

Тактика ведения пожилых больных с ишемической болезнью сердца.

Акцент на цитопротекцию

И.А.Комиссаренко, О.М.Михеева

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Распространенность стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности, артериальной гипертонии (АГ) и безболевого ишемии миокарда повышается с возрастом. Стабильная стенокардия встречается у 15–25% людей старше 70 лет. Показатели смертности при остром ИМ, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности и нарушениях ритма значительно выше в популяции пожилых людей. Более чем в 50% случаев смерть лиц после 65 лет наступает от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у людей пожилого возраста протекают тяжелее, чаще ведут к осложнениям, смертельному исходу, в каждом последующем пятилетии возраста смертность увеличивается на 100 тыс. населения в 2–2,5 раза.

При анализе симптомов заболеваний у лиц пожилого возраста и оценке состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) необходимо учитывать большое количество анатомических и физиологических изменений, возникающих в течение жизни.

В процессе старения ССС претерпевает сложные морфофункциональные изменения. К возрастным изменениям в ССС можно отнести снижение активности симпатoadренальной системы, уменьшение чувствительности β -адренорецепторов к симпатическим влияниям, морфологические изменения артериол с утолщением их стенки и сужением просвета, увеличение соотношения коллагена к эластину в сосудистой стенке с увеличением их ригидности в миокарде с развитием диастолической дисфункции, снижение способности сосудов к эндотелийзависимой релаксации, уменьшение сердечного выброса, метаболические изменения миокарда, уменьшение емкости сосудистого русла, объема циркулирующей крови.

Течение ИБС у пожилых имеет свои особенности. Это большая распространенность нетипичных форм заболевания, высокая частота безболевого ишемии миокарда, сочетание с АГ, наличие сопутствующих заболеваний – сахарного диабета (который имеет тенденцию способствовать скрытому течению ишемии миокарда), анемии, гипотиреоза, хронической obstructивной болезни легких, деформирующего остеоартроза, – высокая частота поражения других сосудистых бассейнов (сонных артерий, сосудов нижних конечностей и др.).

Особенности диагностики

При подозрении на ИБС (стенокардию) у пожилых пациентов особое значение приобретает тщательный сбор анамнеза, принимая во внимание нарушения памяти, трудности в общении, малоподвижность, повышенную распространенность атипичной формы стенокардии. Нередко эквивалентом стенокардии может быть одышка. Желательно знакомство с имеющейся медицинской документацией: амбулаторными картами, выписками из истории болезни, предыдущими электрокардиограммами, а также с перечнем принимаемых лекарственных средств. У лиц пожилого воз-

раста при эхокардиографии важно оценить состояние клапанного аппарата, и прежде всего аортального клапана, так как аортальный стеноз значительно усугубляет течение ИБС.

Значение нагрузочных проб в диагностике ИБС у пожилых ограничено. Во-первых, людям пожилого возраста из-за наличия сопутствующих заболеваний легких, опорно-двигательного аппарата, детренированности трудно выполнять физическую нагрузку (ФН) на тредмиле и велоэргометрическую пробу до субмаксимальной частоты сердечных сокращений. Во-вторых, исходные изменения комплекса *QRST* у пожилых иногда затрудняют интерпретацию индуцированной ФН динамики электрокардиографии, например, на фоне длительного приема сердечных гликозидов. Поэтому, если опрос и физикальное обследование не позволяют со всей определенностью поставить пожилому человеку диагноз ИБС, целесообразно назначение нагрузочных визуализирующих тестов: эхокардиографии с фармакологической пробой, чреспищеводной электростимуляции, сцинтиграфии миокарда, при которых влияние гипервентиляции и ФН на опорно-двигательный аппарат минимально. При плановых инвазивных исследованиях риск осложнений у пожилых повышен незначительно, поэтому возраст не должен служить препятствием для направления больного на коронароангиографию.

Ранее считалось, что влияние **медикаментозного вмешательства** на прогноз жизни в пожилом возрасте невелико и можно говорить лишь о симптоматическом лечении ССЗ у пожилых и старых больных. Между тем крупные клинические исследования убедительно свидетельствуют, что возраст больного не является препятствием к активному медикаментозному и хирургическому лечению многих ССЗ: ИБС, АГ, стенозирующего атеросклероза магистральных артерий, нарушений ритма сердца. Учитывая, что абсолютный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пожилых выше, лечение ССЗ у них даже эффективнее, чем у лиц молодого и среднего возраста.

Выделяют две главные цели в лечении больных со стабильной стенокардией. Первая – это улучшение прогноза путем профилактики развития ИМ и смерти (снижение частоты острых тромботических событий и риска развития сердечной дисфункции). Вторая цель – минимизация или устранение симптомов болезни (антиангинальная терапия и инвазивное лечение).

Медикаментозная терапия ИБС включает в себя применение антитромбоцитарных препаратов, липидоснижающих, антиангинальных (антиишемических) средств и миокардиальных цитопротекторов.

Антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел)

Прием антитромбоцитарных средств является обязательным компонентом лечения ИБС. Основным антитромбоцитарным препаратом остается ацетилсалициловая кислота (АСК), в основе антитромбоцитарно-

го действия которой лежит ингибирование циклооксигеназы и синтеза тромбоцитарного тромбоксана А₂. Эффективность этого препарата доказана в многочисленных многоцентровых исследованиях [1–3]. Доза АСК должна быть минимально эффективной, чтобы обеспечить баланс между терапевтическим действием и возможными желудочно-кишечными побочными эффектами. Оптимальная доза АСК составляет 75 мг/сут. Длительный регулярный прием АСК больными со стенокардией, особенно перенесшими ИМ, снижает риск развития повторного ИМ в среднем на 23%.

Препаратом, составляющим реальную альтернативу АСК, является блокатор рецепторов аденозиндифосфата тромбоцитов клопидогрел [4]. Для больных пожилого возраста важен низкий риск развития кровотечений при приеме клопидогрела, поскольку распространенность ССЗ в этой возрастной группе в несколько раз превышает аналогичный показатель для среднего возраста, а риск развития побочных эффектов при длительной терапии выше в несколько десятков раз [5, 6]. Вместе с тем, несмотря на наличие показаний к применению и очевидные преимущества, применение клопидогрела в старшей возрастной группе ограничено.

Гиполипидемические средства

К настоящему времени нет сомнений в том, что снижение уровня холестерина (ХС) плазмы при высоком риске осложнений ИБС сопровождается значительным уменьшением риска ССО, в том числе фатальных, а также снижением общей смертности. Среди всех методов лекарственной терапии ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (статины) наиболее эффективно снижают как уровень ХС, так и риск ССО.

Терапию статинами лучше начинать с дозы 5–20 мг/сут (в зависимости от выбранного статина) и титровать ее до той, при которой удается достичь целевого уровня ХС липопротеинов низкой плотности до 2,0–2,5 ммоль/л в зависимости от степени риска.

Если статины плохо переносятся и не позволяют добиться контроля уровня липидов, то возможно снижение дозы и присоединение ингибитора всасывания ХС – эзетимиба. В настоящее время известно, что применение эзетимиба дает дополнительное снижение ХС липопротеинов низкой плотности, однако приводит ли это к снижению риска ССО, требует уточнения.

Статины снижают частоту развития ИМ приблизительно на 20% и частоту всех сосудистых событий, включая мозговые, – на 15–25%. Частота побочных явлений, вызываемых статинами, в пожилом возрасте не увеличивается, однако, поскольку степень риска выше, польза профилактики ССЗ значительно выше по сравнению с более молодым контингентом. Поэтому указания о лечении статинами распространяются на все возрастные группы, и следует добиваться снижения концентраций ХС до уровней-целей также и у пожилых людей. В скандинавском исследовании 4S, которое включало свыше 4 тыс. больных, принимавших симвастатин, 1021 больной был в возрасте старше 65 лет, т.е. пациенты этой возрастной группы составляли 23% общего числа наблюдаемых. Лечение симвастатином получали 50% обследованных, остальные больные получали плацебо. Авторы исследования выявили, что статины так же эффективны в лечении пациентов старше 65 лет, как и в лечении более молодых больных. Американское общество кардиологов рекомендовало проводить лечение пожилых людей статинами, поскольку в их возрасте

лечение, бесспорно, приносит более ощутимую пользу в сравнении с более молодыми возрастными группами.

Однако положительное воздействие статинов у лиц старшего возраста снижением риска только коронарных событий не ограничивается. Анализ результатов крупных исследований (большинство из них ретроспективные) показал, что эти средства способны уменьшить и риск возникновения цереброваскулярных событий, в том числе инсультов. Как известно, наряду с ИБС эти события – важнейшая причина инвалидизации пожилых людей [7].

Клинические показания к назначению статинов при стабильной ИБС:

постинфарктный кардиосклероз, инсульт в анамнезе, сахарный диабет, атеросклероз периферических артерий, пожилой возраст.

Больным со сниженным ХС липопротеинов высокой плотности, повышенным уровнем триглицеридов, имеющим сахарный диабет или метаболический синдром, показано назначение фибратов. Возможно совместное назначение статинов и фибратов (в первую очередь фенофибрат), однако при этом следует контролировать уровень креатинфосфокиназы в крови. Возможно также использование другого гиполипидемического препарата – никотиновой кислоты замедленного высвобождения.

У больных, перенесших ИМ, присоединение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ЖК) в дозе 1 г улучшает прогноз и снижает риск внезапной смерти.

β-Адреноблокаторы

В многочисленных исследованиях было показано, что β-адреноблокаторы (β-АБ) существенно снижают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают продолжительность жизни у больных, перенесших ИМ. В настоящее время очевидно, что предпочтение следует отдавать селективным β-АБ, эффективность которых была доказана в крупных клинических исследованиях. Такие данные были получены при использовании бисопролола, метопролола замедленного высвобождения, небиволола, карведилола.

Доказано, что повышенное артериальное давление увеличивает темпы развития атеросклероза, является одним из главных факторов риска ИБС, поэтому эти две нозологические формы часто протекают в виде сопутствующих заболеваний (стенокардия, ИМ, аритмия), что повышает риск развития осложнений и летального исхода.

Для лечения больных с ИБС наиболее обоснован выбор кардиоселективных препаратов, которые в отличие от неселективных в меньшей степени усиливают периферический вазоспазм, преимущественно блокируя β₁-адренорецепторы сердца. β-АБ достоверно уменьшают частоту и продолжительность «немых» и болевых эпизодов ишемии миокарда при ИБС.

В многоцентровых контролируемых исследованиях доказан благоприятный эффект β-АБ и тиазидных диуретиков на выживаемость больных АГ старших возрастных групп. Подтверждена способность этих препаратов тормозить развитие и даже вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Признаки сердечной недостаточности или перенесенный ИМ – абсолютные показания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при ИБС. При плохой переносимости этих препаратов их заменяют на блокаторы рецепторов ангиотензина. Международные контролируемые исследования дали неоднозначные результаты: если в иссле-

дованиях HOPE и EUROPA, в которых использовали, соответственно, рамиприл и периндоприл, было доказано положительное влияние этих препаратов на вероятность возникновения ССО, то в исследованиях QUIET и PEACE, в которых использовали, соответственно, квинаприл и трандолаприл, четкого влияния этих препаратов на течение ИБС доказать не удалось. По-видимому, профилактическое действие при хронической ИБС способны оказывать не все ИАПФ.

Применение ИАПФ целесообразно у больных со стенокардией в сочетании с АГ, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией ЛЖ или перенесенным ИМ. При отсутствии последних следует взвешивать ожидаемую пользу лечения и затраты/риск побочных эффектов [8].

Антагонисты кальция

В настоящее время нет данных, подтверждающих благоприятное влияние антагонистов кальция (АК) на прогноз у больных со стабильной ИБС, хотя препараты этой группы, снижающие частоту сердечных сокращений (верапамил), могут быть альтернативой β-АБ (в случае их плохой переносимости) у больных, перенесших ИМ и не имеющих дисфункции ЛЖ. Антиангинальным действием обладают две подгруппы АК – дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.) и недигидропиридины (верапамил и дилтиазем). АК широко используются при стабильной стенокардии. Снижая частоту приступов стенокардии и повышая толерантность к нагрузкам, АК существенно улучшают качество жизни больных [9].

Нитраты

В настоящее время применяют три препарата этой группы: нитроглицерин, изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат. Принципиальных различий в их фармакологическом действии нет. Более важна классификация нитратов на лекарственные формы короткого действия (до 1 ч), умеренного пролонгированного действия (до 6 ч) и значительного пролонгированного действия (от 6 до 16, иногда до 24 ч). Нитраты обладают выраженным антиангинальным действием (по крайней мере не уступающим другим классам антиангинальных средств), однако при их регулярном приеме этот эффект может ослабевать или даже исчезать (развитие привыкания или толерантности). Нитраты в клинической практике назначают только прерывисто, таким образом, чтобы обеспечить в течение суток период, свободный от действия препарата (этот период должен составлять не менее 6–8 ч, его, как правило, создают в ночное время, когда в действии нитратов нет необходимости). Прерывистый прием нитратов обеспечивают назначением лекарственных форм значительно пролонгированного действия 1 раз в сутки утром или лекарственных форм умеренно пролонгированного действия 2 раза в сутки, не назначая их на ночь.

Нитратоподобным действием и, следовательно, антиангинальным эффектом обладает молсидомин. Препарат может быть использован для профилактики приступов стенокардии.

Представитель нового класса антиангинальных препаратов – ингибиторы I_f-каналов клеток синусового узла – ивабрадин показал достаточно выраженный антиангинальный эффект. Этот препарат рекомендуется больным с противопоказаниями к β-АБ или при невозможности их применения из-за побочных эффектов. Появились данные о возможном усилении антиишемического эффекта при добавлении ивабрадина к β-АБ в случае безопасности этой комбинации.

Антиангинальную терапию считают эффективной, если удастся полностью устранить стенокардию или перевести больного в I функциональный класс из

более высокого при сохранении хорошего качества жизни. Если лечение не позволяет добиться уменьшения симптомов, то целесообразно оценить возможность проведения реваскуляризации миокарда. Она также оправдана, если пациенты отдают предпочтение активному вмешательству перед фармакотерапией.

Миокардиальные цитопротекторы

Применение традиционных антиишемических средств имеет определенные ограничения и противопоказания, а также побочные эффекты. По-видимому, это связано с тем, что возможности терапии по этому направлению ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом [10].

На биохимическом уровне ИБС представляет собой несоответствие между уровнем потребления миокардом кислорода (субстрат окислительного фосфорилирования для образования аденозинтрифосфата – АТФ) и объемом его доставки коронарным кровотоком, а также нарушением β -окисления свободных ЖК (СЖК) в митохондриях КМЦ. Дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приводит к накоплению в митохондриях КМЦ большого количества недоокисленных активных форм СЖК, в результате чего еще больше усугубляется разобщение окислительного фосфорилирования, формируется внутриклеточный ацидоз, увеличивается проницаемость клеточных мембран и, как следствие, нарушается сократимость сердечной мышцы. Если ишемия сохраняется более продолжительное время, то наступает повреждение митохондриальных мембран, активизация лизосомальных ферментов и гибель КМЦ.

Особый интерес представляют лекарственные средства метаболического действия, целенаправленно влияющие на обменные процессы при гипоксии.

В последнее время возрос интерес к метаболическому направлению в лечении стабильных форм ИБС. Метаболическая терапия направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ является важным и перспективным подходом к лечению больных с ИБС.

Цитопротекция может осуществляться по следующим направлениям:

- торможение окисления СЖК (триметазидин, ранолазин);
- усиление поступления глюкозы в миокард (распор глюкоза–натрий–инсулин);
- стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин);
- восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин);
- улучшение трансмиокардиального транспорта NAD⁺/NADH (аминокислоты);
- открытие K⁺-АТФ-каналов (никорандил).

В настоящее время наиболее изученным из миокардиальных цитопротекторов препаратом с доказанным антиангинальным и антиишемическим действием является **триметазидин**, реализующий свое влияние на клеточном уровне и воздействующий непосредственно на ишемизированные КМЦ. Высокая эффективность триметазидина в лечении ИБС объясняется его прямым цитопротекторным антиишемическим действием. Триметазидин входит в американские, европейские и российские рекомендации по лечению пациентов со стабильной стенокардией. В 2007 г. препарат вошел в европейские рекомендации по вторичной профилактике у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Механизм действия триметазидина связан:

- с ингибированием 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазы, приводящим к снижению β -окисления ЖК и стимуляции окисления глюкозы;
- с оптимизацией функции миокарда в условиях ишемии за счет снижения продукции протонов и ограничения внутриклеточного накопления Na⁺ и Ca²⁺;
- с ускорением обновления мембранных фосфолипидов и защитой мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных.

Указанные процессы помогают сохранить в КМЦ необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция.

Таким образом, противоишемическое действие триметазидина осуществляется на уровне миокардиальной клетки за счет изменения метаболических превращений, что позволяет клетке повысить эффективность использования кислорода в условиях его сниженной доставки и таким образом сохранить функции КМЦ [11].

Триметазидин может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии в составе комбинированной антиангинальной терапии для усиления эффективности β -АБ, АК и нитратов у больных, имеющих:

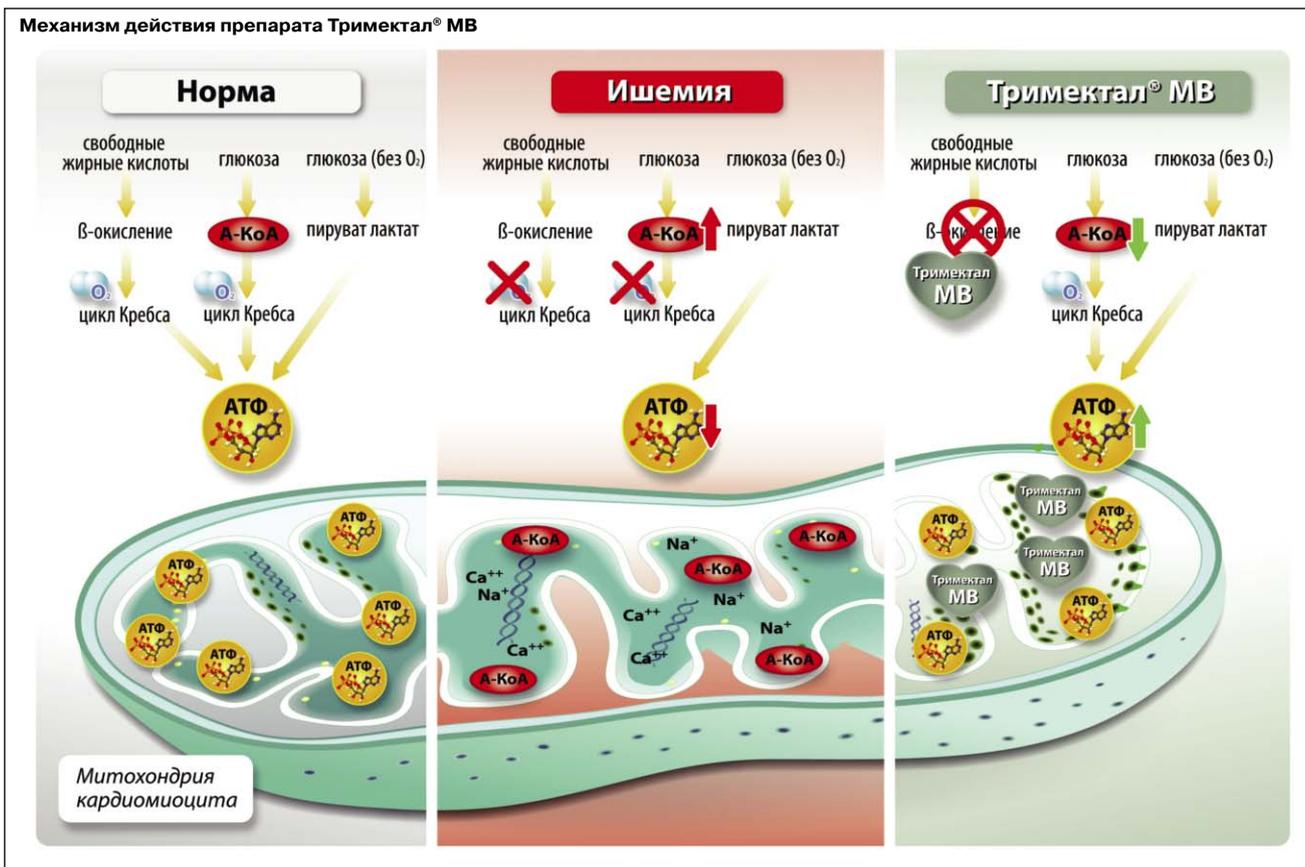
- впервые выявленную стенокардию напряжения;
- дисфункцию ЛЖ;
- хроническую сердечную недостаточность (ХСН);
- сахарный диабет;
- синдром слабости синусового узла;
- выраженные побочные эффекты на фоне лечения антиангинальными препаратами;
- в случае, когда традиционные антиангинальные препараты вызывают побочные эффекты;
- при невозможности достичь терапевтического эффекта гемодинамическими антиангинальными препаратами, –

а также у лиц пожилого возраста.

Важными моментами являются отсутствие противопоказаний, лекарственной несовместимости, а также хорошая переносимость препарата. Нежелательные реакции возникают очень редко и всегда слабо выражены. Это позволяет применять триметазидин лицам пожилого возраста, при наличии сахарного диабета и других сопутствующих заболеваний [11].

Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ также является чрезвычайно важным и перспективным подходом к лечению больных с ИБС, осложнившейся развитием ХСН. Добавление к традиционной терапии больных с ХСН метаболического препарата триметазидина позволяет добиться более выраженной динамики клинических проявлений заболевания и явного улучшения морфофункциональных параметров сердца. Наряду с антиангинальными и антиишемическими эффектами триметазидин оказывает положительное влияние на сократительную функцию миокарда ЛЖ и снижает эктопическую активность сердца за счет уменьшения электрической нестабильности ишемизированного миокарда [11].

Исследование ТРИМИ показало, что лечение триметазидином (Тримектал) приводит к уменьшению выраженности совокупности ишемических расстройств (кардиальных и экстракардиальных) у больных с распространенными и клинически выраженными проявлениями атеросклероза в большинстве случаев. Следует подчеркнуть дополнительные преимущества изучавшегося препарата: он хорошо переносится, в том числе в составе разнообразных лекарственных комбинаций, и благоприятно влияет на качество жизни больных. Исследование ТРИМИ носило пилотный, открытый характер, в нем отсутствовала контрольная группа пациентов. Тем не менее оно выявило перспективность применения препарата Тримектал (триметазидин) для коррекции множественных ишемиче-



ских синдромов, в том числе и экстракардиальных (в частности, дисциркуляторной энцефалопатии) [12]. Механизм действия препарата Тримектал МВ приведен на рисунке.

В ряде работ указывались данные о благоприятном воздействии препарата в случае ишемии головного мозга. Симптом головокружения часто встречается у больных пожилого и старческого возраста и может проявляться при целом ряде заболеваний и патологических состояний, таких как АГ, атеросклероз и др.

На практике головокружение чаще всего бывает обусловлено периферическим и центральным кохлеовестибулярным синдромом ишемического характера, т.е. острой или хронической ишемией разных отделов большого мозга, мозжечка, ствола мозга или лабиринта (внутреннего уха). Ишемия головного мозга и лабиринта чаще возникает вследствие гемодинамической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пациентов с АГ и атеросклерозом, патологией брахиоцефальных и интракраниальных артерий [13].

Так, например, применение Тримектала с оценкой динамики субъективных симптомов, неврологической симптоматики при дисциркуляторной энцефалопатии показало достоверное положительное влияние на регресс таких симптомов, как головная боль, общая слабость, нарушение сна, снижение работоспособности, утомляемость. Кроме того, 16 (57,1%) больных отмечали стабильную нормализацию цифр артериального давления на фоне сочетанной с Тримекталом гипотензивной терапии. Препарат также способствовал восстановлению гемодинамики с регрессом артериальной и венозной дисциркуляции. Полученные данные позволяют рекомендовать этот препарат с целью лечения и профилактики развития хронической недостаточности мозгового кровообращения [14].

Опыт применения Тримектала у больных с кохлеовестибулярными синдромами продемонстрировал отчетливый положительный клинический эффект: уменьшилась выраженность головокружения, обуслов-

ленного ишемическими кохлеовестибулярными синдромами центрального и периферического характера. При этом субъективные ощущения больных подкреплялись положительной динамикой состояния вестибулярной функции, выявляемой при повторном отоневрологическом обследовании. Благоприятное терапевтическое действие препарата, наиболее вероятно, обусловлено улучшением микроциркуляции внутреннего уха на фоне стабилизации параметров центральной гемодинамики. Полученный исследователями опыт позволяет рекомендовать Тримектал для широкого применения у больных с головокружениями сосудистого генеза в госпитальной и амбулаторной практике [13, 15].

Таким образом, четкое представление о патофизиологических механизмах повреждения миокардиальных клеток в условиях ишемии и гипоксии, в основе которых лежат метаболические нарушения, обуславливают необходимость включения антиоксидантов и антигипоксантов в комплексную терапию стабильных форм ИБС.

Literatura

1. Korkushko OV, Sarkisov KG, Lisbnevskaya VYu. Peculiarities of platelets morphological and functional state in persons of senior age groups. Abstract book of III International Congress of patophysiology (Finland). 1998; p. 57.
2. Lakatta E. Cardiovascular aging without a clinical diagnosis. Dialogues Cardiovasc Med 2001; 6 (2): 67–96.
3. Neal B, Chapman N, Patel A. Managing the global burden of cardiovascular disease. Eur Heart J 2002; 4 (Suppl. F): 2–6.
4. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. Br Med J 2002; 324: 71–86.
5. Коркушко О.В., Коваленко А.Н. Система свертывания крови при старении. К.: Здоров'я, 1988.
6. Lakatta E. Cardiovascular aging without a clinical diagnosis. Dialogues Cardiovasc Med 2001; 6 (2): 67–96.
7. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Статины: достижения и новые перспективы. РМЖ Кардиология. 2001; 18: 758–64.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010.

9. Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. М., 2003.
10. Ялымов АА, Задионченко ВС, Шехян ГГ. Применение миокардиального цитопротектора мельдония в терапии ишемической болезни сердца с коморбидной отягощенностью. *Cons. Med.* 2013; 15 (10): 152–6.
11. Морозова ТЕ. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике. *Лечащий врач.* 2008; 6: 48–51.
12. Гришкин ЮН, Новикова ТН, Тюркина ТВ, Ключева ЕГ. Эффективность коррекции Триплекталом множественных ишемических синдромов, связанных с атеросклерозом.

- Результаты многоцентрового исследования ТРИМИ. *РМЖ. Кардиология.* 2007; 9: 718–23.
13. Алексеева НС, Веселаго ОВ, Реброва ОЮ. Опыт применения триметазидина у больных с кохлеовестибулярными синдромами. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2007; 3: 19–22.
14. Ключева ЕГ, Фомина ЕБ, Комяхов АВ. Применение Триплектала в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения. *РМЖ. Неврология. Психиатрия.* 2009; 11: 742–8.
15. Житникова ЛМ. Триметазидин в метаболической терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ. Кардиология.* 2012; 14: 718–23.