

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68>

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

КОСТИН В.И., ШАНГИНА О.А. *, ШЕЛИХОВ В.Г.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

В течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление. Чаще всего под препаратами «метаболического действия» подразумевают средства, влияющие на кислородозависимые процессы, улучшающие энергетический метаболизм клетки, т.е. повышающие устойчивость тканей к гипоксии и ишемии. Особенно широко подобные препараты пытаются использовать в кардиологии.

Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии в настоящее время является одним из наиболее обсуждаемых. Наибольший интерес вызывает использование компонентов дыхательной цепи, пуриновых нуклеозидов, креатинфосфата, препаратов, влияющих на окисление глюкозы и свободных жирных кислот в цикле Кребса.

В данном обзоре была предпринята попытка оценить наиболее популярные препараты этой группы (аденозинтрифосфат (АТФ), аденозин-5-монофосфат, креатинфосфат, коэнзим Q10, цитохром С, аденозин, глюкозо-инсулино-калиевая смесь, L-карнитин, милдронат, триметазидин), широко представленные на фармацевтическом рынке, с позиций теоретической обоснованности их применения и клинической эффективности.

Несмотря на большое количество доклинических и клинических исследований, вопрос о целесообразности их использования остается нерешенным. С одной стороны, имеется мно-

го неясностей в вопросах теоретического обоснования механизма их терапевтического действия, а с другой – целый ряд лекарственных средств, отнесенных к этой группе, не продемонстрировал ожидаемых результатов в клинических условиях. Из всех препаратов подобного типа только триметазидин был включен в европейские и российские рекомендации по лечению стабильной стенокардии как препарат второй линии. Проблема заключается в том, что в большинстве клинических исследований оценка терапевтической эффективности этих препаратов проводилась только по так называемым суррогатным конечным точкам. Тем не менее препараты этой группы активно рекламируются и достаточно широко применяются в практической деятельности. Однако до сих пор ни один препарат из этой группы не имеет убедительной доказательной базы характера его влияния на прогноз пациентов (смертность и/или основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события). Для получения этих доказательств необходимо дальнейшее их изучение в рамках крупномасштабных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: метаболическая терапия, кардиология, стенокардия, клинические исследования, эффективность.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Костин В.И., Шангина О.А., Шелихов В.Г. Метаболическая терапия в кардиологии с позиции доказательной медицины. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 60-68. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68>

*Корреспонденцию адресовать:

Шангина Ольга Анатольевна, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail: shangina@yandex.ru
© Шангина О.А. и др.

REVIEW ARTICLES

METABOLIC THERAPY IN CARDIOLOGY FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

VLADIMIR I. KOSTIN, OLGA A. SHANGINA **, VALENTIN G. SHELIKHOV

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Over the past few decades, various applications of the metabolic drugs have been extensively tested. Most of them affect oxygen-dependent processes, improving cellular metabolism and increasing tissue resistance to hypoxia and ischemia. The most promising candidates include components of the respiratory chain, purine nucleosides, and creatine phosphate which affect glucose oxidation and fatty acid metabolism in the Krebs cycle. This review critically evaluates the most popular drugs of this group (adenosine triphosphate, adenosine-5-monophosphate, creatine phosphate, coenzyme Q10, cytochrome C, adenosine, glucose-insulin-potassium solution, L-carnitine, milidronate, and trimetazidine), which are widely represented on the pharmaceutical market. Of all metabolic drugs, only trimetazidine was included in

the European and Russian recommendations for the second-line treatment of stable angina. In most clinical studies, the therapeutic efficacy of metabolic drugs has been evaluated using the surrogate endpoints. Despite being actively advertised and widely used in the clinical practice, metabolic drugs currently do not have a convincing evidence base for affecting prognosis (mortality and/or major adverse cardiovascular events). Further studies in large-scale randomised trials are needed to confirm the beneficial effects of the metabolic drugs in cardiovascular medicine.

Keywords: Metabolic therapy, cardiology, angina, clinical studies, efficacy.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

[◀ English](#)**For citation:**

Vladimir I. Kostin, Olga A. Shangina, Valentin G. Shelikhov. Metabolic therapy in cardiology from the perspective of evidence-based medicine. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 60-68. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-60-68>

****Corresponding author:**

Dr. Olga A. Shangina, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation. e-mail: shangina@yandex.ru

© Dr. Vladimir I. Kostin et al.

Введение

Чаще всего под препаратами «метаболического действия» подразумевают средства, улучшающие энергетический метаболизм клетки. Наиболее широко подобные препараты пытаются использовать в кардиологии.

Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии в настоящее время является одним из наиболее дискуссионных. С одной стороны, имеется много неясностей в вопросах теоретического обоснования их механизма терапевтического действия, а с другой – целый ряд лекарственных средств, отнесенных к этой группе, не продемонстрировал ожидаемых результатов в клинических условиях.

В данном обзоре предпринята попытка оценить наиболее популярные препараты этой группы, широко представленные на фармацев-

тическом рынке, с позиций теоретической обоснованности их применения и клинической эффективности.

Основные группы препаратов, влияющих на энергетический метаболизм кардиомиоцита:

1. Макроэргические фосфаты:
 - аденозинтрифосфат (АТФ)
 - аденозин-5-монофосфат (АМФ)
2. Внутриклеточные переносчики энергии:
 - креатинфосфат
3. Компоненты дыхательной цепи:
 - коэнзим Q₁₀
 - цитохром C
4. Пуриновые нуклеозиды:
 - аденозин
5. Стимуляторы гликолитического пути энергопродукции:
 - глюкозо-инсулино-калиевая смесь

6. Препараты, влияющие на окисление глюкозы и свободных жирных кислот в цикле Кребса:

- L-карнитин
- милдронат
- триметазидин

Наиболее очевидной предпосылкой использования препаратов, созданных на основе макроэргических фосфатов, креатинфосфата и компонентов дыхательной цепи было то, что они являются естественными участниками энергетического обмена. Не касаясь спорных теоретических вопросов, связанных с возможностью их, как экзогенных агентов, встраиваться в процессы генерации внутриклеточной энергии, хотелось отметить следующее. У всех этих препаратов есть один общий существенный недостаток. Если исходить из предположения, что их основной механизм действия должен быть связан с увеличением продукции АТФ, то очевидно, что с помощью тех доз, которые используются в клинической практике, он не может быть реализован.

У человека количество АТФ, примерно равное массе тела, образуется и разрушается каждые 24 часа [1]. На работу сердца затрачивается около 6 кг АТФ в день [2]. Рекомендуемые суточные дозы аденозин-5-монофосфата (фосфаден) и креатинфосфата (неотон) равны соответственно 200 мг и 20 г, что эквивалентно такому же количеству АТФ, которое теоретически может синтезироваться из АМФ и креатинфосфата. Максимальные терапевтические дозы коэнзима Q₁₀ и цитохрома С составляют 90 мг и 100 мг соответственно. При перерасчете этих доз в количество АТФ [3], продукцию которого они могут стимулировать, получается соответственно 198 мг и 4 мг АТФ. Очевидно, что такое количество АТФ не может существенно повлиять на энергетический метаболизм миокарда.

В то же время, кроме участия в энергетическом обмене, указанные вещества обладают рядом других свойств.

АТФ и АМФ. Эти вещества выступают в качестве эндогенных лигандов пуриновых рецепторов, являющихся регуляторами различных физиологических процессов [4]. Таким образом, наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе их фармакологических эффектов, является прямое действие на пуриновые рецепторы либо действие на специфические рецепторы аденозина, образующегося при их распаде.

Следует отметить, что в отношении АТФ и аденозин-5-монофосфата крупные многоцентровые, плацебо-контролируемые клинические

исследования, соответствующие современным стандартам GCP и ориентированные на «жесткие» конечные точки (смерть и/или основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события), не проводились. В ряде клинических исследований, проведенных на небольших выборках пациентов, оценивались в основном суррогатные конечные точки. Таким образом, убедительные данные об их клинической эффективности в качестве кардиопротекторов отсутствуют.

Креатинфосфат. Его кардиопротекторный эффект может быть обусловлен не только участием в энергетическом обмене, но также антиоксидантным действием, способностью предупреждать повреждение клеточных мембран и тормозить апоптоз [5]. Показано, что креатинфосфат может уменьшать реперфузионное повреждение миокарда [6]. Результаты наиболее крупного на сегодняшний день мета-анализа [7] показали, что креатинфосфат снижал летальность пациентов с сердечной патологией. Однако сами авторы отмечают ряд недостатков этого мета-анализа. Во-первых, большинство включенных исследований было с неясным или высоким риском систематической ошибки согласно Кокрановским критериям. Во-вторых, разнородность исследуемой выборки. Она включала пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и перенесших кардиохирургические вмешательства. Авторы мета-анализа делают вывод, что для подтверждения результатов необходимо проведение крупного многоцентрового рандомизированного исследования. Таким образом, вопрос о целесообразности использования креатинфосфата в качестве кардиопротектора остается открытым.

Коэнзим Q₁₀ и цитохром С. Они также обладают целым рядом механизмов, не связанных напрямую с их участием в энергетическом метаболизме, с помощью которых пытаются объяснить те эффекты, которые наблюдаются при их экзогенном введении.

Коэнзим Q₁₀ является мощным антиоксидантом, устраняет эндотелиальную дисфункцию, тормозит апоптоз и ремоделирование левого желудочка сердца [8, 9]. Однако в отношении его влияния на клинические исходы имеющиеся данные противоречивы [10]. Следует отметить, что основная масса клинических исследований, посвященных коэнзиму Q₁₀, представлена небольшими выборками. Наиболее крупное на сегодняшний день исследование (641 пациент) продемонстрировало, что коэнзим Q₁₀ достоверно

снижал риск госпитализации пациентов с ХСН и осложнений (отек легких и сердечная астма) [11]. Однако не оценивалось влияние на смертность, а использование более субъективных критериев (таких как госпитализация и симптомы) ограничивают силу его результатов [12]. Исследование Q-SYMBIO [13, 14] (420 пациентов) продемонстрировало значительное снижение сердечно-сосудистой смертности (9% против 16%, $p=0,026$) и смертности от всех причин (10% против 18%, $p=0,018$). Тем не менее это исследование имело существенные ограничения. Во-первых, этап включения пациентов в исследование потребовал продления до восьми лет в 17 центрах. Причины этого не раскрываются. Значительный лечебный эффект, состоящий примерно в половинном снижении смертности, поразителен и неожидан. Однако вполне вероятно, что либо небольшое количество событий (уровень смертности 7% в год для всей популяции), либо относительно небольшой размер выборки могли повлиять на основные результаты, поэтому их следует интерпретировать с осторожностью [10, 12].

Результаты наиболее крупных мета-анализов, ориентированных на «жесткие» конечные точки (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, общая смертность), неоднозначны. По данным мета-анализа 2014 года, не было обнаружено убедительных доказательств в пользу применения коэнзима Q10 при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) [15]. В двух, более поздних, мета-анализах [16, 17] отмечено снижение смертности на фоне терапии коэнзимом Q10. Однако авторы одного из них [16] отмечают, что низкое качество ряда исследований, включенных в мета-анализ, могло повлиять на надежность результатов, в связи с чем делают заключение, что для подтверждения этих результатов необходимо проведение более тщательных исследований с выборками большего размера. Исследования эффективности коэнзима Q10 при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) также не дают однозначного результата. В исследовании Alehagen U. et al. [18] было показано значительное снижение смертности от ССЗ у испытуемых пожилого возраста, получавших селен и коэнзим Q10. Однако мета-анализ, проведенный Flowers N. et al. [19], не выявил профилактического эффекта монотерапии коэнзимом Q10.

Цитохром С выполняет различные функции. Он является компонентом дыхательной цепи, обладает свойствами антиоксиданта, а также играет

важную роль в процессе запуска апоптоза клеток [20]. Теоретически обоснование использования цитохрома С базируется на его участии в энергетическом обмене и способности блокировать активные формы кислорода [21]. Значение активации апоптоза в предполагаемом кардиопротективном эффекте при этом не обсуждается. Клинические исследования, посвященные изучению кардиопротекторных свойств цитохрома С, представлены маленькими выборками (10–60 пациентов). Эффективность препарата оценивалась на основе симптоматики, лабораторных показателей и данных инструментальных методов [21, 22]. Крупных исследований, включающих конечную точку смертности и/или основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, не проводилось.

Аденозин. Этот эндогенный пуриновый нуклеозид модулирует многие физиологические процессы [23]. Особое значение он имеет для регулирования деятельности сердечно-сосудистой системы [24]. Аденозин давно и успешно используется как антиаритмический препарат. В эксперименте показано, что аденозин может уменьшать площадь инфаркта миокарда (ИМ) [25], оказывает защитное действие при реперфузионном повреждении миокарда [26]. Однако данные клинических наблюдений выглядят противоречиво. AMISTAD I и AMISTAD II были наиболее крупными клиническими исследованиями, оценивающими кардиопротективные свойства аденозина в качестве дополнения к реперфузионной терапии при ИМ. Результаты этих исследований показали, что инфузия аденозина способствует уменьшению зоны ИМ, но существенного влияния на клинические исходы (смерть, повторный инфаркт, шок, застойная сердечная недостаточность, инсульт) не оказывает. Более того, пациенты с передними ИМ, получавшие аденозин, показали тенденцию к росту неблагоприятных клинических событий. [27, 28]. Последующий ретроспективный анализ исследования AMISTAD II, сделанный Kloner R.A. et al. [29], показал достоверное снижение смертности у пациентов с передним ИМ, которые получали аденозин и реперфузионную терапию не позже трех часов после появления симптомов. Однако этот эффект наблюдался только в группе, получавшей тромболитическую терапию. В группе коронарной ангиопластики положительный эффект аденозина отсутствовал. Сами авторы исследования признают, что причины подобного различия неясны. Они не исключают, что благоприятный эф-

фekt аденозина в группе тромболитической терапии обусловлен не собственно кардиопротективным действием, а какими-либо другими его свойствами, например, антиагрегантным эффектом (известно, что тромболитическая терапия может активировать тромбоциты). Кокрановский систематический обзор [30] и мета-анализ [31], посвященные оценке влияния аденозина на результаты коронарной ангиопластики при ИМ, не продемонстрировали доказательств того, что аденозин уменьшает смертность от всех причин и снижает риск повторного ИМ.

Глюкозо-инсулино-калиевая смесь (ГИК). Известно, что в условиях ишемии глюкоза становится более выгодным поставщиком энергии [32, 33]. На этом основано использование ГИК. В 2007 году были опубликованы результаты мета-анализа двух исследований OASIS-6 и CREATE-ECLA [34] (22 943 пациента с ИМ). Оценивали показатели смертности и развития сердечной недостаточности. Мета-анализ показал, что инфузия ГИК не повлияла на эти клинические исходы. Более того, в течение первых трех дней от начала терапии в группе с ГИК отмечалась тенденция к повышению смертности и частоты развития сердечной недостаточности.

L-карнитин. Существуют две противоположные точки зрения о целесообразности использования L-карнитина в качестве кардиопротектора.

Поступление жирных кислот (ЖК) в цитоплазму кардиомиоцитов происходит пассивно по градиенту концентрации. В цитоплазме ЖК превращаются в ацил-КоА. Его перенос в митохондрии осуществляется с помощью карнитина. Под влиянием фермента карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (КПТ-1) образуется комплекс ацилкарнитина, который поступает в митохондрии. В митохондриях ацильные остатки подвергаются β-окислению с образованием ацетил-КоА, который вовлекается в цикл Кребса [32]. Таким образом, карнитин, как переносчик ЖК, может увеличивать удельный вес их окисления в энергетическом метаболизме клетки, повышая потребность миокарда в кислороде [35].

В то же время высказывается и противоположное мнение. В качестве ингибитора КПТ-1 выступает малонил-КоА, который образуется в цитоплазме из ацетил-КоА. Следует подчеркнуть, что ишемия тормозит образование малонил-КоА, приводя к повышению активности КПТ-1 и увеличивая поступление ЖК в митохондрии [32]. Удаление избытка ацетил-КоА из митохондрий происходит также с помощью карнитина, что

приводит к синтезу в цитоплазме большого количества ингибитора КПТ-1 – малонил-КоА и, соответственно, торможению поступления ЖК в митохондрии [36]. Таким образом, кардиопротективный эффект карнитина может реализоваться за счет ингибирования КПТ-1 (через малонил-КоА) и торможения поступления ЖК в митохондрии [36, 37].

Кроме того, есть данные, что карнитин играет важную роль в антиоксидантной защите кардиомиоцитов [38].

Опубликовано достаточное количество работ, в которых показано благоприятное влияние L-карнитина на клинико-лабораторные показатели пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), ИМ, ХСН [36, 37, 39, 40, 41]. Однако данные о влиянии L-карнитина на такие клинические исходы, как смертность, способность предупреждать возникновение тяжелых осложнений неоднозначны. В ряде исследований было показано снижение смертности на фоне L-карнитина, но их результаты вызывают сомнения. Так, в исследовании Dr. Pasquale B. et al. [42], 49 пациентов в острой фазе ИМ получали L-карнитин, и 97 пациентов составили контрольную группу. Через 28 дней наблюдения в контрольной группе было зарегистрировано 18 смертей (18,6%), тогда как в группе, получавшей лечение, смертельные исходы отсутствовали. В другом исследовании [39] больные, перенесшие ИМ (81 человек), в течение 12 месяцев получали L-карнитин (смертность 1,2%). В контрольной группе (79 пациентов) смертность составила 12,5%. То есть смертность снизилась более чем в 10 раз.

Трехлетнее наблюдение за пациентами с ХСН [43] на фоне дилатационной кардиомиопатии (37 в группе L-карнитина и 33 в группе плацебо) продемонстрировало шестикратное снижение смертности (2,7% и 18,1% соответственно). Такое колоссальное снижение смертности в приведенных выше работах заставляет с осторожностью относиться к их результатам. Возможно, на результаты могли повлиять маленькие размеры выборки и относительно небольшие сроки наблюдения.

В 2006 году были опубликованы результаты исследования CEDIM 2 [44]. В исследование были включены 2330 больных с передним ИМ. Основной комбинированной конечной точкой являлась частота развития ХСН либо летального исхода в течение 6 месяцев. Дополнительной конечной точкой являлась смертность в течение 5 дней. Частота основной конечной точки в груп-

пах L-карнитина и плацебо не различалась. Однако смертность в течение 5 дней достоверно снижалась в группе L-карнитина.

Мета-анализ, проведенный DiNicolantonio J.J. et al., 2013 [45], продемонстрировал способность L-карнитина снижать смертность больных ИМ. Однако его результаты были подвергнуты серьезной и обоснованной критике [46]. Еще один мета-анализ [47], который включал 17 исследований (1625 пациентов), не выявил снижения смертности в группе пациентов с ХСН, получавших L-карнитин.

Таким образом, на сегодняшний день нет достаточно убедительных доказательств способности L-карнитина оказывать благоприятное влияние на прогноз кардиологических пациентов.

Триметазидин и милдронат. Они относятся к группе препаратов, блокирующих парциальное окисление ЖК, так называемых р-FOX- (partial fatty and oxidation inhibitors) ингибиторов. Все р-FOX-ингибиторы блокируют окисления ЖК, но механизм их действия различен.

Триметазидин блокирует β -окисление ЖК в митохондриях за счёт ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Ингибируя β -окисление ЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности пируватдегидрогеназы, что сопровождается возрастанием роли глюкозы как энергетического субстрата [48].

Милдронат инактивирует образование карнитина, который обеспечивает транспорт ЖК в митохондрии клетки, в результате ограничивается поступление в митохондрии ЖК, на окисление которых требуется много кислорода [35, 49].

Применение триметазидина у больных стабильной стенокардией уменьшает число эпизодов ишемии, частоту ангинозных приступов, потребность в нитроглицерине, повышает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает дисфункцию левого желудочка, улучшает качество жизни [50, 51, 52]. Авторы систематического Кокрановского обзора [53] подтвердили умеренную эффективность триметазидина в лечении стабильной стенокардии по сравнению с плацебо. В другом мета-анализе [54] было показано, что по выраженности антиангинального и противоишемического эффектов триметазидин не уступает традиционным средствам для лечения стенокардии. Остается неясным вопрос о влиянии триметазидина на прогноз пациентов. В исследовании METRO [55] было показано, что включение триметазидина в терапию пациентов, перенесших ИМ, снижало шестимесячную смертность на

64%. Такое значительное снижение смертности заставляет с осторожностью относиться к этим результатам. Возможно, это связано с тем, что исследование было не контролируемым, рандомизированным, а ретроспективным (анализировалась медицинская документация), выборка (353 пациента) и сроки наблюдения были относительно небольшими. В исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) изучалось влияние триметазидина на краткосрочный (35-дневная смертность) и долгосрочный (до трех лет) прогноз пациентов с ИМ, получавших тромболитическую терапию. Было рандомизировано 19 725 пациентов. Установлено, что триметазидин не снижал смертность как в ранние сроки, так и в отдаленном периоде [56]. В двух мета-анализах, посвященных оценке влияния триметазидина на течение ХСН, были получены противоположные результаты. В исследовании Gao D. et al. (2011) отмечалось существенное снижение смертности от всех причин на фоне лечения триметазидином [57]. В то же время в очень схожем по структуре, количеству включенных исследований и пациентов мета-анализе Zhou X., Chen J. (2014) не было выявлено различий в величине общей смертности между пациентами, получавшими триметазидин и плацебо [58]. Однако авторы отмечают ряд одинаковых ограничений, которые присутствовали в обеих работах и могли повлиять на результаты. Это низкое методологическое качество исследований, включенных в мета-анализы, что могло привести к систематической ошибке, относительно небольшое количество пациентов, включенных в мета-анализы, и короткие сроки наблюдения. По мнению самих авторов, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Эффективность милдроната продемонстрирована при стенокардии, ХСН [59, 60]. Отмечено его положительное влияние на различные клинико-лабораторные показатели и результаты инструментальных методов обследования. Вместе с тем отсутствуют репрезентативные исследования, в которых оценивался бы характер влияния милдроната на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Заключение

В течение нескольких последних десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление. Вопрос о целесообразности и эффективности применения средств метаболической терапии активно обсуж-

дается. Однако, несмотря на большое количество доклинических и клинических исследований, он остается нерешенным. Из всех препаратов только триметазидин был включен в европейские и российские рекомендации по лечению стабильной стенокардии как препарат второй линии. Проблема заключается в том, что в большинстве клинических исследований оценка эффективности этих препаратов проводилась по так называемым, сур-

рогатным конечным точками. До сих пор ни один препарат из этой группы не имеет убедительной доказательной базы характера его влияния на прогноз пациентов (смертность и/или основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события). Для получения этих доказательств необходимо дальнейшее изучение этой группы препаратов в рамках крупномасштабных рандомизированных исследований.

Литература / References:

- Grivennikova VG, Vinogradov AD. Mitochondrial production of reactive oxygen species. *Biochemistry* (Mosc). 2013;78(13):1490-511. <https://dx.doi.org/10.1134/S0006297913130087>
- Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1140-1151. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra063052>
- Gatsura VV. Pharmacological correction of the energy metabolism of the ischemic myocardium. *Pharmacol Ther*. 1985;27(3):297-332. [https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258\(85\)90073-7](https://dx.doi.org/10.1016/0163-7258(85)90073-7)
- Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of Adenosine Receptors: *The State of the Art. Physiol Rev*. 2018;98(3):1591-1625. <https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00049.2017>
- Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*. 2011;40(5):1271-1296. <https://dx.doi.org/10.1007/s00726-011-0877-3>
- Ke-Wu D, Xu-Bo S, Ying-Xin Z, Shi-Wei Y, Yu-Jie Z, Dong-Mei S, Yu-Yang L, De-An J, Zhe F, Zhi-Ming Z, Hai-Long G, Zhen-Xian Y, Chang-Sheng M. The effect of exogenous creatine phosphate on myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2015;66(2):163-8. <https://dx.doi.org/10.1177/0003319713515996>
- Landoni G, Zangrillo A, Lomivorotov VV, Likhvantsev V, Ma J, De Simone F, Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):637-646. <https://dx.doi.org/10.1093/icvts/ivw171>
- Akbari A, Mobini GR, Agah S, Morvaridzadeh M, Omid A, Potter E, Fazelian S, Ardehali SH, Daneshzad E, Dehghani S. Coenzyme Q10 supplementation and oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(11):1483-1499. <https://dx.doi.org/10.1007/s00228-020-02919-8>
- Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(3):164-174. <https://dx.doi.org/10.2174/1573403X14666180416115428>
- Di Lorenzo A, Iannuzzo G, Parlato A, Cuomo G, Testa C, Coppola M, D'Ambrosio G, Oliviero DA, Sarullo S, Vitale G, Nigara C, Sarullo FM, Giallauria F. Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement. *J Clin Med*. 2020;9(5):1266. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9051266>
- Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Investig*. 1993;71(8 Suppl):S134-136. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00226854>
- Sharma A, Fonarow GC, Butler J, Ezekowitz JA, Felker GM. Coenzyme Q10 and Heart Failure: A State-of-the-Art Review. *Circ Heart Fail*. 2016;9(4):e002639. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002639>
- Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):641-649. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.008>
- Mortensen AL, Rosenfeldt F, Filipiak KJ. Effect of coenzyme Q10 in Europeans with chronic heart failure: A sub-group analysis of the Q-SYMBIO randomized double-blind trial. *Cardiol J*. 2019;26(2):147-156. <https://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2019.0022>
- Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrouy Y, Essali A, Kadro W. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD008684. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008684.pub2>
- Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):196. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0628-9>
- Trongtorsak A, Kongnatthasate K, Susantitaphong P, Kittipibul V, Ariyachaipanich A. Effect of Coenzyme Q10 on left ventricular remodeling and mortality in patients with heart failure: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):707. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)34096-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)34096-2)
- Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193120>
- Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010405.pub2>
- Santucci R, Sinibaldi F, Cozza P, Polticelli F, Fiorucci L. Cytochrome c: An extreme multifunctional protein with a key role in cell fate. *Int J Biol Macromol*. 2019;136:1237-1246. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.180>
- Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне. *Лечащий врач*. 2017;7:11 [Ivkin DJu, Okovityj SV. Patogeneticheskaja terapija gipoksii organov i tkanej na kletocnom urovne. *Lechaschi Vrach Journal*. 2017;7:11. (In Russ.).] <https://www.lvrach.ru/2017/07/15436757>
- Зуева И.Б., Ким Ю.В. Применение цитохрома С в реальной клинической практике на современном этапе. *Современная медицина*. 2019;4(16):22-26 [Zueva IB, Kim YuV. Application of cytochrome C in real clinical practice at the present stage. *Sovremennaja medicina*. 2019;4(16):22-26. (In Russ.).] [66](http://infocom-

</div>
<div data-bbox=)

- pany-sovmmed.ru/wp-content/uploads/2020/02/18-22.pdf
23. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Varani K. Adenosine as a Multi-Signalling Guardian Angel in Human Diseases: When, Where and How Does it Exert its Protective Effects? *Trends Pharmacol Sci.* 2016;37(6):419-434. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.02.006>
 24. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):207-228. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309726>
 25. Rork TH, Wallace KL, Kennedy DP, Marshall MA, Lankford AR, Linden J. Adenosine A2A receptor activation reduces infarct size in the isolated, perfused mouse heart by inhibiting resident cardiac mast cell degranulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(5):H1825-1833. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.495.2008>
 26. McIntosh VJ, Lasley RD. Adenosine receptor-mediated cardioprotection: are all 4 subtypes required or redundant? *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(1):21-33. <https://doi.org/10.1177/1074248410396877>
 27. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leeser MA, Browne KF, Eisenberg PR, Bolli R, Casas AC, Molina-Viamonte V, Orlandi C, Blevins R, Gibbons RJ, Califf RM, Granger CB. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction STudy of ADenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1711-1720. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00418-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00418-0)
 28. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1775-1780. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.061>
 29. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J.* 2006;27(20):2400-2405. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl094>
 30. Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for noreflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009503. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009503.pub3>
 31. Bulluck H, Sirkar A, Loke YK, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ. Clinical benefit of adenosine as an adjunct to reperfusion in ST-elevation myocardial infarction patients: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2016;202:228-237. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.005>
 32. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(1):207-258. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2009>
 33. Олейников Д.А., Яшин А.В. Энергетический обмен миокарда в норме и при патологии. РВЖ МДЖ. 2015;5:38-41 [Oleynikov DA, Yashin AV. Energy metabolism in normal and failing myocardium. RVJ SWA. 2015;5:38-41. (In Russ.).] <http://cyberleninka.ru/article/n/energeticheskiy-obmen-miokarda-v-norme-i-pri-patologii#>
 34. Díaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2007;298(20):2399-2405. <https://doi.org/10.1001/jama.298.20.2399>
 35. Danilenko LM, Klochkova GN, Kizilova IV, Korokin MV. Metabolic cardioprotection: new concepts in implementation of cardioprotective effects of meldonium. *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2016;2(3):95-100. <https://doi.org/10.18413/2500-235X-2016-2-3-95-100>
 36. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012;5(6):58-65 [Astashkin EI, Glezer MG. The role of L-carnitine in the energetic metabolism of cardiomyocytes and treatment of cardio-vascular diseases. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2012;5(6):58-65. (In Russ.).] <https://www.mediasphera.ru/issues/kardiologiya-i-serdechno-sosudistayakhirurgiya/2012/6/031996-63852012611>
 37. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. *Российский кардиологический журнал.* 2013;(5):73-80 [Aronov DM. L-carnitine in cardiology: reality and perspectives. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;(5):73-80. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-5-73-80>
 38. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский Совет.* 2016;(10):104-110 [Astashkin EI, Glezer MG. Effect of L-carnitine on oxydative stress at cardiovascular diseases. *Medical Council.* 2016;(10):104-110. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-104-110>
 39. Davini P, Bigalli A, Lamanna F, Boem A. Controlled study on L-carnitine therapeutic efficacy in post-infarction. *Drugs Exp Clin Res.* 1992;18(8):355-365. PMID: 1292918
 40. Dinicolantonio JJ, Niaz AK, McCarty MF, Lavie CJ, Liberopoulos E, O'Keefe JH. L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(1):52-62. PMID: 24762466
 41. Сизова Ж.М., Ших Е.В., Махова А.А. Применение L-карнитина в общей врачебной практике. *Терапевтический архив.* 2019;91(1):114-120 [Sizova ZM, Shikh EV, Makhova AA. Significance of L-carnitine in internal medicine. *Therapeutic archive.* 2019;91(1):114-120 (In Russ.).] <https://doi.org/10.26442/0403660.2019.01.000040>
 42. De Pasquale B, Righetti G, Menotti A. La L-carnitina nella terapia dell'infarto miocardico acuto [L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarct]. *Cardiologia.* 1990;35(7):591-596. PMID: 2088604
 43. Rizo I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration. *Am Heart J.* 2000;139(2 Pt3):S120-S123. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.103917>
 44. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Illiceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. *Cardiology.* 2006;106(4):215-223. <https://doi.org/10.1159/000093131>
 45. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(6):544-551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>
 46. Thompson WG, Hensrud DD, Murad MH. Regarding L-Carnitine and Cardiovascular Disease. Letter To The Editor. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):899-900. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.06.011>
 47. Song X, Qu H, Yang Z, Rong J, Cai W, Zhou H. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6274854. <https://doi.org/10.1155/2017/6274854>
 48. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Ермоленко А.А. Нерешенные вопросы цитопротективной терапии у пациентов с

- ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):101-106 [Statsenko ME, Turkina SV, Ermolenko AA. Unsolved problems of cytoprotective therapy in patients with coronary heart disease. *Therapeutic archive*. 2015;87(12):101-106. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/terarkh20158712101-106>
49. Гороховская Г.Н., Васюк Ю.А., Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юн В.Л., Трутен И.В., Петина М.М. Современные возможности применения нитропрепаратов у больных с ишемической болезнью сердца: от стенокардии до полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2018;12:61-68 [Gorokhovskaya GN, Vasyuk YuA, Martynov AI, Maychuk EYu, Yun VL, Truten IV, Petina MM. Modern opportunities of nitropreparations in patients with ischemic heart disease: from angina to polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):61-68. (In Russ.).] <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.180063>
 50. Перепеч Н.Б. Метаболические миокардиальные цитопротекторы в терапии стабильной ишемической болезни сердца: доказательства эффективности и рекомендации по применению. *Медицинский Совет*. 2017;(12):36-48 [Perepech NB. Metabolic myocardial cytoprotectors in therapy of stable ischemic heart disease: evidence of effectiveness and use recommendations. *Medical Council*. 2017;(12):36-48. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-36-48>
 51. Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology*. 2018;140(1):52-67. <https://doi.org/10.1159/000487936>
 52. Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, Chen Y., Dalal JJ, Danchin N, Etriby E, Ferrari R, Gowdak LH, Lopatin Y, Milicic D, Parkhomenko A, Pinto F, Ponikowski P, Seferovic P, Rosano GMC. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *Int J Cardiol*. 2019;293:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.063>
 53. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD003614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003614.pub3>
 54. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780-785. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>
 55. Iyengar SS, Rosano GM. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(5):293-297. <https://doi.org/10.2165/11316840-000000000-00000>
 56. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project--Free Radicals. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1537-1546. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.2439>
 57. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97(4):278-286. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.208751>
 58. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One*. 2014;9(5):e94660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094660>
 59. Dzerve V, MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):544-551. PMID: 22186118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118/>
 60. Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Скотников А.С., Мартынов А.И., Майчук Е.Ю. Эффективность применения мелдония у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2017;(12):118-122 [Gorokhovskaya GN, Yoon VL, Skotnikov AS, Martynov AI, Maychuk EYu. Effectiveness of meldonium in chronic heart failure patients. *Medical Council*. 2017;(12):118-122. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-118-122>

Сведения об авторах

Костин Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-0655-1407

Шангина Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0003-1686-1254

Шелихов Валентин Григорьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: анализ данных литературы.

ORCID: 0000-0002-9568-8818

Authors

Prof. Vladimir I. Kostin, MD, DSc, Professor, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0655-1407

Dr. Olga A. Shangina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0003-1686-1254

Dr. Valentin G. Shelikhov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: literature search and analysis.

ORCID: 0000-0002-9568-8818

Статья поступила: 01.11.2020г.

Принята в печать: 27.02.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 01.11.2020

Accepted: 27.02.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.