

В.П. Михин*

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 2, г. Курск

ЦИТОПРОТЕКЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ: ДОСТИГНУТЫЕ УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ. Часть 2

*Начало статьи читайте в № 1(15)***Резюме**

Статья посвящена новому направлению в медикаментозном лечении ИБС и АГ — применению цитопротективных и антиоксидантных средств. Рассматриваются внутриклеточные механизмы развития гипоксии и ишемии тканей, окислительного стресса, возможные пути коррекции этих процессов. Приведена классификация цитопротекторов, подробно рассмотрены их механизмы действия, показания, результаты их применения при различных формах ИБС и АГ, а также других состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом и дисфункцией сосудистого эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, цитопротекторы, антиоксиданты, дисфункция сосудистого эндотелия.

Abstract

The article is devoted to a new direction in medical treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension — the use of cytoprotective and antioxidant agents. The intracellular mechanisms of development of hypoxia and ischemia, fabrics, oxidative stress, possible ways of correction of these processes are discussed. Classification of cytoprotectors considered their mechanisms of action, indications, results of their application in various forms of ischemic heart disease and arterial hypertension, and other conditions involving oxidative stress and vascular dysfunction of endothelium are given.

Key words: ischemic heart disease, arterial hypertension, protectors, antioxidants, dysfunction vascular endothelium.

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Неоспоримые доказательства эффективности цитопротекторов, в частности этилметилгидроксипиридина сукцинат и его способности повышать либо восстанавливать внутриклеточный энергетический обмен в ишемизированных участках миокарда, были показаны в исследовании 40 больных стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, которые на фоне адекватной медикаментозной терапии (аспирин, нитраты, β-адреноблокаторы) получали этилметилгидроксипиридина сукцинат в течение 2-х месяцев.

Улучшение энергообмена в ишемизированных участках миокарда подтверждалось увеличением скорости выведения ¹⁴C-бутирата натрия (радиоактивной метки субстрата окисления) из миокарда и уменьшением накопления продуктов деградации липопероксидов в зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда (при пробах с физической нагрузкой) по данным позитронной эмиссионной томографии [64] и сочеталось с уменьшением числа желудочковых аритмий при стресс-тестах с физической нагрузкой.

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Одним из плеiotропных эффектов цитопротекторов, в частности этилметилгидроксипиридина сукцинат и мельдония, является его липидкорректирующее действие — способность несколько уменьшать в крови уровень триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, что важно с позиций вторичной профилактики ИБС [21]. Разумеется, плеiotропные липидкорректирующие эффекты цитопротекторов не могут конкурировать с традиционными гиполипидемическими препаратами — статинами, фибратами и др., однако этилметилгидроксипиридина сукцинат и мельдоний способны снижать указанные фракции липидов при лёгкой и умеренной гиперхолестеринемии [33, 45, 56]. Препарат Милдронат обладает липидкорректирующей активностью, которая была подтверждена как в экспериментальных исследованиях на модели атеросклероза у лабораторных животных, где он уменьшал содержание липидов в интиме аорты [42, 50], так и в клинических ис-

* Контакты. E-mail: mikhinvp@yandex.ru. Телефон: (4712) 52-98-66

следованиях, результаты которых продемонстрировали достоверное снижение уровня ХС ЛПНП и ТГ по сравнению с исходными данными на фоне терапии препаратом [45, 48]. Триметазидин ощутимого воздействия на липидный спектр крови людей не оказывает [59].

Другим важным плейотропным эффектом цитопротекторов, в частности Милдроната, является их способность индуцировать синтез оксида азота (NO). Милдронат по химической природе является структурным аналогом гамма-бутиробетаина, близкого по строению к ключевому медиатору сосудистой и нервной системы — ацетилхолину. Стимулирующее действие на рецепторы ацетилхолина, которым обладает препарат в условиях ишемии, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы, за счёт чего увеличивается синтез NO и снижается содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного русла и артерий мышечного типа, вызывая мягкую рецепторно-индуцированную вазодилатацию, крайне важную в условиях тканевой ишемии у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, в том числе и на ранних стадиях. Применение Милдроната в дополнение к средствам базисной терапии, в том числе у больных с коронарным шунтированием и эндоваскулярными вмешательствами на коронарных артериях, способствовало снижению внутрикардиального напряжения, нормализации состояния эндотелиальной и гуморальной регуляции (по параметрам обмена NO), уменьшению содержания перекисного окисления липидов и повышению активности антиоксидантных систем [41].

Влияние на углеводный обмен

Эффективность цитопротекторов доказана у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. Триметазидин на фоне традиционной терапии увеличивал физическую толерантность, а этилметилгидроксипиридина сукцинат, наряду с более значимым увеличением физической толерантности, повышал эффективность сахароснижающих препаратов, уменьшал уровень гликированного гемоглобина и пероксидов в крови, проявления окислительного стресса, степень эндотелиальной дисфункции [2]. Милдронат также повышал эффективность сахароснижающих препаратов, снижал уровень глюкозы крови [57, 58], проявлял антиоксидантный эффект у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа и способствовал улучшению параметров внутрисердечной и центральной гемодинамики при диабетической кардиопатии [52]. Сообщается об улучшении функции эндотелия в условиях гипергликемии под влиянием более высокой концентрации -бутиробетаина, индуцированной применением Милдроната [69]. Позитивное влияние препарата на течение диабетической полинейропатии было показано в экспериментальной модели СД у крыс. При использовании у экспериментальных животных Милдроната в течение 6 недель установлена способность препарата предотвращать возникновение нейропатической боли,

что сопровождалось снижением концентрации глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина [68].

Цитопротекторы в клинике внутренних болезней

Хроническая сердечная недостаточность

Учитывая, что в основе развития ХСН при ИБС лежит нарушение энергетического обмена в сочетании с хроническим окислительным стрессом, перспективно применение кардиопротекторов при ХСН. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината у больных ХСН с I (гипертрофическим) типом диастолической дисфункции ЛЖ позволяет улучшить параметры диастолической функции сердца, гемодинамическую переносимость физической нагрузки сердечной мышцей, повысить физическую толерантность (тест с 6-минутной ходьбой), что сопровождается снижением в крови уровня мозгового пронатрийуретического пептида — информативного и чувствительного биохимического маркера выраженности сердечной недостаточности. У больных ХСН с глубоким нарушением диастолической дисфункцией (II тип) ЛЖ эффективность цитопротекторов в отношении коррекции внутрисердечной гемодинамики выражена в меньшей степени. Включение этилметилгидроксипиридина сукцината в состав традиционной терапии больных ХСН IIIa ст. с I и II типом диастолической дисфункции улучшало адаптацию ЛЖ как к изометрическим, так и динамическим нагрузкам, повышало физическую толерантность [25, 59], что подтверждалось улучшением параметров трансмитрального потока, уменьшением времени изоволюметрического расслабления ЛЖ, снижением конечного диастолического давления и повышением фракции выброса, снижением уровня липопероксидов в крови [53].

Отмечено позитивное влияние Милдроната на течение ХСН при ИБС [40, 52], что выражалось в улучшении систолической функции ЛЖ и повышении физической толерантности [48, 49, 53]. Результаты проведённых клинических исследований доказали, что включение Милдроната в комплексную терапию ХСН способствовало снижению ФК сердечной недостаточности, повышению толерантности к выполнению физических нагрузок, увеличению сократимости миокарда (фракция выброса и систолический объём), росту толерантности к физической нагрузке, улучшению диастолической функции ЛЖ, улучшению самочувствия и качества жизни больных [49, 49]. Триметазидин также оказывает положительное влияние на течение ХСН [25, 59], увеличивает фракцию выброса ЛЖ на 9,3% и улучшает реакцию сердечного выброса в ответ на изометрическую нагрузку [65].

Острая коронарная недостаточность

Указанные цитопротекторы служат важным компонентом в комплексной терапии ОКС; особенно эффектив-

но их введение в ранние сроки от начала ангинозной атаки с использованием парентеральных (внутривенных) форм. В эксперименте введение этилметилгидроксипиридина сукцината значительно сокращало величину отношения зоны некроза миокарда к размерам зоны ишемии, повышало эффективность нитроглицерина, увеличивало релаксацию изолированных сегментов коронарных артерий, улучшало коллатеральный коронарный кровоток в перинфарктной зоне у наркотизированных собак с моделированной острой окклюзией одной коронарной артерии [24]. В настоящее время этилметилгидроксипиридина сукцинат и Милдронат являются наиболее распространёнными кардиопротекторами, используемыми при ОКС [4]¹.

Острый инфаркт миокарда

У больных с ОИМ этилметилгидроксипиридина сукцинат улучшает энергообмен в перинфарктной зоне, уменьшает последствия окислительного стресса [33, 56], что в итоге ускоряет переход гибернирующего миокарда в активное состояние [31]. По результатам доплерокардиографической оценки сегментарной сократимости ЛЖ у больных с ОИМ при лечении этилметилгидроксипиридина сукцинатом отмечен переход зон гипокинеза в нормокинез, акинеза — в гипокинез, снижается частота образования зон дискинеза — несомненного признака формирующейся постинфарктной аневризмы ЛЖ [8, 20]. Клинически противовоспалительное действие этилметилгидроксипиридина сукцината подтверждается ускорением восстановления систоло-диастолической функции ЛЖ, более ранним и выраженным уменьшением перинфарктной ишемии, снижением её частоты и продолжительности, явлений постинфарктной стенокардии, что отмечено при суточном мониторингировании ЭКГ уменьшением частоты желудочковых нарушений ритма, особенно в остром периоде, ранним восстановлением физиологической variability ритма сердца. Этилметилгидроксипиридина сукцинат улучшает реологические свойства крови, уменьшает частоту рецидивов ИМ, снижает госпитальную смертность с ОИМ [9]. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината с догоспитального этапа ОИМ и его внутрикоронарное введение после своевременного (в дебюте ОКС) восстановления кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии ограничивало реперфузионное повреждение миокарда, что подтверждалось уменьшением ферментемии (уровень креатинфосфокиназы МВ, тропонина Т), повышением сегментарной сократимости, фракции выброса, снижением конечно-диастолического и конечно-систолического объёмов ЛЖ [16].

Применение Милдроната при острой коронарной патологии также сопровождается улучшением прогноза в период госпитальной реабилитации [44]. Включение

Милдроната в комплексную терапию острого инфаркта и постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) благоприятно влияет на динамику сегмента ST и зубца Т в острый период, снижает темпы некротизации миокарда ЛЖ, что улучшает клиническое течение острого периода инфаркта миокарда. Своевременное раннее включения как Милдроната, так и этилметилгидропиридина сукцината в комплексную терапию инфаркта существенно ускоряет восстановление физической толерантности в период реабилитации, уменьшает частоту рецидивов инфаркта, аритмических осложнений у пациентов на постгоспитальном этапе реабилитации [4, 27, 65]. Применение препарата у пациентов с ОИМ позволяет достоверно повысить толерантность к физическим нагрузкам, что коррелирует с повышением качества жизни больных в отдалённом постинфарктном периоде.

Клинически оправданным представляется введение цитопротекторов в пред- и постоперационном периоде при плановой ангиопластике у больных стенокардией для коррекции реперфузионных аритмий. Доказано, что Милдронат в большей степени, чем триметазидин снижает уровень липопероксидов в крови за счёт активации антиоксидантных ферментов [42] и улучшает функциональную активность миокарда в послеоперационном периоде.

Антиаритмическая активность

Этилметилгидроксипиридина сукцинат несколько в большей степени, чем Милдронат уменьшает число эпизодов желудочковых аритмий у больных с хроническими формами ИБС, проявляет эффективность при лечении брадиаритмий [56, 60, 64]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат нормализует variability ритма у больных с коронарной патологией, что свидетельствует о способности препарата уменьшать дисбаланс симпатической и парасимпатической систем, снижая риск развития внезапных аритмических эпизодов в сердечной деятельности. [34, 36].

В последние годы была описана способность цитопротекторов (Милдронат, этилметилгидроксипиридина сукцинат) уменьшать аритмическую активность желудочков при хронической ИБС [37]. В ряде работ [43, 41] показана способность Милдроната на фоне традиционной антиангинальной терапии, включающей β-адреноблокаторы, уменьшать частоту и продолжительность периодов аритмии, преимущественно желудочковой экстрасистолии, у больных ИБС. Наибольший эффект препарата наблюдался у больных, не имеющих постинфарктного кардиосклероза и постинфарктной аневризмы ЛЖ. Доказано, что использование Милдроната приводит к снижению числа единичных, групповых и полиморфных желудочковых экстрасистол в периперационном периоде при анестезиологическом

¹ Согласно международному многоцентровому исследованию EMIP-FR (2000), внутривенное применение триметазидина при ОИМ не оказало достоверного влияния на течение, частоту осложнений и исходы ОИМ, в связи с чем парентеральные формы триметазидина для использования в неотложной кардиологии не производятся [70].

пособии и хирургических абдоминальных вмешательствах у больных с полиморбидной патологией — ИБС, ГБ, а также и без явной сердечно-сосудистой патологии [39]. Антиаритмический эффект этилметилгидроксипиридина сукцината, связанный с его антиоксидантной активностью (перекиси крайне аритмогенны [31, 32]), проявляется при тромбозите у больных с ОКС [3, 33], что позволяет использовать препарат для профилактики и лечения реперфузионных аритмий [16], связанных с активацией перекисных процессов в зоне реперфузии [15]. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината при прогрессирующей стенокардии ускоряло её стабилизацию и уменьшало частоту аритмий в этот период [9].

Артериальная гипертония

Описана способность Миддроната повышать эффективность гипотензивной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), улучшать суточный профиль АД у больных с АГ [38], снижать выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, уменьшать число лиц с наиболее опасными, с точки зрения развития инсульта, ночными профилями АД (найт-пикер, овердиппер) [36]. Включение цитопротекторов (Миддронат, этилметилгидроксипиридина сукцинат) в составе комплексной терапии улучшало клиническое течение гипертонических кризов, уменьшало частоту их рецидивов и сердечно-сосудистых осложнений, ускоряло достижение целевого уровня АД [8], повышалась эффективность гипотензивных средств [62]. Описаны способности этих препаратов при длительной терапии ускорять деремоделирование ЛЖ на фоне достижения целевого АД. В последние годы появились сообщения о способности цитопротекторов улучшать функцию сосудистого эндотелия у больных ИБС либо АГ [30, 34], увеличивая степень эндотелийзависимой вазодилатации, что выражалось в увеличении диаметра плечевой артерии в ответ на транзиторную ишемию при сдавлении плечевой артерии (манжеточная проба), и свидетельствовало об активации экспрессии эндотелиального NO [40], улучшении функциональной активности сосудистого эндотелия [4, 63], оптимизации вторичной профилактики АГ [13, 42].

Применение в неврологии

Применение Миддроната в комплексе лечения острого периода ишемического инсульта ускоряет восстановление двигательных, чувствительных и координаторных функций, способствует нормализации и восстановлению мнестических функций, фразовой речи, чтения, письма, снижает выраженность очагового неврологического дефицита, бытовой и социальной дезадаптации [61], улучшает исходы болезни [36]. При хронической дисциркуляторной энцефалопатии препарат улучшает нейродинамические и регуляторные функции мозга [57]. Применение Миддроната при транзиторных ишемических атаках во многих случаях позволило как предотвратить развитие ишемического ин-

сульта, так и улучшать память, эмоционально-волевые параметры, восстанавливать сон, снижать реакции депрессии и тревоги, стабилизировать эмоциональную лабильность [28]. Высокая эффективность Миддроната доказана при реабилитации постинсультных больных [17], а многочисленные подтверждения его нейропротективных свойств делают Миддронат препаратом выбора в комплексном лечении острой и хронической церебро-васкулярной патологии [5, 29, 64]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в составе терапии ишемического инсульта также улучшает вариабельность ритма сердца и улучшает суточный профиль АД [35], что, безусловно, повышает эффективность реабилитации больных, перенёсших инсульт, и снижает вероятность рецидивов, обусловленных неустойчивостью АД и аритмическими эпизодами.

Цитопротекторы при коморбидных состояниях

Особые перспективы цитопротекторы, в частности Миддронат, имеют у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью [43]. Антиоксидантные и эндотелийпротективные свойства Миддроната позволяют использовать его у больных с крайне высоким риском сосудистых осложнений, в частности при сочетании хронической ИБС, сердечной недостаточности и СД. В этом случае включение Миддроната в состав комплексной терапии позволяет улучшить сократимость и уменьшить проявления диастолической функции ЛЖ, улучшить параметры периферической гемодинамики [54], уменьшить концентрацию липопероксидов и увеличить активность ряда антиоксидантных ферментов, а также сократить уровень атерогенных фракций липидов в крови [52]. Доказано гепатопротективное действие Миддроната у таких больных [51], ускорение компенсации углеводного обмена на фоне сахароснижающей терапии, а также уменьшение аритмической активности и вариабельности сердечного ритма у больных с автономной кардиальной нейропатией [50]. Имеется успешный опыт использования цитопротекторов в качестве климатических адаптогенов, в частности Миддронат улучшал адаптацию больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений к жаркой погоде [47].

НОВЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ

Среди перспективных, но малоизученных кардиоцитопротектив можно упомянуть Тиотриазолин, зарегистрированный как лекарственный препарат только на Украине. Препарат усиливает анаэробный гликолиз, активизирует цикл Кребса, ключевые антиоксидантные ферменты [30], но опыт его клинического применения ограничен и требует дальнейшего изучения. Кверцетин (а также Дигидрокверцетин) — БАД, относится к группе витамина Р. Обладает антиоксидантным действием и блокирует 5-липоксигеназы, обеспечивающие его противовоспалительные и регенеративные свойства. Препарат условно можно отнести к кардиопротекторам, т.к. его точкой приложения при ИБС может служить коро-

нарное русло как объект ангиопротекции, но не клеточный энергообмен [23].

В последние годы в качестве лекарственного средства (ранее он относился к БАДам) стал использоваться убихинон — Коэнзим Q₁₀ (КоQ₁₀) в виде препарата Кудесан. Это вещество является составной частью мембран митохондрий и служит обязательным компонентом дыхательной электротранспортной (цитохромной) цепи митохондрий, обеспечивающей синтез АТФ. С другой стороны, это мощный естественный внутриклеточный антиоксидант, способный регенерироваться ферментативными системами организма [26]. При ИБС, на фоне старения содержание КоQ₁₀ в организме снижается. Имеются данные о способности КоQ₁₀ предотвращать реперфузионное повреждение миокарда и сохранять жизнеспособность миокарда при ишемии, что проявляется улучшением сократительной функции миокарда, снижением уровня пероксидов [63]. При ОИМ КоQ₁₀ способен предотвратить развитие синдрома удлинённого интервала QT (сопряжён с частой кардиальной смертью при ОИМ), а при ОКС снижает уровень ЛП(а) и повышает ХСЛВП [66]. При стабильной стенокардии препарат несколько повышает эффективность антиангинальных средств и снижает уровень липопероксидов в крови. Применение КоQ₁₀ (60 мг/сут) в комплексной терапии больных хронической ИБС уменьшает проявления эндотелиальной дисфункции, активируя генерацию NO. Описаны позитивные влияния препарата на течение ХСН и АГ, но публикаций в этой области малочисленны и носят предварительный характер [22].

К группе препаратов, в основе цитопротективного действия которых лежит антиоксидантная активность, относится Эмоксипин (гидрохлорид 2-этил-6-метил-3-оксипиридина), сходный по химической структуре с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина), но в отличие от последнего, обладающий исключительно антиоксидантными свойствами. Как антиоксидант препарат стабилизирует клеточные мембраны, уменьшает окисление NO, усиливает антиангинальный эффект пролонгированных нитратов, уменьшает проявления окислительного стресса при острой и хронической ИБС. В настоящее время в связи с наличием цитопротекторов, сочетающих свойства антиоксидантов и стимуляторов внутриклеточного энергообмена, Эмоксипин не находит широкого применения в кардиологии [46].

Несмотря на то что Реамберин (в состав раствора для инъекций входят соль янтарной кислоты и хлорид магния, калия, натрия) и Цитофлавин (в таблетированную форму входят янтарная кислота и рибоксин) относятся к субстратам энергетического обмена, а соли янтарной кислоты (сукцинаты) играют ключевую роль в энергетическом цикле окисления глюкозы, применение этих

средств при коронарной патологии фактически не разработано. ИБС и сердечно-сосудистые заболевания (кроме инсультов) не входят в показания по применению этих средств [23].

Никорандил (эфир никотинамида) — частично антиангинальное средство, представитель нового класса лекарственных средств — активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов, «открытие» которых приводит к расширению артериол коронарных артерий; его нитратный компонент способствует венодилатации (стимулируя гуанилатциклазу), улучшает венозный отток, пред- и постнагрузку, не снижая сократимость миокарда. Нельзя согласиться с тем, что ряд авторов относят никорандил к кардиоцитопротекторам, его логично отнести к антиангинальным вазоактивным препаратам. Хотя активация АТФ-зависимых калиевых каналов может иметь кардиопротекторное действие в результате «прекондиционирования» миокарда и защиты клеточной мембраны от электролитного дисбаланса при гипоксии и ишемии².

Возможность применения L-карнитин в фармакотерапии ИБС является спорным. В основе действия лежит стимуляция транспорта жирных кислот в митохондрии, активация энергообмена за счёт окисления липидов, что увеличивает потребность клетки в кислороде. Это определяет его применение в спортивной медицине, но использование его при ИБС не показано. На сегодняшний день кардиоцитопротекторы являются новым направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с относительной «молодостью» этой группы препаратов, они, в отличие от классических антиангинальных средств, пока не обладают столь внушительной доказательной базой, однако имеющиеся в настоящее время результаты их клинической эффективности и фактическое отсутствие у них ощутимых нежелательных побочных эффектов свидетельствуют о перспективности применения кардиоцитопротекторов в составе комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии.

®

Список литературы

1. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата Милдронат для лечения острого инфаркта миокарда // Клиническая геронтология. 1996. №1. С. 23–25.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. Учеб. пособие. М.: Медицина, 2005.
3. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 157 с.
4. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 3. С. 2–9.
5. Вёрткин А.Л., Ховасова Н.О., Пшеничникова В.В., Алексеев М.А., Абдуллаева А.У. Мельдоний: эффективная точка применения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 12(2). С. 94–97.

² Подтверждено в исследовании IONA (5126 пациентов), установившем способность препарата увеличивать физическую толерантность, при 3-летнем приёме уменьшать риск коронарной смерти и инфаркта миокарда на 17–21%. Используется в Европе и Японии.

6. Воронина В.А. Отечественный препарат нового поколения. Мексидол®: основные эффекты, механизм действия, применение. Москва, 2005.
7. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Михин В.П. Эффективность использования Мексикора в коррекции нарушений иммунного статуса у больных инфарктом миокарда // Аллергология и иммунология. 2008. Т.9, № 3. С. 331–332.
8. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 6, ч. 2. С. 66–74.
9. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Эффективность цитопротектора Мексикор в неотложной кардиологии // Тер. арх. 2004. Т. 76. № 4. С. 60–65.
10. Голоколенова Г.М. Опыт применения Милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической недостаточностью // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991. Выпуск 19. С. 159–163.
11. Гордеев И.Г., Бекчу Е.А., Ильина Е.Е. Роль миокардиальной цитопротекции в коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у больных стабильной стенокардией перенесших ТЛАП и стентирование коронарных артерий // Российский кардиологический журнал. 2006. № 4. С. 102–106.
12. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора Милдроната // Российский кардиологический журнал. 2009. № 2(76). С. 54–58.
13. Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии // Российский кардиологический журнал. 2010. № 1(81). С. 82–84.
14. Затеищников Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. Т. 40, № 2. С. 14–17.
15. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001.
16. Иоселиани Д.Г., Кучкина Н.В. Возможно ли ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при эндovasкулярном восстановлении кровотока в инфарктотетственной артерии путём внутрикоронарного введения метаболитических цитопротекторов? // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2006. № 11. С. 11–19.
17. Кадыров А.С., Шахпаронова Н.В. Реабилитация постинсультных больных // Медицинский совет. 2013. № 4. С. 78–84.
18. Калвиньш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии / И.Я. Калвиньш // Terra medica nova. 2002. № 3. С. 3–15.
19. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность Милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. № 6. С. 69–74.
20. Клебанов Г.И., Капитанов А.Б., Теселкин Ю.О. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: Мексидола, Эмоксипина и Проксипина // Биол. мембраны. 1998. № 15. С. 227–237.
21. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. СПб.: Питер, 1999. С. 291–360.
22. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. 2008.
23. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М., 2007. 278 с.
24. Корокин М.В., Пашин Е.Н., Бобраков К.Е. и др. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-окси-пиридина // Научно-практический вестник «Человек и его здоровье». Курск, 2009. № 4. С. 8–12.
25. Кухарчук В.И., Сергиенко И.И., Гобрусенко С.А. и др. Влияние метаболической терапии на параметры центральной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения // Врач. 2007. № 10. С. 56–62.
26. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. 2004. № 2. С. 72–81.
27. Латфуллин И.А., Подольская А.А., Ишмузин Г.П. 2009. Эффективность Милдроната в остром периоде инфаркта миокарда // Вестник современной клинической медицины. Том 2, № 4. С. 23–25.
28. Максимова М.Ю., Фёдорова Т.М. Применение Милдроната при транзиторных ишемических атаках // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 6. С. 41–44.
29. Максимова М.Ю., Фёдорова Т.Н., Шарипова Т.Н. Применение Милдроната в лечении больных с нарушением мозгового кровообращения // Фарматека. 2013. № 9. С. 99–110.
30. Манухина Е.Б. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия: механизмы и пути коррекции / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев, В.И. Бувальцев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 4. С. 26–30.
31. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984.
32. Меньшикова Е.Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994. С. 58–77.
33. Михин В.П. Кардиопротектор Мексикор — новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / Под ред. д.м.н., проф. В.П. Михина. Москва, 2008. 52 с.
34. Михин В.П. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения / В.П. Михин, Т.Ю. Колонутова, В.Г. Шарова // Нижегородский медицинский журнал. 2006. № 5. С. 137–143.
35. Михин В.П., Болдина Н.В., Чернятина М.А., Водяник О.В. Влияние Мексикора на вариабельность сердечного ритма и суточный профиль артериального давления у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии // Научно-практический вестник «Человек и его здоровье». Курск, 2008. № 2. С. 38–46.
36. Михин В.П., Болдина Н.В., Чернятина М.А., Ласков В.Б., Сидорова С.А. Эффективность кардиоцитопротектора Мексикор в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериальной гипертензии // Ангиология и сосудистая хирургия. № 4. С. 43–48.
37. Михин В.П., Николенко Т.А., Савельева В.В., Харченко А.В. Влияние терапии Мексикором на частоту желудочковых аритмий и их характер вариабельности сердечного ритма у больных хронической ишемической болезнью сердца // Научно-практический вестник «Человек и его здоровье». Курск, 2008. № 4. С. 73–80.
38. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Сравнительная оценка эффективности Мексикора и Триметазидина у больных гипертонической болезнью на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. № 1. С. 100–105.
39. Михин В.П., Волкова Н.А., Сумин С.А., Ерёмин П.А. Возможности применения милдроната в пери-операционном периоде для уменьшения и профилактики нарушений сердечного ритма // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 13(1). С. 27–32.
40. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9, № 6. С. 202–205.

41. *Николенко Т.А., Михин В.П., Савельева В.В.* Сравнительная антиаритмическая активность Мексикора и Милдроната у больных ИБС. Сборник трудов 74-й научной конференции КГМУ и сес. Центр.-чернозем. науч. центра РАМН и отделения РАЕН. Курск. 2009. № 2. С. 73–75.
42. *Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г., Отделенов А.В.* Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ – возможности фиксированной комбинации Логимакс // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17, № 8. С. 548–551.
43. *Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Ступак В.А., Силина Е.В.* Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. № 9. С. 316–322.
44. *Рысев А.В., Загашвили И.В., Шейпак Б.Л., Литвиненко В.А.* Опыт применения цитопротекторов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда // Terra Nova. 2003. № 1. С. 12–14.
45. *Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А., Малахов В.В., Масенко В.П.* Оценка влияния комбинированной терапии Милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ИБС // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. №3. С. 10–14.
46. *Смирнов Л.Д.* Фармакологические свойства и перспективные области клинического применения антиоксидантов гетероароматического ряда: на юбилейной конференции «Научные идеи академика Н.М. Эмануэля и современная наука». Москва, 2005.
47. *Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Вицеля М.В., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Ланкин В.З., Агеев Ф.Т.* Использование Милдроната для улучшения адаптации больных со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений к аномальным климатическим условиям (воздействию жары) // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2013. Т. 12, Т. 3 (71). С. 186–193.
48. *Стаценко М.Е., Полетаева Л.В., Туркина С.В.* Возможности применения Милдроната в терапии больных диабетической периферической сенсорной нейропатией // Врач. 2008. № 4. С. 77–79.
49. *Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В.* Возможности применения Милдроната в комплексном лечении ХСН у больных в раннем постинфарктном периоде // Российский кардиологический журнал. 2005. № 6(56). С. 62–66.
50. *Стаценко М.Е., Туркина С.В.* Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных сахарным диабетом 2 типа: фокус на нерешённых проблемах // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 3(11). С. 56–62.
51. *Стаценко М.Е., Туркина С.В.* Гепатопротекторные эффекты препарата Мексикор при лечении больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Архивъ внутренней медицины. 2013. № 3(11). С. 63–69.
52. *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Т.П.* Влияние Милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса // Российский кардиологический журнал. 2010. № 2 (82). С. 45–51.
53. *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д.* Эффективность Мексикора у больных хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2009. № 6. С. 49–55.
54. *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А.* Возможности Мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая медицина. № 5. С. 59–64.
55. *Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., И.А. Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Цома В.В., Ледаева А.А., Чумачок Е.В.* Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении Мельдонием // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. № 9(1). С. 21–26.
56. Современный подход к цитопротективной терапии. Методическое пособие для врачей / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2010. 34 с.
57. *Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Фёдорова Т.Н.* Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната // Фарматека. 2005. № 13. С. 99–104.
58. *Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н., Ким Е.К.* Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощённой сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2005. № 12. С. 68–71.
59. *Сыркин А.Л., Долецкий А.А.* Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10(1). С. 1–4.
60. *Тюриков П.Ю.* Оценка клинико-метаболической эффективности Милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения / П.Ю. Тюриков // Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2004. № 3. С. 57–59.
61. *Фирсов А.А., Смирнов М.В.* Эффективность цитопротекторной терапии при инсульте // Архивъ внутренней медицины. 2011. № 2. С. 39–43.
62. *Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.* Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии Эналаприлом // Российский кардиологический журнал. 2009. № 5. С. 46–50.
63. *Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В.* и др. Артериальная гипертензия: распространённость, осведомлённость, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. 2006. № 4. С. 45–50.
64. *Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В.* и др. Возможности метаболической терапии у больных с ишемическими желудочковыми аритмиями // Вестник аритмологии. 2006. № 44. С. 5–11.
65. *Ярохно Н.Н., Рифель А.А., Бураков А.А., Морозова О.В., Морозова Л.В., Терентьева Г.Б., Мартынова Л.В.* Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда. Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2006. № 3. С. 207–112.
66. *Belardinelli R.* Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // Rev. Port. Cardiol. 2000. Vol. 19 (Suppl 5). V35–9.
67. *Singh R.B., Niaz M.A.* Serum concentration of lipoprotein(a) decreases on treatment with hydrsoluble coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease: discovery of a new role // Int. J. Cardiol. 1999. Vol. 68, № 1. P. 23–32.
68. *Sokolovska J., Rumaks J., Karajeva N.* et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model (Russian) // Biomed. Chim. 2011. Vol. 57, № 5. P. 490–500.
69. *Vilskersts R., Zharkova-Malkova O., Mezhapuke R.* et al. Elevated vascular gamma-butyrobetaine levels attenuate the development of high glucose-induced endothelial dysfunction // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2013, May 27 (Epub ahead of print, doi: 10.1111/1440-1681.12127).
70. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h 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 // Eur. Heart. J. 2000. V. 21. P. 1537–1546.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Редакция выражает благодарность компании «Фармстандарт».