$). Терапия Мексикором приводила к дальнейшему восстановлению показателей диастолической функции левого желудочка у больных в группе ОКС без подъема ST, что подтверждалось снижением уровня конечного диастолического давления (КДД) на 20 % ($p < 0,05$). В группе сравнения за период наблюдения параметры трансмитрального потока улучшались медленнее. В частности, уровень КДД уменьшился на 11 % ($p < 0,05$). Параметры систолической функции левого желудочка у больных ОКС без подъема ST за период наблюдения изменялись также с положительной динамикой. Так, в первые сутки отмечалась низкая ФВ и невысокий ударный индекс.

При лечении Мексикором значение ФВ увеличивалось на 5,3 %, на 10,9 % и на 15,9 % — к 5-м, 10-м и 20-м суткам, соответственно, а в контрольной группе только к моменту выписки показатель ФВ увеличился на 6,7 % ($p < 0,05$ для различий между группами). У больных с ОКС с подъемом ST в результате комплексной терапии Мексикором отмечалось более раннее улучшение диастолической функции левого желудочка уже к концу первой недели терапии, за счет возрастания скорости потока по пику E на 11 %. К 20 суткам терапии Мексикором скорость трансмитрального потока по пику E увеличилась уже на 34 %, уровень КДД снизился на 26 % ($p < 0,05$). В подгруппе сравнения за период наблюдения параметры внутрисердечной гемодинамики изменялись менее значительно, скорость трансмитрального потока по пику E увеличилась лишь на 25 %, уровень КДД снизился на 14 % ($p < 0,05$). ФВ достоверно увеличивалась уже к концу первой недели терапии. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о том, что применение Мексикора в составе комплексной терапии больных ОКС благоприятно влияет на течение и исход заболевания, позволяет улучшить систоло-диастолическую функцию миокарда левого желудочка, что подтверждается возрастанием скорости потока по пику E, снижением уровня КДД, повышением ФВ по сравнению с контрольной группой [37].

В исследованиях, проведенных у больных ОИМ, выявлено, что Мексикор, способствует улучшению клинического течения заболевания, что проявляется снижением частоты встречаемости и продолжительности эпизодов ишемии миокарда в перинфарктной зоне, уменьшением количества наджелудочковых экстрасистол, большим приростом ФВ левого желудочка, улучшением прогноза в подостром периоде. Применение Мексикора в протоколе лечения ИМ по сравнению со стандартной терапией позволяет снизить смертность в 5 раз, сократить число рецидивов в 1,6 раза, уменьшить частоту развития постинфарктной стенокардии в 1,4 раза [33–35, 39].

Проведенные клинические исследования также показали усиление действия антиги-

пертензивных средств (ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов) при совместном применении с Мексикором. Использование препарата в комплексной терапии пациентов с кризовым течением АГ способствовало более быстрой нормализации АД, уменьшению частоты рецидивирования гипертонических кризов [39].

Особо актуальным у кардиологических пациентов является наличие у Мексикора антиаритмического эффекта, так как восстановление метаболизма кардиомиоцитов способно привести к нормализации электрофизиологических функций миокарда [33, 41]. Антиаритмическое действие цитопротекторов наиболее наглядно проявляется при коррекции желудочковых экстрасистол (ЖЭ), в том числе высоких градаций. Коррекция нарушений ритма у больных ИБС при приеме цитопротекторов — важный показатель объективизации эффективности применяемого лечения, доступный для оценки даже в амбулаторных условиях стандартной поликлиники (холтеровское мониторирование) [33, 41]. В проведенных исследованиях комплексная терапия цитопротекторами у больных ИБС приводила к купированию залповой аритмии и отсутствию её рецидивов в течение одного месяца после отмены цитопротектора. Месяц терапии Мексикором в сочетании с базовой терапией приводил к снижению количества групповых ЖЭ более чем в 5 раз ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Эффект последствия терапии Мексикором сохранялся в течение 2-х месяцев после их отмены [33, 41, 42].

Также доказано положительное влияние препарата в лечении больных СД, что демонстрирует повышение активности β -клеток поджелудочной железы, снижение уровня ИР.

Назначение цитопротектора Мексикора также оказалось эффективным и при лечении сочетанной кардио-эндокринной патологии [43, 44]. Отмечено его позитивное влияние на углеводный и липидный обмен, снижение скорости прогрессирования атеросклероза, уменьшение выраженности ОС. Опыт применения Мексикора у больных ХСН на фоне СД 2 типа показал, что

в сравнении с контролем у пациентов основной группы отмечались лучшие показатели клинического состояния пациентов, толерантности к физической нагрузке, отмечалась достоверно положительная динамика показателей качества жизни по данным Миннесотского опросника [43, 45]. Согласно данным Стаценко М. Е. и соавт., применение Мексикора в составе базисной терапии у больных с ХСН и метаболическим синдромом улучшает клиническое состояние пациентов, уменьшает функциональный класс ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке благодаря антиангинальному эффекту, увеличению сократимости миокарда и уменьшением выраженности диастолической дисфункции. Применение в составе комбинированной терапии Мексикора способствовало улучшению функционального состояния почек, увеличению скорости клубочковой фильтрации, оказывало антипротеинурический эффект. Особенно важно также и то, что в ходе исследований был выявлен фармакологический синергизм комбинации Мексикор+статины. Отмечен и гепатопротективный эффект данной комбинации, показатели цитолиза, закономерно увеличивающиеся при приеме статинов, в случае дополнительного приема Мексикора, напротив, снижались, достигая нормальных значений [45]. Спектр применения цитопротекторов в эндокринологии, безусловно, может быть расширен. Так, при аутоиммунном тиреоидите применение Мексикора в комплексе лекарственной терапии оказывает на течение заболевания позитивное влияние, которое выражается в снижении степени процессов аутоиммунной деструкции ткани щитовидной железы, восстановлении её функциональной активности [44].

Таким образом, положительные фармакологические и клинические эффекты Мексикора у больных с ОКС, стабильной стенокардией напряжения, АГ можно представить следующим образом (табл. 1).

Режим введения препарата в зависимости от клинической ситуации можно представить следующим образом (табл. 2).

Спектр применения современных цитопротекторов в клинической практике до-

статочно широк. Накопленный опыт клинических исследований позволяет рекомендовать их назначение в составе комплексной терапии ИБС, АГ, эндокринных и дисметаболических нарушениях, а также в неврологической практике при дисциркуляторных расстройствах. Как видно из таблицы 3 наибольшим спектром терапевтического применения обладает Мексикор.

Низкая токсичность, малое количество побочных эффектов, широкий терапевтический диапазон кардиоцитопротекторов создают необходимые предпосылки для более широкого внедрения кардиометаболических препаратов в повседневную клиниче-

скую практику. По некоторым препаратам кардиометаболической терапии в настоящее время уже накоплено достаточно большое количество данных, свидетельствующих не только об уменьшении симптомов ИБС, но и об улучшении долгосрочного прогноза. Однако в настоящее время необходимо более широкое проведение клинических исследований как 1–2, так и 3–4 фаз для расширения доказательной базы и рациональности применения кардиометаболической терапии у больных ишемической болезнью сердца и внесение дополнений в клинические рекомендации, и протоколы оказания медицинской помощи.

Т а б л и ц а 1

Фармакологические и клинические эффекты мексикора у больных с ОКС, стабильной стенокардией напряжения, АГ

Острый коронарный синдром	Стенокардия напряжения	Артериальная гипертензия
Уменьшение проявления окислительного стресса. Снижение степени диастолической дисфункции. Сокращение количества эпизодов нарушения ритма. Сокращение зон акинезии. Восстановление нарушенной сегментарной сократимости.	Увеличение физической толерантности. Уменьшение резистентности к пролонгированным нитратам. Улучшение параметров эндотелиальной дисфункции.	Ускорение стабилизации АД на фоне стандартной терапии. Уменьшение числа предкризовых состояний. Сокращение сроков посткризовой стабилизации состояния. Снижение риска рецидивов гипертонического криза.

Т а б л и ц а 2

Мексикор в составе комплексной терапии ИБС, АГ, ХСН

Патология	Схема применения	
	Ампулы 100 мг — 2 мл	Капсулы 100 мг
ИБС: Стабильная стенокардия напряжения	—	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 2–3 раза в день в течение 2-х месяцев
ИБС: Нестабильная стенокардия	По 200 мг в/в капельно 2 раза в день в течение 5 дней, далее переход на капсулированную форму	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 2-х месяцев
ИБС: Острый инфаркт миокарда	По 200 мг в/в капельно 3 раза в день в течение 5 дней, затем в/м 3 раза в день в течение 9 дней, далее переход на капсулированную форму	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 2-х месяцев
Гипертоническая болезнь, гипертонический криз	По 200 мг в/в капельно 2 раза в день в течение 5 дней, далее переход на капсулированную форму	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 2-х месяцев
Хроническая сердечная недостаточность	—	Внутрь, по 1 капсуле (100 мг) 3 раза в день в течение 2-х месяцев

**Области эффективного применения цитопротекторов
(по материалам опубликованных исследований)**

	Триметазидин	Милдронат	Мексикор
Острый коронарный синдром	—	+	++
Стенокардия напряжения	+	+	+
Артериальная гипертония	+	+	+
Нарушения ритма	—	+	++
Хроническая сердечная недостаточность	+	+	+
ОНМК	—	+	+
Дисциркуляторная энцефалопатия	—	+	+
Когнитивные расстройства	—	+	+
Аутоиммунный тиреоидит	—	—	+

**ЛИТЕРАТУРА
(REFERENCES)**

- Biduchak AS, Shkrobanec' ID, Leonec' SI. *Bukovyns'kyj Med Visn* 2013; 17(3):100-103.
- Stabil'na ishemichna hvoroba sercja: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah, *Kyi'v*, 2016: 177 p.
- Hakaz MOZ Ukraïny vid 02.03.2016; 152:61 p.
- Rekomendacii po diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabojevanijam. EASD/ESC. *Ros Kardiol Zhurn* 2014; 107(3):6-70.
- Malberg K, et al. *Circulation* 2000; 102:1014-1019. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.9.1014>
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(1):S.1-S.109.
- Luca G, Gibson M, Bellandic F, et al. *Atherosclerosis* 2009; 207:181-185. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.042>
- Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, et al. *Diabetes Care* 2013; 36:1020-1025. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1507>
- Parhomenko AN, Kozhuhov SN. *Mezhdunar Med Zhurn* 2004; 2:6-11.
- Parhomenko AN, Bryl' ZhV. *Ukr Kardiol Zhurn* 2000; 5-6:95-99.
- Dolzhenko MN. *Mystectvo Likuvannja* 2012; 2-3(88-89):1-8.
- Lutaj MI, Golikova IP. *Zdorov'e Ukrainy* 2010; 3:16-18.
- William E, et al. *N Engl J Med* 2007; 356(15):1503-1516. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. *Eur Heart J* 2013; 34:2949-3003. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh296>
- Simoons ML, Windecker S. *J Am Coll Cardiol* 2010; 3(7):695-704. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2010.05.004>
- Parhomenko AN. *Ukr Kardiol Zhurn* 2010; 1:9-16.
- Jaffe R, Dick A, Strauss BH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2009; 2(1):85-86. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.11.003>
- Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. *Eur Heart J* 2013; 34:3294-3303. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh2309.P3294>
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. *Eur Heart J* 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu2.
- Marzilli M, Merz CN, Boden WE, et al. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:951-956. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.082>
- Fang YZ, Yang S, Wu GY. *Nutrition* 2002; 18(10):872-879. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007\(02\)00916-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0899-9007(02)00916-4)
- Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. *Am J Med* 1991; 91:S95-S105. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90211-F](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(91)90211-F)
- Marzilli M, Huqi A. *Heart Metabol* 2010; 46:35-37.
- Ndrepepa G. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(21):2383-2389. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.054>

25. Gaal WJ, Banning AP. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(4):715-731. doi: <http://dx.doi.org/10.1586/14779072.5.4.715>
26. Rezkalla SH, Kloner RA. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72(7):950-957. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.21715>
27. Valero SJ, Moreno R, Reyes RM, et al. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008; 6(2):125-129. doi: <http://dx.doi.org/10.2174/187152508783955079>
28. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, et al. *J Am Coll Cardiol* 2003; 1:1-7. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02626-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02626-8)
29. Tartan Z, Ozer N, Uyarel H, et al. *NutrMetab Cardiovasc Dis* 2008; 18(6):441-447. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2007.02.015>
30. Astashkin EI. *Serdce i Metabolizm* 2008; 21:1-3.
31. Bobrov VA, Davydova IV, Makarevskij AI. *Novosti Mediciny i Farmacii. Kardiologija* 2010; 327.
32. Mihin VP, Savel'eva VV, Grigor'eva TV. *Med Akad Zhurn* 2006:1-7.
33. Golikov AL, Polumiskov VJu, Mihin VL, et al. *Kardiiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2004; 6:66-74.
34. Golikov AP, Polumiskov VJu, Bojcov SA. *CJeMP-INFORM* 2002; 6(54):14-23.
35. Golikov AP, Polumiskov VJu, Mihin VP, et al. *Agrokurort* 2005; 2:13-20.
36. Golikov AP, Mihin VP, Polumiskov VJu, et al. *Terapevt Arh* 2004; 4:60-65.
37. Alimenko JuN, Sidorova NV, Dmitrochenko LD. *Bull Med Internet Conf* 2015; 5(5):532-534.
38. Stacenko ME, Turkina SV, Kosivcova MA. *Klin Medicina* 2013; 5:59-64.
39. Golikov AP, Luk'janov MM, Polumiskov VJu, et al. *Kardiiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2005; 3:10-16.
40. Klebanova EM, Balabolkin MI, Kreminskaja VM, et al. *Terapevt Arh* 2006; 8:67-70.
41. Shljahto EV, Treshkur TV, Parmon EV, et al. *Vestn Aritmologii* 2006; 44:5-11.
42. Shljahto EV, Galagudza MM, Nifontov EM. *Serdechnaja Nedostatochnost'* 2005; 4:148-155.
43. Stacenko ME, Turkina SV, Evtereva ED. *Ros Kardiolog Zhurn* 2009; 80(6):49-55.
44. Shevchuk VE, Bruev AN, Kacaj VV, Kostjukovich TI. *Mitochondrial'nye Citoprotektory: Segodnjashnij Den' i NovyePerspektivy* 2009; 6:122-124.
45. Stacenko ME, Turkina SV. *Arh Vnutr Mediciny* 2013; 11(3): 63-69.

ЧИ Є МІСЦЕ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТА З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ? (огляд літератури)

Журавльова Л. В., Лопіна Н. А.

*Харківський національний медичний університет, м. Харків
l.zhuravlyova@mail.ru*

У статті основну увагу приділено ішемічній хворобі серця, яка займає провідне місце в структурі кардіоваскулярної захворюваності і смертності. Описано патогенетичні механізми впливу ішемії на міокард, особливості енергопродукції міокарду у нормі та в умовах ішемії. Наводяться основні терапевтичні стратегії, спрямовані на зменшення ішемії. Обговорюються причини збереження болю в серці після «успішної» реваскуляризації. Обґрунтовано порядок зі стандартною терапією застосування кардіометаболічних препаратів для цитопротекції в умовах ішемії. Наведена класифікація цитопротекторів згідно особливостям фармакологічного ефекту. Обґрунтовано клінічне застосування мексикору.

К л ю ч о в і с л о в а: ішемічна хвороба серця, метаболічна терапія, мексикор.

**ЕСТЬ ЛИ МЕСТО КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
И С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА?
(обзор литературы)**

Журавлёва Л. В., Лопина Н. А.

*Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков
l.zhuravlyova@mail.ru*

В статье основное внимание уделено ишемической болезни сердца, занимающей ведущее место в структуре кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Описаны патогенетические механизмы влияния ишемии на миокард, особенности энергопродукции в миокарде в норме и в условиях ишемии. Приводятся основные терапевтические стратегии, направленные на уменьшение ишемии. Обсуждаются причины сохранения болей в области сердца после «успешной» реваскуляризации. Обосновано наряду со стандартной терапией применение кардиометаболических препаратов для цитопroteкции в условиях ишемии. Приведена классификация цитопroteкторов по особенностям фармакологического эффекта. Обосновано клиническое применение мексикора.

К л ю ч е в ы е с л о в а: ишемическая болезнь сердца, метаболическая терапия, мексикор.

**IS THERE ANY POINT INCARDIOMETABOLIC THERAPY
IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE
AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS?
(literature review)**

L. V. Zhuravlyova, N. A. Lopina

*Kharkiv National Medical University, Kharkiv
l.zhuravlyova@mail.ru*

The article focused on coronary artery disease, as it takes a leading place in the structure of cardiovascular morbidity and mortality. The article described pathogenetic mechanisms of influence the ischemia on the myocardium, particularly of energy production in the myocardium in norm and ischemia. The basic therapeutic strategies to reducing ischemia were described. Discussed reasons for the persistence of pain in the heart after «successful» revascularization. Substantiated along with the standard therapy the use of cardiometabolic medications in cytoprotection ischemia. The article described the classification cytoprotectors on the specifics of the pharmacological effect. Substantiated clinical application of Mexicor.

К e y w o r d s: coronary artery disease, metabolic therapy, mexicor.