

Возможности медикаментозной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.В. Адаричев, Е.В. Дзюба
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является основной причиной смерти в большинстве экономически развитых стран мира [31]. Несмотря на определенные успехи в разработке современных методов ее лечения, пятилетняя выживаемость больных с ХСН остается весьма низкой и не превышает 50%, что может быть сравнимо с прогнозом при большинстве онкологических заболеваний [49]. Одной из наиболее частых причин ХСН является ишемическая болезнь сердца, которой страдают около двух третей таких больных [12, 33].

Патогенез развития ХСН

Известно, что в основе ХСН лежит снижение насосной функции сердца, обусловленное повреждением или перегрузкой сердечной мышцы. Для поддержания сердечного выброса (СВ) и системного артериального давления на должном уровне включается ряд компенсаторных механизмов [2]:

- гипертрофия миокарда;
- нейрогуморальных систем:
 - ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС);
 - симпатoadреналовой (САС);
 - аргинин-вазопрессивной
 - эндотелина.

Если на начальных этапах процесса некоторые из указанных механизмов компенсации поддерживают СВ, то в последующем они сами выступают факторами дальнейшего прогрессирования ХСН [2, 3]:

– гипертрофия миокарда желудочков ведет к ухудшению их активного расслабления, возрастанию жесткости и, соответственно, к диастолической дисфункции;

– дилатация в систолу полостей желудочков сопровождается расширением клапанных отверстий и регургитацией крови, что увеличивает нагрузку на миокард;

– активация РААС и СНС приводит к увеличению объема циркулирующей крови, ее застою,

повышению общего периферического сопротивления сосудов, тахикардии, что также увеличивает нагрузку на миокард и ускоряет процесс его «изнашивания» и т.д.

При этом важно, что наличие ХСН обуславливает прогрессирующее повреждение кардиомиоцитов. Оно развивается под воздействием разнообразных факторов – прежде всего вследствие выраженного энергетического дефицита, процессов структурного, функционального и метаболического ремоделирования, воздействия воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и т.д. [17, 28, 41, 48].

Клеточные эффекты ишемии миокарда

Благодаря компенсаторным механизмам ХСН на ранних стадиях протекает бессимптомно. Вместе с тем, как было уже сказано, эти же механизмы являются причиной последующего изменения структуры кардиомиоцитов, нарушения важнейших биохимических процессов, протекающих в этих клетках, и их прогрессирующего повреждения вследствие снижения содержания их основной энергетической субстанции – аденозинтрифосфата (АТФ) (рис. 1) [11].

Концентрация АТФ в миокарде больных ХСН может снижаться на 30% и более от нормы [16]. Это наблюдается в кардиомиоцитах как левого, так и правого желудочков и возникает на фоне истощения пула нуклеотида аденина [38]. Установлено, что при ХСН происходит уменьшение и уровня креатинфосфата [22, 29], которое развивается раньше и значительно быстрее, чем снижение содержания АТФ [38].

Вместе с падением концентраций креатинфосфата и АТФ в клетках миокарда происходит снижение активности аденилаткиназы, результатом чего является не только уменьшение их сократительного резерва, но и увеличение уязвимости к ишемическому повреждению [29].

Энергетический дефицит при так называемом метаболическом ремоделировании приводит к повышенному потреблению глюкозы кардиомиоцитами, что достигается посредством повышения экспрессии инсулинзависимого транспортера глюкозы GLUT1 [6]. Это, с одной стороны, приводит к увеличению концентрации глюкозы внутри кардиомиоцита и снижению уровня энергетического голода, с другой – к повышению уровня свободных радикалов, образующихся в процессе усвоения глюкозы, что может стать еще одной причиной повреждения клеток сердца.

В последние годы в развитии и прогрессировании ХСН, темпах изменения структуры и функции кардиомиоцитов, нарушения важнейших биохимических процессов, протекающих в этих клетках, и их прогрессирующего повреждения все большее значение придается воспалению. Показано [30], что высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов тесно коррелирует со степенью энергодефицита кардиомиоцитов, тяжестью ХСН и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Так, избыточное накопление некоторых провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли) в гипоталамусе крыс с миокардиальной дисфункцией, индуцированной ишемией, приводило к гиперактивации РААС и СНС,

увеличению объема циркулирующей крови, ускорению темпа повреждения кардиомиоцитов и прогрессированию ХСН [52].

В некоторых экспериментальных и клинических исследованиях [27, 39] подтверждается ключевое значение окислительного (свободнорадикального) стресса в повреждении кардиомиоцитов, развитии и прогрессировании ХСН, особенно ишемической этиологии. Отмечается [39], что выраженность окислительного стресса нередко определяет не только течение, но и исход такой ХСН.

Появляется все больше данных [34, 44] о важной роли эндотелиальной дисфункции (как коронарного русла, так и системной) в патогенезе ХСН. Нарушение функционального состояния эндотелия проявляется снижением выработки им вазодилатирующих агентов, в частности оксида азота, что приводит к нарушению адекватной релаксации венечных артерий, агрегации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Это, в свою очередь, вызывает ухудшение коронарной перфузии, энергодефицит и повреждение кардиомиоцитов, дальнейшее анатомическое, функциональное и метаболическое ремоделирование миокарда, возникновение и неуклонное прогрессирование ХСН.

Таким образом, все описанные процессы и факторы в совокупности вызывают энергодефицит миокарда, нарушают его метаболизм, изменяют его

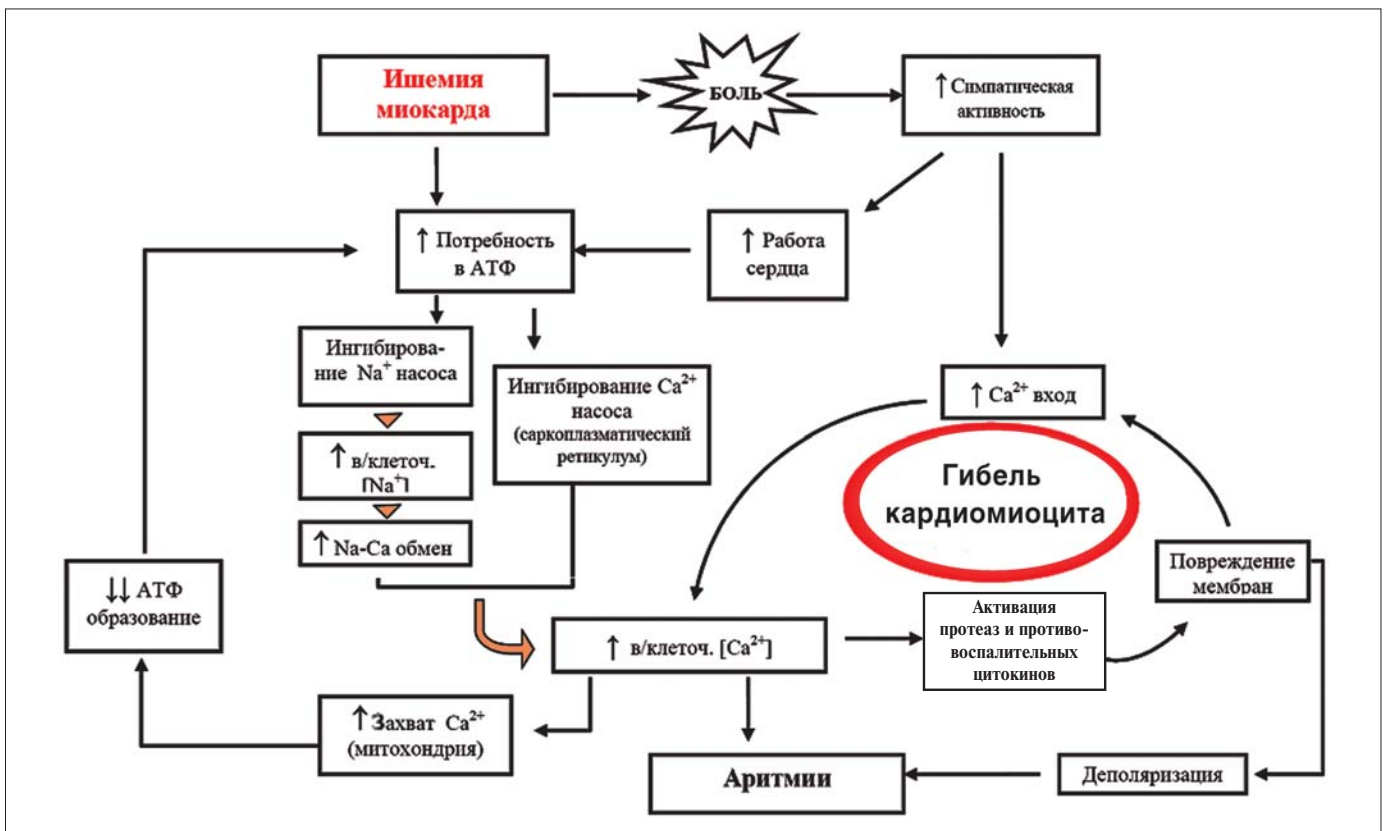


Рис. 1. Клеточные эффекты ишемии миокарда

структурное и функциональное состояние, что в конечном итоге приводит к развитию и прогрессированию ХСН [29].

Медикаментозная коррекция ишемии

Современное стандартное медикаментозное лечение ХСН включает коррекцию нейрогуморальной активации (β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы if -каналов синусового узла, антагонисты рецепторов ангиотензина II и альдостерона), применение препаратов, уменьшающих объемную нагрузку (диуретики), а также дигоксина у части пациентов в соответствии с показаниями [12, 47]. Таким образом, препаратов, специфически и непосредственно влияющих на метаболизм миокарда, в такой комплексной терапии ХСН нет. Вместе с тем, учитывая вышеизложенные факты о важной роли нарушения процессов энергетического обмена в развитии и прогрессировании заболевания, остается необходимость в качественной коррекции ишемии непосредственно на уровне кардиомиоцита. Прежде всего следует остановиться на гипотезе о целесообразности добавления к стандартной терапии больных ХСН препаратов, улучшающих процессы энергетического обеспечения миокарда и обладающих эффектом кардиопротекции [4]. К сожалению, несмотря на многочисленность и разнообразие подобных метаболических средств, почти у всех из них отсутствуют доказательства клинической эффективности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исключение составляют триметазидин и ранолазин, достоверные доказательства кардиопротекторного эффекта которых получены в международных многоцентровых исследованиях [5]. Ранолазин, разрешенный к применению только в США, представляет собой метаболический препарат, замедляющий скорость позднего тока Na^+ через мембрану кардиомиоцита, что в итоге предотвращает перегрузку миокарда ионами Ca^{2+} , его ишемию и повреждение [7, 9].

Триметазидин, уже много лет доступный в Украине (Предуктал MR, компания Servier), сегодня является единственным антиангинальным препаратом метаболического действия, рекомендованным Европейским обществом кардиологов для лечения стенокардии [18].

Известно, что в нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии, необходимой для совершения механической работы сердца, являются свободные жирные кислоты (СЖК), обеспечивающие от 60 до 80% синтеза АТФ, и глюкоза (20-40% синтеза АТФ). При этом для образования эквивалентного количества АТФ в процессе распада

СЖК требуется на 10% больше кислорода, чем при окислении глюкозы. Поэтому, учитывая что в условиях ишемии возникает дефицит O_2 , для сохранения нормальной функции миокарда необходимо, во-первых, ингибировать кислородоемкий процесс окисления СЖК, а во-вторых, стимулировать окисление глюкозы.

Полученные в ходе экспериментальных исследований [13, 32] данные показали, что триметазидин способен селективно угнетать 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазу – ключевой фермент в цепи митохондриального окисления СЖК, увеличивая утилизацию глюкозы за счет окислительного декарбоксилирования и гликолиза. В результате в условиях ишемии повышается синтез АТФ, уменьшается клеточный ацидоз и предотвращается избыточное накопление ионов кальция.

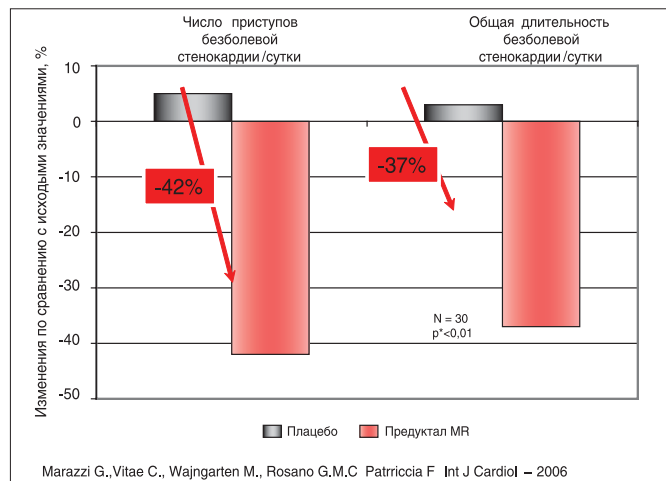


Рис. 2. Антиангинальная эффективность Предуктала MR у пациентов с сахарным диабетом

Безопасность и антиангинальная эффективность триметазида как у пациентов со стенокардией, так и у лиц с безболевым ишемией миокарда продемонстрирована в ряде контролируемых исследований (рис. 2) [1, 53].

В последнее время появились данные и об эффективности этого препарата при ХСН ишемического генеза [15]. Так, показано, что добавление триметазида к стандартной антиишемической терапии у больных ХСН способствует уменьшению количества эпизодов ишемии, потребности в приеме нитропрепаратов, улучшению сократительной способности миокарда левого желудочка, замедлению темпов его ремоделирования и возрастанию толерантности к физической нагрузке [4]. Кроме того, Liu X. et al. [35] показали, что оригинальный триметазидин способен уменьшать активность процессов фиброобразования миокарда путем ингибирования фактора роста соединительной ткани, что замедляет прогрессирование миокардиальной дисфункции.

Существуют также сведения о положительном влиянии оригинального триметазида на электрофизиологические свойства кардиомиоцитов. Так, этот препарат способен улучшать показатели вариабельности сердечного ритма при ХСН ишемического генеза [24] и обусловленной антрациклиновой кардиомиопатией [3]. Есть некоторые данные и об антиаритмическом эффекте триметазида — он уменьшает степень дисперсии зубца Р, что существенно снижает риск развития суправентрикулярных тахикардий, в частности фибрилляции и трепетания предсердий [25]. Триметазидин также способен уменьшать продолжительность скорректированного интервала QT у больных с ишемической кардиомиопатией, что снижает риск развития жизнеопасных желудочковых аритмий [53].

Кроме того, применение препарата при ХСН способно улучшить систолическую функцию сердца, снизить концентрацию мозгового натрийуретического пептида, повысить толерантность больного к физической нагрузке, улучшить качество жизни пациента и прогноз заболевания [12, 25, 46]. По данным исследования Fragasso (2006), длительный прием оригинального триметазида приводил к существенному снижению функционального класса по NYHA ХСН и увеличению фракции выброса, что положительно влияло на качество жизни больных с ХСН.

Особенно эффективно использование Предуктала MR у больных ХСН с сопутствующим сахарным диабетом. Важнейшим метаболическим нарушением, возникающим у таких больных, является развитие инсулинорезистентности и связанное с ней снижение способности тканей, в том числе сердечной мышцы, к утилизации глюкозы. Характерной чертой феномена инсулинорезистентности является, в частности, увеличение концентрации СЖК в миокарде с ростом активности процессов их окисления, что усугубляет оксидантный стресс, обуславливающий интенсификацию повреждения кардиомиоцитов и прогрессирование ХСН. Использование триметазида в такой ситуации позволяет снизить уровень оксидантного стресса, способствует оптимизации процессов потребления глюкозы различными тканями, в том числе и сердечной мышцей, что снижает риск повреждения кардиомиоцитов. При этом включение триметазида в комплексное лечение таких больных положительно влияет не только на ФК ХСН, но и на их гликемический профиль [20, 22].

Весьма интересен также тот факт, что профилактический прием оригинального триметазида до

оперативного вмешательства предупреждает развитие ишемического повреждения сердца у больных ХСН, подвергшихся чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике [43].

И наконец, недавно появились данные [14] о том, что применение триметазида позволило снизить не только частоту госпитализаций больных ишемической ХСН в связи с ее декомпенсацией, но и их смертность (исследование El-Kady) (рис. 3). Была обнаружена статистически высокодостоверная разница между числом выживших за 2-летний период наблюдения пациентов в группе, получавшей дополнительно противоишемический препарат (Предуктал MR) по сравнению с группой больных, получавших только стандартную терапию. Так, в группе, принимавшей оригинальный триметазидин выжили 92% больных, в то время, как в группе, принимавшей плацебо, выжили только 62% больных.

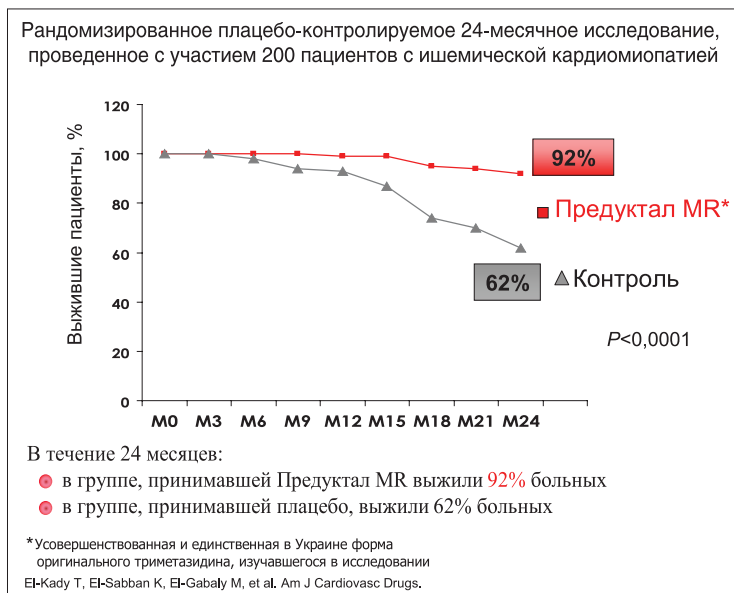


Рис. 3. Улучшение выживаемости в группе больных, принимавших Предуктал MR на протяжении 24 месяцев, в сравнении с контрольной группой

Приведенные результаты можно расценивать как подтверждение гипотезы о том, что уменьшение ишемии миокарда непосредственно на уровне кардиомиоцита может стать эффективным подходом к снижению риска развития неблагоприятных исходов у больных с различными формами ишемической болезни сердца. То есть, результаты данного исследования подтверждают положительное влияние Предуктала MR на выживаемость пациентов с ишемической ХСН.

В связи с этим уже сейчас Предуктал MR можно использовать в комплексе терапии у различных групп пациентов, в основе заболевания которых лежит ишемия.

Литература

- Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л. и соавт. Исследование PRIMA: триметазидин в лечении пациентов со стабильной стенокардией после инфаркта миокарда // Кардиология. – 2008. – № 48. – С. 10-13.
- Ватутин Н.Т. Кардиология // «Каштан». – 2008. – С. 197-209.
- Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Риджок В.В. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и безболевою ишемию миокарда у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2005. – Вип. 10, № 658. – С. 46-51.
- Воронков Л.Г. Есть ли перспективы у так называемой метаболической терапии при хронической коронарогенной дисфункции левого желудочка? Взгляд сквозь призму доказательной медицины // Укр. кардіолог. журн. – 2009. – Дод. 1. – С. 165-170.
- Воронков Л.Г. Триметазидин при хронической коронарогенной сердечной недостаточности: время пришло? // Укр. кардіолог. журн. – 2007. – 2. – С. 16-25.
- Al-Dokhi L.M. Adipokines and etiopathology of metabolic disorders // Saudi Med. J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1123-1132.
- Antzelevitch C., Belardinelli R., Zygmunt A.C. et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 904-910.
- Banach M., Rysz J., Goch A. et al. The role of trimetazidine after acute myocardial infarction // Curr Vasc Pharmacol. – 2008. – Vol.6. – P. 282-291.
- Bassand J.P. Clinical implications of inhibition of the late sodium current: ranolazine // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 8 (Suppl. A). – P. 14-19.
- Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L. et al. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1102-1108.
- Casademont J., Miro O. Electron transport chain defects in heart failure // Heart Failure Rev. – 2002. – Vol.7. – P. 131-139.
- Di Napoli P., Barsotti A. Prognostic relevance of metabolic approach in patients with heart failure // Curr Pharm Des. – 2009. – Vol. 15. – P. 883-892.
- Di Napoli P., Di Giovanni P., Gaeta M.A. et al. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy // Am Heart J. – 2007. – Vol. 154. – P. 602e1-602e5.
- Di Napoli P., Di Giovanni P., Gaeta M.A. et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial // J Cardiovasc Pharmacol. – 2007. – Vol. 50. – P. 585-589.
- Di Napoli P., Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart. – 2005. – Vol. 91. – P. 161-165.
- El Kady T., El-Sabban K., Gabali M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy // Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5, № 4. – P. 271-278.
- Finck B.N., Kelly D.P. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease // J Clin Invest. – 2006. – Vol.116. – P. 615-622.
- Fox K. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 10. – P. 1-63.
- Fragasso G., Pallosi A., Puccetti P. et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 992-998.
- Fragasso G., Salerno A., Spoladore R. et al. Effects of metabolic approach in diabetic patients with coronary artery disease // Curr Pharm Des. – 2009. – Vol. 15. – P. 857-862.
- Fragasso G., Spoladore R., Cuko A., Pallosi A. Modulation of fatty acids oxidation in heart failure by selective pharmacological inhibition of 3-ketoacyl coenzyme-A thiolase // Curr Clin Pharmacol. – 2007. – Vol. 2. – P. 190-196.
- Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. Short and long-term beneficial effect of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 146. – P. 1-8.
- Gunes Y., Guntekin U., Tuncer M., Sahin M. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study // Heart Vessels. – 2009. – Vol. 24. – P. 277-282.
- Gunes Y., Guntekin U., Tuncer M., Sahin M. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure // Arq Bras Cardiol. – 2009. – Vol. 93. – P. 154-158.
- Gunes Y., Tuncer M., Guntekin U. et al. The effects of trimetazidine on p-wave duration and dispersion in heart failure patients // Pacing Clin Electrophysiol. – 2009. – Vol. 32. – P. 239-244.
- Han S.H., Sakuma I., Shin E.K. et al. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2009. – Vol. 52. – P. 126-140.
- Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P. et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 2164-2171.
- Ingwall J.S., Weiss R.G. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function // Circ Res. – 2004. – Vol. 95. – P. 135-45.
- Ingwall J.S. Energy metabolism in heart failure and remodeling // Cardiovasc Res. – 2009. – Vol. 81. – P. 412-419.
- Jankowska E.A., Ponikowski P., Piepoli M.F. et al. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 70. – P. 434-445.
- Kannel W.B. Incidence and epidemiology of heart failure // Heart Fail Rev. – 2000. – Vol. 5. – P. 167-173.
- Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // Circ Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 580-588.
- Katz A.M. Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management // Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Landmesser U., Spiekermann S., Dikalov S. et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine oxidase and extracellular superoxide dismutase // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3073-3078.
- Liu X., Gai Y., Liu F., Gao W., Zhang Y., Xu M., Li Z. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway // Cardiovasc Res. 2010 Oct 1; 88(1): 150-8.
- Luptak I., Balschi J.A., Xing Y. et al. Decreased contractile and metabolic reserve in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null hearts can be rescued by increasing glucose transport and utilization // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2339-2346.
- Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2006 Jun; 27(11): 1341-81.
- Mann D.L. Activation of inflammatory mediators in heart failure // Heart Failure // Ed. D.L. Mann. – Philadelphia: Saunders, 2004. – P. 159-180.
- Mellin V., Isabelle M., Oudot A. et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1544-1550.
- Monti L.D., Setola E., Fragasso G. et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 290. – P. E54-E59.
- Nascimben L., Ingwall J.S., Pauletto P. et al. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 1894-1901.
- O'Donnell J.M., Fields A.D., Sorokina N., Lewandowski E.D. The absence of endogenous lipid oxidation in early stage heart failure exposes limits in lipid storage and turnover // J Mol Cell Cardiol. – 2008. – Vol. 44. – P. 315-322.
- Polonski L., Dec I., Wojnar R., Wilczek K. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischaemia during percutaneous coronary angioplasty // Curr Med Res Opin. – 2002. – Vol. 18. – P. 389-396.
- Ruzylo W., Szwed H., Sadowski Z. et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20. – P. 1447-1454.
- Selier P., Broustet J.P. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration on safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: multicenter, double-blind, placebo-controlled study // Amer. J. Cardiovasc. Drugs. – 2003. – Vol. 3. – P. 361-369.
- Sisakian H., Torgomyan A., Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy // Acta Cardiol. – 2007. – Vol. 62. – P. 493-499.
- Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // Physiol Rev. – 2005. – Vol. 85. – P. 1093-1129.
- Starling R.C., Hammer D.F., Altschuld R.A. Human myocardial ATP content and in vivo contractile function // Mol Cell Biochem. – 1998. – Vol. 180. – P. 171-177.
- Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer // Heart Fail Monit. – 2003. – Vol. 3. – P. 87-94.
- Tang W.H. The metabolic approach in patients with heart failure: effects on left ventricle remodeling // Curr Pharm Des. – 2009. – Vol. 15. – P. 850-856.
- Yu J., Christman K.L., Chin E. Restoration of left ventricular geometry and improvement of left ventricular function in a rodent model of chronic ischemic cardiomyopathy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 137. – P. 180-187.
- Yu-Ming K., Zhi-Hua Z., Xue B. et al. Inhibition of brain proinflammatory cytokine synthesis reduces hypothalamic excitation in rats with ischemia-induced heart failure // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. H227-H236.
- Zemljic G., Bunc M., Vrtovec B. Trimetazidine shortens QTc interval in patients with ischemic heart failure. // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 15. – P. 31-36. ■