

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА ПРЕПАРАТОМ ЦИТОХРОМ С

И.Г. Семенова, М.Ф. Баллюзек, д.м.н., проф.; Ф.А. Тугушева, д.м.н.
Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук,
Санкт-Петербург
Автор для связи: e-mail:

Изучали действие препарата Цитохром С в комплексном лечении 60 больных ишемической болезнью сердца, осложненной аритмиями и/или сердечной недостаточностью. Исследование проведено с целью оценки эффективности и безопасности клинического, противоишемического и антиаритмического действий препарата. Результаты оценивались на госпитальном этапе лечения и через полгода в отношении развития у пациентов различных сердечно-сосудистых событий. Конечными точками в исследовании стали повторная госпитализация, острый инфаркт миокарда, острый инсульт, смерть.

Ключевые слова: рациональная терапия препаратами метаболитических групп, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, кардиопротекторы, антигипоксанты, антиоксиданты

The effect of the drug Cytochrome C in the combination treatment of 60 patients with coronary heart disease complicated by arrhythmias and/or heart failure was examined. The study was aimed to evaluation the clinical efficacy and safety, anti-ischemic and anti-arrhythmic action of this drug. The results were assessed at the hospital stage of treatment and six months after treatment with regard to occurrence of various cardiovascular events in patients. Outcome measures in study included re-hospitalization, acute myocardial infarction, acute stroke, and death.

Key words: rational therapy using metabolic groups of drugs, chronic heart failure, cardiac arrhythmias, cardioprotectors, antihypoxants, antioxidants

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация терапии этого заболевания и его осложнений остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии [1]. Распространенность ИБС высока и достигает 10 % среди взрослого населения, а у лиц пожилого возраста — 20 % и более [2]. Существенная медико-социальная значимость проблемы связана с жизнеопасными осложнениями ИБС — инфарктом миокарда (ИМ), внезапной коронарной смертью, сердечной недостаточностью и аритмиями. Частота их развития значительно превышает ожидаемую от внедрения современных схем медикаментозного и кардиохирургического лечения [1]. В связи с этим не прекращается поиск способов улучшения продолжительности и качества жизни больных ИБС, в т. ч. направленных на оптимизацию метаболитических процессов в миокарде [1]. В последние годы применение фармакологических препаратов с метаболитическим механизмом действия становится важной составляющей

терапии острой и хронической форм ИБС. Проводятся попытки стандартизированного внедрения в медицинскую практику препаратов кардиопротекторов — средств, в условиях ишемии призванных устранять нарушения клеточного метаболизма, способствовать восстановлению ионного гомостаза и функции мембран кардиомиоцитов (КМЦ), предупреждать развитие необратимых процессов в клетках миокарда [3]. Эта группа препаратов еще активно изучается, однако уже сейчас занимает определенное место в схемах лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Одними из важных преимуществ использования метаболитических препаратов являются малая частота нежелательных гемодинамических реакций, хорошая переносимость пациентами всех возрастных групп, что делает их применение особо привлекательным для больных пожилого и старческого возраста. В связи с полиморбидностью при лечении пациентов пожилого и старческого возраста проблема полипрогмазии чрезвычайно актуальна. Такие пациенты более чувствительны к возникновению серьезных нежелательных явлений и негативных лекар-

ственных взаимодействий [4], а развитие у них хронической сердечной недостаточности (ХСН) носит мультифакториальный характер [5] и связано не только с ИБС, но и с наличием артериальной гипертензии (АГ), кардиомиопатий дисметаболического, дисгормонального генеза и многих факторов, часто сочетается с другими сосудистыми заболеваниями.

Президент Европейского общества кардиологов (ЕОК) Р. Феррари сформулировал критерии применения метаболитической (кардиопротекторной или кардиоцитопротекторной) терапии, согласно которым это лечение способствует “выживаемости” КМЦ в условиях ишемии (гипоксии) [6]. Такой терапевтический эффект не связан с гемодинамической разгрузкой миокарда (как при применении нитратов) или с перестройкой нейроэндокринной системы (как при действии β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — АПФ и ряда других препаратов).

В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии в КМЦ служат свободные жирные кислоты, окисление которых обеспечивает

60–80 % синтеза АТФ, а также глюкоза, обеспечивающая 20–40 % синтеза АТФ. При развитии миокардиальной ишемии недостаток кислорода приводит к изменению метаболизма КМЦ, сопровождается существенным нарушением образования, транспортирования и потребления АТФ с сопутствующим повреждением молекулярных структур клетки [7]. Гипоксия в миокарде нарушает утилизацию жирных кислот, в митохондриях накапливаются ацетил-КоА и ацилированный карнитин, угнетающие функцию внутриклеточных структур. Возникающий клеточный ацидоз, локальное воспаление и пероксидация, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ приводят к развитию электрофизиологической и функциональной дисфункции миокарда [1, 8]. Коррекцию перечисленных нарушений посредством более эффективного расходования кислорода миокардом в условиях ишемии считают оптимальным эффектом метаболической терапии [7].

В отечественной медицине успешно применяют несколько препаратов с кардиопротекторными свойствами, на практике успешно доказавших свою клиническую эффективность. Наиболее часто применяемыми препаратами в России являются этилметилгидроксипиридина сукцинат, мельдоний, Актовегин, Цитохром С, триметазидин, фосфокреатин. Однако в связи с отсутствием доказательной базы, полученной путем принятых международными медицинскими сообществами правил проведения клинических испытаний (GCP – Good Clinical Practice), их использование не включено в стандарты лечения пациентов с ХСН и аритмиями. Следует отметить, что из корректоров метаболизма только триметазидин фирмы “Сервь” рекомендован ЕОК и Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) в качестве средства лечения ХСН. Убедительных доказательств эффективности применения метаболических препаратов в лечении ХСН до сих пор не получено, но и ухудшения течения декомпенсации при использовании этого класса препаратов также нет, поэтому в насто-

ящее время триметазидин рекомендуют назначать только дополнительно к основным средствам лечения декомпенсации ХСН [9]. Большой интерес в лечении ХСН, по мнению экспертов ВНОК, вызывают также перспективы применения препарата коэнзима Q10 (кофермент Q10), показавшего свою эффективность в уже проведенных исследованиях [9]. Однако убедительные доказательства применения любых препаратов метаболической группы будет возможно получить только после проведения широкомасштабных клинических испытаний.

Единой классификации средств с метаболическими свойствами нет, и в настоящее время она является условной. Одна из наиболее используемых классификаций разделяет препараты по механизму действия на средства прямого (уменьшают выраженность влияния патогенных факторов на КМЦ) и непрямого действий (уменьшают нагрузку на миокард) [7].

По механизму действия метаболических препаратов выделяют следующие группы:

- антиоксиданты – защищают клетки организма от токсических воздействий, в частности в КМЦ предотвращают или замедляют перекисное окисление липидов. Представителями этой группы являются кофермент Q10, метилэтилпиридинол, этилметилгидроксипиридина сукцинат;
- цитопротекторы – препараты, улучшающие утилизацию кислорода миокардом в условиях ишемии. Представителем данной группы является триметазидин;
- антигипоксанты – препараты, которые повышают устойчивость органов и тканей к гипоксии, а также улучшают утилизацию организмом кислорода. Представителями являются Актовегин, полидигидрокси-фенилентиосульфат натрия, а также препарат Цитохром С.

Цитохром С (ЦХ-С) – метаболическое средство, мембранопротектор оказывает антигипоксическое, энерготропное действия, стимулирует пластические процессы в организме, является катализатором клеточного дыхания, стимулирует окислитель-

ные реакции и тем самым активирует обменные процессы, уменьшает гипоксию тканей [10]. ЦХ-С с 1990-х гг. успешно используется в отечественной клинической практике при лечении кардиологических больных, однако доказательная база его применения при ХСН и нарушениях ритма сердца до настоящего времени недостаточна.

Большим недостатком начала стандартизированного применения разнообразных средств групп метаболических препаратов, в т. ч. ЦХ-С, является также отсутствие сравнительных исследований по рациональному выбору того или иного средства при той или иной клинической ситуации.

Цель исследования: изучить клиническую, антиаритмическую и противоишемическую эффективность препарата ЦХ-С в отношении пациентов с нарушениями ритма при ХСН на госпитальном этапе лечения и в течение полугодия постгоспитального периода в отношении развития у них сердечно-сосудистых событий (повторная госпитализация, острый ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК, смерть).

Материал и методы

Исследование проводилось с 2010 по 2013 г. на базе кардиологического отделения Санкт-Петербургской клинической больницы РАН.

Критерии включения: перенесенный в прошлом ИМ, процедуры реваскуляризации (не ранее чем 4 месяца до рандомизации), острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия (не менее чем за 2 месяца до начала лечения), ишемия миокарда, подтвержденная хотя бы одним достоверным положительным тестом с физической нагрузкой (стресс-ЭХО, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография), гемодинамически значимые стенозы венечных сосудов, по данным коронароангиографии, наличие аритмий (пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия 3–4-й градаций по Ryan), сердечная недостаточность (СН) I–II функциональных классов (ФК).

Критерии исключения: застой-

ная сердечная недостаточность III и IV ФК (по классификации NYHA), выраженное гемодинамически значимое поражение митрального и аортального клапанов ревматической этиологии, величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м².

Были рандомизированы 60 пациентов в возрасте 52–87 лет (средний возраст – 69,5 года). Перед включением в исследование всеми пациентами была достигнута стабилизация клинического состояния на фоне терапии β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, диуретиками, антагонистами кальциевых каналов, сердечными гликозидами в индивидуально подобранных дозах. В процессе стационарного исследования данная терапия была стабильной. Пациенты методом слепой выборки были разделены на две группы – основную и контрольную.

К основной группе был отнесен 31 человек, получающий ЦХ-С в дозе 20 мг/сут; препарат вводили внутривенно капельно в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида ежедневно по 20

мг, курс лечения составил 10 дней. В контрольную группу вошли 29 человек, получавших внутривенно капельно 10 мл 10 %-ного калия хлорида и 5 мл 25 %-ного раствора магния сульфата в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, которое включало оценку жалоб, сбор анамнеза, изучение объективного статуса, оценку антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии, индекс массы тела – ИМТ).

Пациентам были проведены следующие исследования: клинический и биохимический анализы крови (определение концентрации в сыворотке крови глюкозы, билирубина, калия, натрия, хлора, отдельных показателей липидограммы, креатинина с последующим расчетом величины СКФ

по формуле Кокрофта–Голта, активности аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспаратаминотрансферазы – АСТ, креатинфосфокиназы – КФК, γ-глутамилтранспептидазы – ГГТП, щелочной фосфатазы). Биохимические исследования сыворотки крови проведены утром натощак после 12-часового голодания.

Для определения функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациентов и оценки толерантности к физической нагрузке проведен тест 6-минутной ходьбы (дистанция пройденной ходьбы в метрах).

Качество жизни больных ХСН определено по специализированному опроснику здоровья SF (The Short Form)-36 (версия, созданная и рекомендованная международным центром исследования качества жизни). Всем пациентам выполнена трансторакальная эхокардиограмма (ЭХОКГ)

Таблица 1. Распределение пациентов по полу

Группы	Женский пол	Мужской пол
Основная, n (%)	13 (41,9)	18 (58,1)
Контрольная, n (%)	15 (51,7)	14 (48,3)

Цитохром С

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг

ЭНЕРГИЯ И ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ
КАЖДОЙ КЛЕТКИ!

- Гепатология

Острые и хронические вирусные и неverifiedированные гепатиты
- Хирургия и клиника неотложных состояний

Тяжелые травмы
Во время предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде ведения пациентов
- Ппульмонология

Хроническая обструктивная болезнь легких на фоне сердечной недостаточности
- Токсикология

Отравление угарным газом
Отравление снотворными лекарственными средствами
- Педиатрия

Асфиксия новорожденных



ООО «САМСОН-МЕД»
 196156, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 13
 тел. (812) 526-35-44, факс (812) 702-45-91

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ
 Регистрационное удостоверение № ЛСР-008117/08

Цитохром С - патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне

Таблица 2. Результаты теста с 6-минутной ходьбой у пациентов основной и контрольной групп

Этапы исследования	Тест с 6-минутной ходьбой (расстояние, пройденное в метрах)	
	контрольная группа (n = 29)	основная группа (n = 31)
До лечения	281 ± 77	295 ± 93
После лечения	285 ± 77	307 ± 92 *

* Различия данных до и после лечения достоверны (p = 0,01).

с определением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в процентах по Симпсону и объемов ЛЖ, а также выделением типов ХСН – с сохраненной систолической функцией ЛЖ (СН ССФ) и систолической дисфункцией. Для оценки нарушений ритма и ишемических изменений электрокардиограммы (ЭКГ) всем пациентам выполнено 24-часовое мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) с помощью 12-канальных кардиорегистраторов модели “Кардиотехника” (Институт кардиологической техники, “Инкарт”, Санкт-Петербург). Для подтверждения диагноза СН (прежде всего дисфункции ЛЖ) и оценки состояния пациентов с СН произведено определение уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Все упомянутые выше исследования выполнены в первые сутки до начала лечения и через 10 дней после проведенной курсовой терапии.

Статистический анализ был проведен с помощью программ SPSS, ver. 21.0. С целью оценки нормальности распределения использованы критерии Колмагорова–Смирнова, коэффициент асимметрии и эксцесса. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде среднего и стандартного отклонений ($M \pm SD$), в его отсутствие – в виде медианы и межквартильного размаха (Me). При сравнении полученных результатов использованы критерий для парных выборок, критерий Уилкоксона; для оценки уровня значимости изменений в динамике – критерий маргинальной однородности, непарный t-тест Стьюдента, U-тест Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Для визуализации структуры исходных данных и полученных результатов их анализа использованы графиче-

ские возможности системы Statistica for Windows. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$ [11].

Результаты исследования

Между группами не было достоверных различий по полу, возрасту, давности заболевания, ФК ХСН. Распределение больных по полу представлено в *табл. 1*.

Сопоставимость групп прослежена также по следующим показателям: в группе контроля ИБС имели 27 (93,1 %) человек, в основной группе – 29 (93,5 %) человек, длительность ИБС более 10 лет в основной группе была у 25 (80,6 %) человек, в группе контроля – у 20 (69 %) человек; длительность АГ более 10 лет в основной группе была у 27 (87,1 %), в контрольной группе у 24 (82,8 %) человек; АГ 3-й степени в основной группе встречалась у 19 человек (61,3 %), в контрольной – у 22 (75,9 %), 3-я стадия АГ в основной группе встречалась у 24 (77,4 %) человек, в контрольной группе у 16 (55,2 %). Анамнестически наличие стенокардии в контрольной группе было у 22 (75,9 %) пациентов, в группе пациентов, получавших ЦХ-С, – у 24 (75,9 %). Наличие дислипидемии в основной группе составило 71 % (22 человека), в группе контроля – 55,2 % (16). Однако выявилась несопоставимость групп по показателю “масса тела” и по ИМТ.

При анализе качества жизни выявлено, что в контрольной группе в процессе стационарного наблюдения положительная динамика (уменьшения болевого синдрома) отмечена только в разделе “боль в груди” ($p < 0,083$), тогда как в основной группе высокие степени достоверного улучшения выявлены в разделах “повседневная деятельность” ($p < 0,004$) и в разделе “боль” ($p < 0,011$).

При анализе влияния проведенного лечения на результаты теста 6-минутной ходьбы статистически доказана эффективность препарата ЦХ-С по сравнению с плацебо. В среднем после курса терапии пациенты основной группы смогли пройти за 6-минутный интервал на 12,4 м больше, чем до лечения, и эта разница была статистически достоверной ($p = 0,01$). При анализе данных группы контроля достоверных различий в длине пройденной пациентами дистанции до и после лечения не получено (*табл. 2*).

Таким образом, сравнение полученных данных между группами показывает, что применение препарата ЦХ-С увеличивает толерантность пациентов с ХСН к физической нагрузке, тем самым способствует уменьшению ФК сердечной недостаточности.

При оценке результатов ХМЭКГ как в контрольной, так и в основной группах достоверных статистических изменений на фоне лечения выявлено не было. В контрольной группе наблюдалась тенденция к незначительному уменьшению количества суправентрикулярных нарушений ритма, в т. ч. и фибрилляций предсердий, однако при этом значимо увеличилось число эпизодов преходящей ишемии. В основной группе тенденции в отношении предсердных аритмий были теми же, но отмечено отсутствие нарастания ишемических эпизодов и значимое уменьшение встречаемости желудочковой экстрасистолии высоких градаций по Ryan.

В основной группе после проведенного лечения при анализе ЭКГ наблюдалось уменьшение продолжительности интервала PQ ($p = 0,024$), тогда как в контрольной группе интервал PQ не менялся (*табл. 3*). Можно предположить, что применение ЦХ-С способствует улучшению атриовентрикулярного проведения (АВ) у пациентов, страдающих нарушениями АВ-проводимости.

Напротив, в группе контроля на фоне проводимой терапии отмечено увеличение интервала QT ($p = 0,33$), в то время как в основной группе показатель электрической систолы желудочков до и после лечения не менялся

Таблица 3. Изменение величин интервалов PQ и QT (в секундах) у пациентов основной и контрольной групп

Этапы исследования	Контрольная группа (n = 29)		Основная группа (n = 31)	
	интервал PQ	интервал QT	интервал PQ	интервал QT
До лечения	0,17 ± 0,06	0,41 ± 0,04	0,17 ± 0,036	0,42 ± 0,03
После лечения	0,18 ± 0,07	0,43 ± 0,03	0,16 ± 0,024*	0,40 ± 0,04

* Различия данных до и после лечения достоверны (p = 0,024).

и оставался в пределах нормальных значений (табл. 3). Таким образом, применение препарата ЦХ-С, не вызывая удлинения интервала QT, уменьшает риск развития электрической нестабильности миокарда.

При анализе динамики биохимических показателей отмечено, что применение ЦХ-С не сказывалось на изменении уровня креатинина крови и величины СКФ у пациентов, не страдавших хронической почечной недостаточностью. Однако у единственного пациента с исходно повышенным уровнем креатинина на фоне приема ЦХ-С произошло повышение его уровня и, соответственно, снижение СКФ. Данное нежелательное явление безусловно требует дальнейшего изучения. В контрольной группе уровень креатинина и СКФ не изменялись и оставались в пределах нормальных значений. Применение ЦХ-С не оказывало влияния и на биохимические показатели функции гепатобилиарной системы. В контрольной группе отмечено снижение активности щелочной фосфатазы (p = 0,079), в основной группе этот показатель оставался в пределах нормальных значений как до, так и после проводимой терапии.

Важным маркером степени СН на сегодняшний день признан NT-proBNP. Как видно из данных, представленных в табл. 4, у пациентов основной группы уровень сывроточного NT-proBNP был исходно выше, чем в группе контроля (при статистической обработке по эксцессу асимметрии, коэффициенту вариации и коэффициенту Колмагорова–Смирнова выявлена неоднородность групп по распределению). Из-за большого разброса исходных величин, разница между группами оказалась статистически недостоверной (см. рисунок). Однако на фоне проведенного лечения в контрольной группе отмечен стабильный уровень данного маркера, в то время как в основной группе

Таблица 4. Уровень сывроточного NT-proBNP

Уровень сывроточного NT-proBNP	Контрольная группа (n = 29)	Основная группа (n = 31)
До лечения	234 ± 191	773 ± 1626
После лечения	226 ± 140	464 ± 817

выявлено значительное (практически в 2 раза) снижение этого показателя после лечения. Интересным оказался тот факт, что снижение NT-proBNP в обеих группах имело место преимущественно у стариков (возраст – более 75 лет).

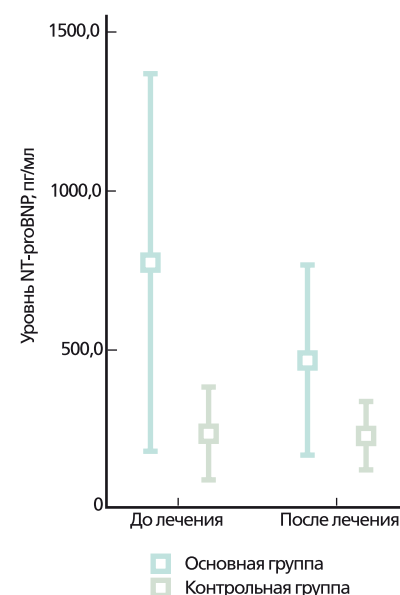
Конечными точками на постгоспитальном этапе наблюдения за пациентами в течение последующего полугодия стали повторная госпитализация, острый ИМ, ОНМК, смерть. В обеих группах через 6 месяцев летальных исходов не было, в отношении же других осложнений отмечено большее благополучие пациентов основной группы (табл. 5).

Выводы

Применение препарата ЦХ-С на госпитальном этапе оказалось эффективным при комплексном лечении пациентов с ИБС, осложненной нарушениями ритма, и/или ХСН I–II ФК (NYHA), что проявлялось в улучшении клинической симптоматики, показателях качества жизни, повышении толерантности к физической нагрузке, снижении степени СН по уровню NT-proBNP.

1. В исследуемой группе пациентов не удалось достоверно доказать антиаритмическое действие ЦХ-С, однако по сравнению с группой контроля отмечена тенденция к уменьшению градации желудочковых экстрасистол и частоты встречаемости ише-

Рис. Динамика уровня NT-proBNP в основной и контрольной группах



мических изменений по данным ХМЭКГ.

- Терапия препаратом ЦХ-С показала свою безопасность в отношении влияния на такие электрофизиологические показатели, как продолжительность электрической систолы желудочков и АВ-проводение, а в ряде наблюдений даже отмечена нормализация интервала PQ.
- Применение ЦХ-С не сказывалось на изменении уровня креатинина крови и, соответственно, на величине СКФ у пациентов, не страда-

Таблица 5. Развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов контрольной и основной групп

События в постгоспитальном периоде	Контрольная группа (n = 29)	Основная группа (n = 31)
Повторная госпитализация, n (%)	3 (10,3)	1 (3,3)
ОИМ, n (%)	2 (6,9)	0
ОНМК, n (%)	1 (3,4)	0
Смерть, n (%)	0	0

ших хронической почечной недостаточностью. Однако имевшее место некоторое ухудшение показателей функции почек у пациента с исходно нарушенной их функцией требует проведения более углубленного изучения препарата в этом аспекте.

4. В постгоспитальном периоде наблюдения за пациентами, прошедшими стационарное лечение с применением ЦХ-С, отмечено значимо меньшее количество сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами, составившими группу сравнения.

5. ЦХ-С хорошо переносится, имеет

мало побочных эффектов. Отсутствие нежелательных гемодинамических влияний, хорошая переносимость препарата позволяют рекомендовать его в качестве лечения пациентов с ИБС, осложненной нарушениями ритма, и/или ХСН I–II ФК (NYHA) всех возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лишневецкая В.Ю., Папуга М.С., Ельникова В.А. *Метаболическая терапия в кардиологии: современные подходы к выбору препаратов // Практическая ангиология 2006. № 3. С. 3–6.*
2. Маколкин В.И., Осадчий К. *Современные особенности лечения стабильной стенокардии // Фармацевтический вестник 2002. № 15. С. 7–9.*
3. Чазов Е.И. *Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2000. С. 413–15.*
4. Белоусов Ю.Б., Манешина О.А. *Поллипрагмазия и лекарственные взаимодействия у пожилых пациентов // Качественная клиническая практика 2008. № 3. С. 90–3.*
5. Гуревич М.А. *Тактика лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста // Consilium medicum 2003. Т. 5. № 12. С. 353–62.*
6. Ferrai R, Curello SA, et al. *Pathophysiology of severe ischemic myocardial injury. Kluwer Academic Publishers. Netherlands 1990: 221–38.*
7. Житникова Л.М. *Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция, – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. Кардиология 2012. № 4. С. 137–43.*
8. Амосова Е.Н. *Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией: Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Украинский кардиол. журнал 2000. № 4. С. 86–92.*
9. *Рекомендации РКО // Сердеч. недостаточность 2010. Т. 11. № 1(57). С. 46–7.*
10. Морозова Т.Е. *Метаболические лекарственные вещества в кардиологической практике // Леч. врач 2008. № 6. С. 48–51.*
11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований 2002. 324 с.*