

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕВРОЛОГИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.833.19

## ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Кузнецов М.Р., Вирганский А.О., Косых И.В., Юмин С.М., Куницын Н.В., Голосницкий П.Ю., Несходимов Л.А., Магнитский Л.А., Мнацаканян Г.Т., Фукалов А.С.

Кафедра факультетской хирургии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

*Представлен анализ комплексного лечения атеросклероза вне зависимости от конкретного органа-мишени. Показано, что, помимо реваскуляризирующих манипуляций (хирургических, эндоваскулярных и реологических препаратов), необходимо применение метаболической терапии, направленной непосредственно на поврежденные ишемией клеточные структуры. Дан обзор различных метаболических препаратов, применяющихся при хронической и острой ишемии того или иного органа. Доказана важность использования не столько топического медикаментозного лечения пораженного органа, сколько комплексной метаболической терапии, обладающей плейотропным механизмом действия.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сосудисто-мозговая недостаточность, хроническая абдоминальная ишемия, хроническая артериальная недостаточность конечностей, метаболическая терапия, антиоксидантная терапия, актовегин.

*Kuznetsov M.R., Virganskiy A.O., Kosykh I.V., Yumin S.M., Kunitsyn N.V., Golosnitskiy P.Yu., Neskhodimov L.A., Magnitskiy L.A., Mnatsakanyan G.T., Fukalov A.S.*

## OPPORTUNITIES OF METABOLIC THERAPY IN ATHEROSCLEROSIS

Department of faculty surgery of therapeutic faculty, Pirogov Russian national Research Medical University

*The analysis of combined therapy of atherosclerotic vascular disease regardless of certain target organ is presented. It is shown that besides surgical and endovascular revascularization and flow redressment with use of medicines, it is necessary to use metabolic drugs that repair injured by ischemia cells. The article presents the review of different metabolic drugs used in chronic and acute ischemia. The importance of not only local treatment of injured organs but also use of combined metabolic medicines that have pleiotropic mechanisms of action is proved.*

**Key words:** atherosclerosis, ischemic heart disease, cerebral vascular disease, chronic mesenteric ischemia, low limbs chronic arterial insufficiency, metabolic therapy, anti-oxidant therapy, actovegin.

Атеросклероз представляет собой системное заболевание, затрагивающее различные органы человеческого организма, которое проявляется поражением практически всех активно функционирующих артерий: коронарных, церебральных, почечных, висцеральных, аорты и артерий нижних конечностей. Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются основной причиной смерти населения развитых стран мира. В частности, по данным Госкомстата [13], лишь в 2009 г. в России от различных сосудистых заболеваний умерли почти 1 млн населения страны (956 тыс. 273 человека). Частное проявление атеросклероза может отличаться лишь «органом-мишенью» и в связи с этим клинической картиной заболевания, зависящей от преимущественной локализации патологического процесса. Однако очень часто наблюдается мультифокальный характер атеросклеротического поражения, что диктует необходимость комплексной диагностики и сочетанного лечения таких пациентов.

Принято считать, что заболеванию больше подвержены лица старше 50 лет, однако в последние годы отмечается заметная тенденция к выявлению данной патологии и у пациентов более молодого возраста. В основе развития атеросклероза лежат следующие наиболее значимые факторы риска, степень влияния которых может быть различной:

- мужской пол;
- табакокурение;
- артериальная гипертензия;
- нарушения липидного обмена (дислипидопроteinемия);
- нарушения углеводного обмена.

Лечение пациентов с атеросклерозом различной локализации включает мероприятия, направленные на стабилизацию атеросклеротического процесса и восстановление (часто речь идет только об улучшении) артериального кровоснабжения пораженного органа.

Для торможения атерогенеза основные лечебные воздействия должны быть направлены на устранение факторов риска развития атеросклероза, а именно коррекцию артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного обмена, устранение никотиновой зависимости. Только при соблюдении

Сведения об авторах:

Кузнецов Максим Робертович – д-р мед.наук, проф. каф. факультетской хирургии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва; e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

этих принципов можно рассчитывать на эффективность проводимой сосудистой терапии.

Улучшение артериального кровоснабжения того или другого органа может выполняться хирургическими или консервативными мероприятиями, что зависит от локализации, протяженности поражения и степени имеющейся ишемии. В основе хирургических методов лечения лежат как открытые (шунтирующие и протезирующие, эндартерэктомия), так и эндоваскулярные (эндоваскулярная ангиопластика и стентирование артерий) реваскуляризирующие операции. Однако в большинстве случаев хирургические манипуляции не выполняются и больным проводят консервативную терапию. Это может быть связано с высоким риском оперативного вмешательства, техническими сложностями или невозможностью его проведения, тяжелой сопутствующей патологией пациента. Кроме этого, даже успешно выполненная хирургическая операция не отменяет проведения в последующем консервативных мероприятий, которые, как правило, назначаются на неопределенно длительный срок, а часто пожизненно.

Обычно базовая консервативная терапия представлена препаратами, улучшающими реологические свойства крови и плазмы, что способствует лучшей доставке кислорода и питательных веществ к различным органам и тканям, а также лежит в основе профилактики тромботических осложнений и развития острой ишемии органа как после хирургического лечения, так и без него [9]. Также используются препараты, уменьшающие нагрузку на ишемизированный орган, снижающие риск острых состояний и внезапной смерти (например, нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция в кардиологии) [17].

Помимо этого, в различных направлениях медицины все чаще прибегают к метаболической терапии, направленной непосредственно на пораженные вследствие хронической ишемии клетки. Это касается и кардиомиоцитов, и тканей головного мозга, и поперечно-полосатой мускулатуры, и органов пищеварения, почек и др.

Связано это с тем, что длительно существующая ишемия органа, возникающая вследствие нарушения его кровоснабжения на фоне окклюзионно-стенотических атеросклеротических поражений артерий, приводит к нарушению его основных функций. Это не зависит от органа-мишени атеросклероза.

Если речь идет о миокарде, то это проявляется гипотрофией кардиомиоцитов, снижением насосной функции сердца, поражением проводящей системы с развитием аритмий и т.д. [1].

Поражение почечных артерий приводит к стойкой артериальной гипертензии, нарушению фильтрационной функции почек.

Патология непарных висцеральных ветвей брюшного отдела аорты (чревного ствола, верхней и нижней брыжеечных артерий) вызывает развитие хронической абдоминальной ишемии с клиникой болевого синдрома, нарушения функций органов пищеварения (переваривания и всасывания пищи, моторики), появление эрозивно-язвенных поражений полых ор-

ганов, прогрессирующего похудения и др. [8]

Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных и интракраниальных артерий приводит к снижению активности головного мозга с развитием когнитивных расстройств, деменции, нарушению функций органов чувств (слуха, зрения), ишемическому поражению подкорковых структур и вертебробазиллярной области, диффузному поражению белого вещества (лейкоареозу) [22, 33].

Дополнительным доказательством возникающих при атеросклерозе поражений клеточных структур могут служить наши результаты морфологических и биохимических исследований, полученные путем пункционной биопсии икроножных мышц пациентов, страдающих различными степенями ишемии нижних конечностей.

Как показали наши исследования, при длительно существующей хронической ишемии происходит морфологическая перестройка поперечно-полосатой мускулатуры в виде ее гипотрофии, редукции капилляров, уменьшения количества митохондрий и смещения их дальше от наружной мембраны клетки ближе к ядру. Происходит изменение метаболизма клеток с аэробного на анаэробный обмен, уменьшается продукция белков, стимулирующих неангиогенез, и увеличивается выработка субстанций, запускающих апоптоз.

Полученные нами данные во многом можно перенести и на другие органы-мишени атеросклероза, при этом возникающие патологические изменения в тканях при длительно существующей хронической ишемии часто не могут регрессировать в течение длительного времени, а во многих случаях остаются пожизненно при применении лечебных мероприятий, направленных лишь на восстановление кровоснабжения пораженного органа.

Кроме этого, окклюзионно-стенотические поражения артерий любой локализации могут осложнить течение заболевания развитием острой ишемией органа (инфарктом, инсультом, гангреной конечности, кишки и др.), и клетки, находящиеся в «подавленном» состоянии на фоне хронической ишемии и стимулированного апоптоза, гибнут в большем количестве, что проявляется развитием более крупного очага поражения органа. Кроме этого, восстановление (улучшение) кровообращения органа хирургическими или консервативными мероприятиями обычно во всех случаях приводит к развитию постишемического реперфузионного синдрома, обладающего повреждающим действием на ткани тем сильнее, чем тяжелее и длительнее была предшествующая ему хроническая ишемия.

Можно сделать вывод об обязательном добавлении в набор терапевтических мероприятий при лечении пациентов, страдающих атеросклерозом различной локализации, метаболических препаратов, напрямую воздействующих на измененные клеточные структуры и способствующих восстановлению нарушенных функций органов.

В настоящее время существует несколько видов таких метаболических препаратов. Большинство этих лекарственных средств используется топиче-

ски для одного конкретного органа в той или иной области медицины. Большая часть их используется в кардиологии как для лечения стабильной стенокардии, так и в комплексном лечении острых состояний.

Наиболее изученными метаболическими препаратами, применяемыми в кардиологии, являются так называемые p-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors). В основе механизма действия относящихся к ним триметазида (предуктал, депренорм) и мельдония (кардионат, милдронат) лежит принцип увеличения в кардиомиоцитах доли менее затратного гликолиза по сравнению с более энергозатратным окислением жирных кислот. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин и мельдоний показаны к назначению на любом этапе стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторов, нитратов или антагонистов кальция), а также в качестве альтернативы им при их непереносимости или противопоказаниях к применению [5]. Добавление указанных метаболических препаратов к базисной антиангинальной терапии у больных ИБС приводит к статистически значимому увеличению переносимости физических нагрузок, достоверному снижению частоты ангинозных приступов и уменьшению потребности в нитроглицерине, снижению функционального класса стенокардии [4, 11, 16, 19, 26, 27].

Отечественные препараты эмоксипин и мексикор представляют собой группу производных 3-оксипиридина и, подобно вышеописанному триметазидину и мельдонию, изменяют метаболизм в кардиомиоцитах с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [12, 21]. Кроме этого, ряд авторов высказываются о имеющейся у них антиоксидантной активности [6].

Именно антиоксидантные возможности некоторых препаратов легли в основу метаболической терапии при сосудисто-мозговой недостаточности. Связано это с особой опасностью развития оксидантного стресса в ЦНС в связи со значительной интенсивностью окислительного метаболизма мозга, утилизирующего до 50% всего потребляемого кислорода. Дополнительными факторами развития оксидантного стресса в ткани мозга являются высокое содержание в ней липидов (около 50% сухого вещества), ненасыщенные связи которых являются субстратом для перекисного окисления (ПОЛ); аскорбата (в 100 раз больше, чем в периферической крови), участвующего в качестве прооксиданта в ферментативных процессах ПОЛ. Активность ферментативных антиоксидантных систем (каталазы, глутатионпероксидазы) в мозге значительно ниже, чем в других тканях, что еще больше повышает риск развития оксидантного стресса [10, 14, 32].

Известные к настоящему времени биологические и химически синтезированные антиоксиданты делятся на водорастворимые и жирорастворимые. Жирорастворимые антиоксиданты действуют через 18–24 ч после введения, водорастворимые действуют непосредственно после введения.

Среди жирорастворимых антиоксидантов наиболее известен  $\alpha$ -токоферол, который, взаимодействуя с гидроксильным радикалом ОН, оказывает подавляющее действие на синглетный кислород.

Среди водорастворимых антиоксидантов наиболее известным является глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от активного кислорода. Второй по значимости среди водорастворимых антиоксидантных систем является система аскорбиновой кислоты, играющей наиболее важную роль в антиоксидантной защите структур мозга. Наиболее адекватным синергистом и практически повсеместным спутником аскорбиновой кислоты является система физиологически активных фенольных соединений. Фенольным антиоксидантом последнего поколения является препарат олифен, в молекуле которого представлены более 10 фенольных гидроксильных групп, способных обеспечить связывание большого числа свободных радикалов [3, 18].

В последние годы изучается действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других продуктов данного цикла – лактата, пирувата и цитрата, накапливающихся на ранних стадиях гипоксии [18].

Отечественным антиоксидантом на основе янтарной кислоты является мексидол. Имеются сообщения некоторых авторов об определенной возможности торможения препаратом процессов ПОЛ. Однако эти исследования проводились только лишь в российских условиях и еще требуют определенного клинического подтверждения.

Следующим шагом в области антиоксидантов было создание препарата цитофлавина, который представляет собой комплексное лекарственное средство, содержащее вещества с антиоксидантным и антигипоксическим действием [2]. Данный препарат представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов – рибофлавина-мононуклеотида (витамин В<sub>2</sub>) и никотиамида (витамин РР) [7].

В последние годы активно изучается природный антиоксидант тиоктовая ( $\alpha$ -липовая) кислота. Терапевтическое действие  $\alpha$ -липовой кислоты направлено в основном на энергетический обмен и снижение окислительного стресса.

Следует сказать, что развитие нарушений при ишемии определяется целой совокупностью патофизиологических событий и для их устранения необходим интегрированный фармакологический подход, а не упрощенное однонаправленное воздействие. Плейотропный (мультифокальный) протективный эффект предполагает одновременное модулирующее влияние на разные повреждающие патологические механизмы (эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, оксидантный стресс и многие другие). В противоположность этому молекулы, обладающие односторонним действием, способны влиять только на

какой-либо один патофизиологический механизм.

Критериям плейотропности отвечает актовегин, который относится к группе биологических препаратов и представляет собой безбелковый гемодиализат. Сложный и длительный (до 12 мес) процесс производства актовегина включает 2 этапа ультрафильтрации, в которых используются фильтры для выделения молекул разного размера. Молекулярный вес конечного отфильтрованного продукта не превышает 5000 Да. Состав препарата был проверен с использованием самых современных аналитических методик, включая газовую хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией. Данные количественных методов анализа возможных метаболитов показали, что актовегин является комбинацией из более чем 200 биоактивных молекул [20, 35]. Он в основном состоит из субстанций с низким молекулярным весом, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, эйкозаноиды, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и инозитолфосфолипосахариды. Также обнаруживаются небольшие количества ацилкарнитин, фосфолипидов, свободных жирных кислот, оксистеролов, простагландинов, окисленных полиненасыщенных жирных кислот, макроэлектролитов (Mg, Na, Ca, P, K) и микроэлементов (Si, Cu).

Обладая плейотропным механизмом действия, актовегин влияет как на протективные (защитные), так и на репаративные (восстановительные) процессы. Он защищает от гипоксического повреждения гепатоциты, кардиомиоциты, нейроны, уменьшает явления оксидантного стресса, являясь сильным антиоксидантом, поддерживает клеточный метаболизм при ишемических расстройствах, способен стимулировать иммунокомпетентные клетки, тормозит явления апоптоза [15]. Один из важнейших эффектов актовегина – инсулиноподобное действие, поэтому так выражен его эффект у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [24].

В ходе многочисленных исследований было показано, что данный препарат влияет на процессы заживления ран путем стимуляции роста клеток, включая синтез коллагена и уменьшение дезинтегративных процессов в матриксе [36, 38]. Он также оказывает положительное регенеративное действие при лечении радиационных повреждений [23], а также при нарушениях кровообращения [29, 30]. Был показан нейропротективный эффект не только на уровне центральной, но и периферической нервной систем [25, 28]. Актовегин положительно влияет на утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к усилению энергетического метаболизма всех тканей, в том числе головного мозга [37]. Показано, что инозитолфосфолипосахариды могут играть важную роль в регуляции инсулинзависимых энзимов [31, 34]. Антиишемическое действие актовегина при ишемической болезни сердца осуществляется за счет перевода энергообмена клеток в сторону аэробного гликолиза и торможения  $\beta$ -окисления жирных кислот. Кардиопротективный эффект акто-

вегина обусловлен его способностью поддерживать физиологический уровень креатинфосфата (основного переносчика энергии внутри клетки) и АТФ в условиях ишемии, стабилизировать рН внутри клетки, уменьшать повреждение мембраны, вызываемое свободными радикалами. Одновременно препарат понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов в ишемизированных и реперфузируемых тканях [20]. Имеются сообщения о достаточно высокой эффективности актовегина не только при ишемических повреждениях тканей, но и при хронической венозной недостаточности. Так же в недавнем исследовании доказано, что актовегин улучшает микроциркуляцию и функцию эндотелия как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ХОЗАНК. По результатам работы актовегин показал увеличение скорости капиллярного кровотока, уменьшение элементов артериоло-веноулярного шунтирования и снижение степени гидратации (отека) интерстициального пространства.

Увеличение непосредственно обменной функции эндотелия, проявляющееся в усиленном поступлении кислорода в ткани, наглядно продемонстрировано на взаимосвязи эндотелиальных вазомотий и обмена кислорода.

Длительно существующая хроническая ишемия органа приводит к структурной его перестройке, проявляющейся патологическими морфологическими, физиологическими и биохимическими изменениями. Изолированное хирургическое или медикаментозное улучшение кровоснабжения не способно привести к редукции этих нарушений, а часто, напротив, может способствовать увеличению количества гибнущих клеток вследствие реперфузионного их повреждения. В связи с этим обязательным компонентом комплексного лечения больных с атеросклерозом, независимо от органа-мишени, должно быть обязательное назначение тех или иных метаболических препаратов, непосредственно воздействующих на ишемизированные ткани. С другой стороны, атеросклеротические поражения артерий имеют самую разную локализацию и крайне редко приводят к патологии одного конкретного органа, нося мультифокальный характер, а сами ишемические повреждения не ограничиваются каким-либо одним патофизиологическим процессом. Именно поэтому наиболее оправдано применение метаболических препаратов, обладающих широким диапазоном биохимического и физиологического воздействия, что благодаря влиянию на разные точки патологического процесса позволяет защищать и восстанавливать клеточные структуры сразу в нескольких пораженных сосудистых бассейнах человеческого организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда// Российский кардиологический журнал.- 2005.-№3.- С.3–8.

2. Гуляева Н.В. Янтарная кислота // Большая мед. энцикл. - 3-е изд. - 1986. - Т. 28. - С. 526–527.
3. Дамулин И.В., Парфенов Д.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Руководство для врачей «Болезни нервной системы» под редакцией чл.-кор. РАМН, проф. Н.Н. Яхно, проф. Д.Р. Штульмана. М., Медицина, 2001. - с.231–235.
4. Дзерве В. Эффективность милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Квітень. 2010, № 7, 236.
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под ред. Р.Г. Оганова. 3-е издание. М., 2010: 592 с.
6. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М: Изд. Института биомедицинской химии РАМН; 1995.
7. Ивницкий Ю.Ю. Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма. СПб., 1998. - 82 с.
8. Кузнецов М.Р. Диагностика и лечение липидного дистресс-синдрома при облитерирующем атеросклерозе. Диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. наук. М., 2001.
9. Кузнецов М.Р. Кошкин В.М., Каралкин А.В. Ранние реоклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом. Ярославль, «Наука Медицина», 2007, 176 с.
10. Кузнецов М.Р., Берестень Н.Ф., Федин А.И. и др. Новые технологии диагностики ауторегуляции сосудов головного мозга. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2006.- №3.- С.24–28.
11. Кузнецова А.В., Тепляков А.Т. Оценка влияния кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функционального состояния миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2007; 3: 81–84.
12. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. Хим. фарм. журнал 1990; 8: 8–11.
13. Медико-демографические показатели в Российской Федерации в 2009 году. Статистические материалы. М., 2010.
14. Назинян А.Г. Возможности транскраниальной доплерографии при хронических нарушениях мозгового кровообращения. /А.Г. Назинян, Т.Е. Шмидт // Журнал неврологии и психиатрии.- 2001. - №8.-С.35–39.
15. Остроумова О.Д., Боброва Л.С. // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 3. С. 28.
16. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией // Российский кардиологический журнал. 2009; 3 (77): 69–75.
17. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лемперт Б.А. и др. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца. Лечащий врач.- 2012.- №3.- С.77–82.
18. Федин А.И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии//Нервные болезни. 2002. № 1. С.15–18.
19. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии энalapрилом // Российский кардиологический журнал. 2009; 5: 46–50.
20. Шилов А.М., Князева Л.В. Плейотропные эффекты актовегина и его кардиопротективное действие у больных с ишемической болезнью сердца. Лечебное дело.- 2012.- №4.- С.64–73.
21. ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J. Am. Coll. Cardiol. 1999, 33: 2092–2197.
22. Basile A.M. et al.; LADIS Study Group // Cerebrovasc. Dis. 2006. V. 21. № 5–6. P. 315.
23. Basu S.K., Srinivasan M.N., Chuttani K., Ghose A. Evaluation of some radioprotectors by the survival study of rats exposed to lethal dose of whole body gamma radiation. J Radiat Res (Tokyo) 1985 Dec;26(4): 395–403.
24. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Актовегин: биологический препарат с полувековой историей. Фарматека 2012;6:20–7.
25. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambelison E., Ziegler D., Elmlinger M. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011 Oct 21;120(3):132–8.
26. Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial // Sem Cardiovasc Med. 2010; 16 (3): 1–8.
27. 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.
28. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. Neuromolecular Med 2011 Dec;13(4):266–74.
29. Giarola P. Effects of blood extract on plasma lipids, blood coagulation, fibrinolysis, and platelet aggregation in experimental hypercholesterolemia of rabbits. Arzneimittel-Forsch 1974;24:925–8.
30. Hegner N. Wirkungeines deproteinisierten Hämoderivates (Actovegin) im induzierten hypovolämischen Schock unter besonderer Berücksichtigung des Energiestoffwechsels. Johannes-Gutenberg Universität Mainz: Institut für Anästhesiologie; 1983.
31. Kellerer M., Machicao F., Berti L., Sixt B., Mushack J., Seffer E. et al. Inositol phosphooligosaccharides from rat fibroblasts and adipocytes stimulate 3-O-methylglucose transport. Biochem J 1993 Nov 1;295 (Pt 3):699–704.
32. Kucharczik A. Prevention of arterial and venous vascular diseases, especially the correlation between risk factors and arteriosclerosis /A. Kucharczik, T. Olschewski, A. Rescer [et al.]. // Vasa-suppl.-1991.-V.33.-P.254–255.
33. Longstreth W.T. Jr. et al. // Arch. Neurol. 1998. V. 55. № 9. P. 1217.
34. Machicao F., Mühlbacher C., Haring H. Inositol phospho-oligosaccharides from a dialysate (Actovegin) obtained from blood mimic the effect of lipogenesis glucose transport and lipolysis in rat adipocytes. AktEndokrStoffw 1989;10:111.
35. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Плейотропный нейропротективный и метаболический эффекты Актовегина. Нейро-мышечные болезни.- 2012.- №4.- С.3–10.
36. Mochida H., Kikuchi T., Tanaka H, Ikeda A., Fujii Y. Sasamura T. et al. Influence of Actovegin containing in fusion solutions on wound healing and function of the intestinal tract in rats. Pharmacol Ther 1989;17:789–97.
37. Reichel H., Weiss C., Leichtweiss H.P. The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats. Arzneimittel-Forsch 1965;15(756):757.
38. Schonwald D., Sixt B., Machicao F., Marx E., Haendekamp G., Bertsch S. Enhanced proliferation of coronary endothelial cells in response to growth factors is synergized by hemodialysate compounds in vitro. Res Exp Med (Berl) 1991;191(4):259–72.