

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

### ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Михин В.П.<sup>1\*</sup>, Хлебодаров Ф.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2, Курск; <sup>2</sup>ФГУЗ — Медсанчасть УВД по Курской области, Курск

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место среди причин смерти в развитых странах мира и Российской Федерации. Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 35,9% смертей среди мужчин и 38,2% — среди женщин. Показатели смертности в России от сердечно-сосудистых заболеваний в несколько раз выше, чем в индустриально развитых странах [45, 50]. И если в странах Западной Европы и Северной Америки отмечается ежегодное снижение инвалидизации и смертности от болезней системы кровообращения, то в нашей стране наблюдался до 2008 года рост указанных параметров и лишь в последние два года регистрируется их незначительное снижение, наряду с «омоложением» в нашей стране сердечно-сосудистой патологии [3, 49, 69, 105, 107].

В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) — (68%) и мозговой инсульт (27%), развивающиеся, как правило, на фоне артериальной гипертензии, непосредственный вклад которой в смертность от болезней системы кровообращения у лиц среднего возраста составляет более 40%, так как высокое артериальное давление в 3 раза повышает риск смерти от ИБС, в 6 раз — от мозгового инсульта [4, 50, 66, 92].

Несмотря на появление новых антиангинальных и гипотензивных средств, постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, даже у лиц, получающих регулярное, адекватное лечение указанных заболеваний (их доля составляет около 59% от числа больных — 53% мужчин и 63% женщин) эффективность традиционных лекарственных препаратов является недостаточной [3, 50, 51]. Поэтому поиск новых направлений фармакологической коррекции коронарной и сосудистой патологии представляется необходимым в сложившейся ситуации, а принятая в 2001 году Правительственная программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ» предусматривает создание новых эффективных методов лечения гипертонической болезни [47].

Миокард и сосудистое русло являются при ИБС и артериальной гипертензии (АГ) главными мишенями патологических процессов, они же служат основными точками приложения медикаментозной терапии.

В основе формирования клинических и морфо-функциональных изменений миокарда при ИБС лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена, обусловленное гипоксией миокарда вследствие нару-

шения коронарного кровотока. Поэтому базу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные средства (нитраты, антагонисты кальция) либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий и, тем самым, снижающих потребность миокарда в кислороде путем уменьшения ЧСС [8].

Другим перспективным направлением улучшения энергообеспеченности миокарда является использование кардиоцитопротекторов. К последним в настоящее время относят препараты, улучшающие переносимость миокардом периодов ишемии и сохраняющие в условиях гипоксии функциональную активность миокарда [38, 56]. Такие эффекты могут достигаться путем использования средств, улучшающих энергетические и метаболические процессы в миокарде. Попытки применения в этой связи АТФ, промежуточных субстратов цикла Кребса не увенчались успехом, так как указанные вещества не проникали через клеточную и митохондриальную мембраны [19].

В настоящее время реальные клинические эффекты описаны у препаратов, оптимизирующих энергообмен, уменьшающих потребность миокарда в кислороде. Одним из хорошо изученных и широко используемых в кардиологии цитопротекторов является триметазидин, в основе действия которого лежит блокада  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот в митохондриях в условиях ишемии, в результате чего угнетается более кислородопотребный путь синтеза АТФ из свободных жирных кислот. В этой ситуации основным источником энергии для синтеза АТФ становится глюкоза, на внутримитохондриальное окисление которой до углекислого газа и воды требуется, из расчета на одну молекулу АТФ, на 30% кислорода меньше, чем для окисления жирных кислот, что в итоге приводит к ощутимой экономии кислорода для внутримитохондриального синтеза АТФ [17, 18, 21, 80].

Другим представителем этой группы является Милдронат, блокирующий синтез карнитина из  $\gamma$ -бутиробетаина, за счет обратимого конкурентного ингибирования фермента  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы, тем самым, снижая карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии [5, 12, 84, 99]. Преимущества Милдроната заключается в том, что последний опосредованно тормозит  $\beta$ -окисление свободных жирных кислот в митохондриях, препятствуя в них транспорту жирных кислот. При этом, в отличие от триметазидина, при приеме Милдроната в митохондриях

не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, предшествующих их  $\beta$ -окислению, которые, в свою очередь, могут служить источником образования токсических липопероксидов в результате активации свободнорадикальных процессов при ишемии и реперфузии миокарда [31].

Таким образом, Милдронат является метаболически более “чистым” препаратом, не “загрязняющим” митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен в миокарде, что позволяет использовать препарат при хронических формах ИБС, при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза, коррекции метаболических нарушений со стороны органов мишеней при АГ. Следует учесть, что процессы ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии сопровождаются изменением геометрии сердца, нарушением диастолической и систолической функции миокарда левого желудочка с последующим развитием сердечной недостаточности [43, 52, 77, 98, 103].

Альтернативные точки приложения имеет другой представитель кардиоцитопротекторов — Мексикор, уменьшающий потребность клетки в кислороде за счет стимуляции гликолиза, обеспечивая максимальную утилизацию глюкозы, путем активации сукцинатзависимых фрагментов цикла Кребса в митохондриях, активации окислительных процессов в цитохромной цепи, не препятствуя при этом окислению жирных кислот. Препарат обладает также собственной антиоксидантной активностью [86].

Активация свободнорадикальных процессов в миокарде наблюдается у больных ИБС во время и после приступа стенокардии или безболевой ишемии [1, 9, 29, 38, 88]. Высокий уровень свободных радикалов оказывает крайне негативное воздействие на клиническое течение болезни, активируя процессы гиперкоагуляции, ингибируя синтез оксида азота, уменьшая чувствительность NO- и барорецепторов сосудистой стенки. Кроме того, свободнорадикальная модификация липопroteидов низкой плотности и мембран клеток эндотелия оказывает выраженное проатерогенное воздействие и способствует прогрессированию атеросклероза [32, 67, 75, 100].

Проведенные клинические исследования продемонстрировали эффективность цитопротектора Милдроната у больных стабильной стенокардией, в частности, в положительном действии на толерантность к физической нагрузке, уменьшении клинических проявлений стенокардии, снижении потребления нитратов [13, 23, 48, 76, 73, 74, 78, 79, 86].

Другим важным патогенетическим звеном поражения сердечно-сосудистой системы является развитие дисфункции сосудистого эндотелия, следующие за этим ремоделирование сосудистой стенки и формирование ангиопатии при артериальной гипертензии, что создает

условия для стабильного повышения АД, снижения эффективности гипотензивных средств, развития атеросклеротического поражения артериального русла [10, 24, 70, 87, 89, 90, 102].

В настоящее время под эндотелиальной дисфункцией понимают снижение синтеза вазодилатирующих субстанций, увеличение продукции и/или повышение чувствительности эндотелиальных клеток артериального русла к действию вазоконстрикторных субстанций, а также развитие резистентности к эндотелий-зависимым вазодилаторам, в первую очередь, к оксиду азота [53, 108]. Нарушение функций сосудистого эндотелия, ведущее к ремоделированию сосудистой стенки при артериальной гипертензии, сопровождается гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости и усилением миграции липопротеидов под интиму сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток [68].

Особую роль в регуляции сосудистого тонуса играет оксид азота. Оксид азота является самым мощным эндогенным вазодилатором. Воздействуя на гуанилатциклазу, оксид азота увеличивает образование циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обуславливает релаксацию сосудов [13, 28, 37, 82, 83, 101]. Окислительный стресс и высокая концентрация свободных радикалов приводит к ускоренной деградации оксида азота [71]. Ремоделирование сосудов при гипертонической болезни сопровождается и увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) — высокоинформативного показателя, характеризующего состояние сосудистого русла и степень его ремоделирования [57, 60, 81, 85].

В развитии эндотелиальной дисфункции и последующем ремоделировании сердечно-сосудистой системы огромную роль играют процессы свободнорадикального окисления. Развитие дисфункции эндотелия при гипертонической болезни сопровождается апоптозом клеток сосудистого эндотелия, обусловленного воздействием свободных радикалов и нарушением процессов внутриклеточного энергообмена [26, 30, 46, 91, 93, 96], поэтому коррекция свободнорадикальных процессов и внутриклеточного метаболизма в сосудистом эндотелии является одним из условий эффективного лечения артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции.

В этой связи для коррекции дисфункции сосудистого эндотелия и торможения процессов свободнорадикального окисления Милдронат может служить препаратом выбора, так как наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы, подавление синтеза карнитина приводит к накоплению  $\gamma$ -бутиробетаина, способного стимулировать рецепторы к ацетилхолину. В результате активизируется синтез оксида азота, что обуславливает вазопротективный и антиоксидантный эффекты Милдроната [15, 31, 39, 40, 41, 72, 92].

Установлено, что Милдронат уменьшает перифери-

Таблица 1

**Изменение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и толщины комплекса интима-медиа у больных артериальной гипертонией на фоне лечения (M±m)**

Период	Используемый препарат	ЭЗВД (%)	Толщина КИМ (мм)
До лечения	эналаприл и Милдронат	5,5+1,9	0,96+0,07
	эналаприл и триметазидин	5,4+1,4	0,97+0,03
	эналаприл	5,5+2,0	0,96+0,02
1 мес.	эналаприл и Милдронат	12,0+1,80***	0,93+0,06
	эналаприл и триметазидин	9,5+1,4***	0,95+0,03
	эналаприл	9,6+2,0**	0,94+0,02
6 мес.	эналаприл и Милдронат	13,2+1,8***	0,81+0,05***
	эналаприл и триметазидин	10,8+1,5***	0,88+0,02***
	эналаприл	10,9+2,1***	0,87+0,02***
8 мес.	эналаприл и Милдронат	13,3+1,7***	0,79+0,05***
	эналаприл и триметазидин	11,4+1,3***	0,87+0,02***
	эналаприл	11,1+2,0***	0,86+0,02***

*Примечание:* \* - p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

ческое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином, тормозит агрегацию тромбоцитов. Как показали проведенные в начале 2000-х годов предварительные исследования, применение Милдроната при гипертонической болезни в сочетании с базисной терапией способствовало снижению уровня АД, увеличению числа лиц с целевыми цифрами АД. У больных со стабильной стенокардией препарат приводил к уменьшению числа приступов стенокардии и количества принятого за сутки нитроглицерина, повышал толерантность к физической нагрузке. Появились данные об эффективности Милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта [5, 14, 22, 25, 31, 33, 35, 40, 42, 54, 78].

Учитывая особенности фармакодинамики Милдроната, универсальное комплексное воздействие препарата на ишемизированный миокард, сосудистую стенку, в последнее время был проведен ряд локальных развернутых комплексных рандомизированных исследований клинической эффективности Милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией.

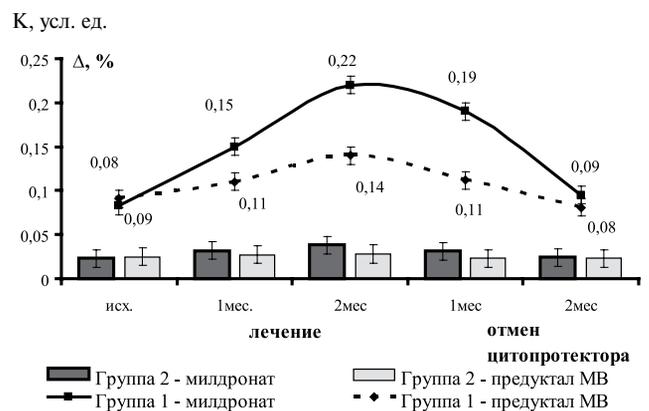
Сравнительная оценка эффективности Милдроната у больных ИБС со стабильной стенокардией [61, 62] показала, что применение Милдроната на фоне традиционной терапии хронической ИБС, включавшей селективные бета-адреноблокаторы, пролонгированные нитраты, аспирин 100 мг/сут, статины, которую пациенты получали не менее чем за 4 мес. до включения в исследование и продолжали в неизменных суточных дозах в процессе исследования, позволила повысить антиагинальную эффективность проводимой терапии, достоверно снизить частоту ангинозных приступов, сократить потребность в сублингвальных нитропрепаратах короткого действия. В отдельных работах [6] зависимости сокращения частоты ангинозных приступов и потребности в сублингвальных нитратах найдено не было (оценивались дозы Милдроната 500 мг/сут и 1000 мг/сут).

Особый интерес представляют результаты недавно завершеного международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования – МИЛСС II, в котором было продемонстрировано, что прием Милдроната при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией приводит к существенному улучшению состояния больного и повышению качества жизни пациента.

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозе 1000 мг в сутки в сочетании со стандартной терапией при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Основной задачей исследования являлась оценка эффективности Милдроната в отношении симптомов ИБС и влияния Милдроната на толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией.

Исследование МИЛСС II проводилось в соответствии с правилами “Качественной клинической практики” (ICH/GCP) и требованиями нормативных актов



**Рис. 1.** Динамика коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у больных ИБС с умеренной (группа 1) и выраженной (группа 2) исходной дисфункцией сосудистого эндотелия на фоне антиагинальной терапии в сочетании с Милдронатом® либо триметазидином.

Таблица 2

Динамика некоторых параметров эхокардиографии у больных артериальной гипертонией на фоне лечения (M±m)

Период	Используемый препарат	ИММЛЖ (г/м)	ВИВР (мс)	Е/А	ФВ (%)
До лечения	эналаприл и Милдронат	155,8±2,5	114,4±1,8	0,98±0,03	62,4±1,8
	эналаприл и триметазидин	156,6±2,6	113,1 ± 1,6	0,98±0,02	62,1 ± 1,5
	эналаприл	156,1±2,8	113,6±1,4	0,97±0,03	62,7±1,8
1 мес.	эналаприл и Милдронат	148,6±2,7***	110,4±1,8**	1,18±0,02***	63,3±1,4
	эналаприл и триметазидин	147,7±2,6***	111,1 ± 1,6	1,06±0,02***	62,9±1,4
	эналаприл	147,6±3,0***	111,6±1,4	1,05±0,03**	63,0±1,5
6 мес.	эналаприл и Милдронат	129,7±3,0***	96,4±2,4***	1,47±0,03***	66,4±1,0***
	эналаприл и триметазидин	140,3±2,8***	101,5±1,6***	1,20±0,02***	64,0±1,1
	эналаприл	139,5±2,9***	101,7±1,7***	1,21±0,04***	64,7±1,2
8 мес.	эналаприл и Милдронат	127,9±2,8***	93,4±2,3***	1,51±0,03***	65,9±1,0**
	эналаприл и триметазидин	137,2±2,7***	98,8±1,8***	1,24±0,02***	64,5±0,9*
	эналаприл	137,3±2,6***	98,6±1,6***	1,24±0,04***	65,2±1,1*

Примечание: \* - p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 в сравнении с исходным уровнем.

Европейского союза о I – IV фазах клинических исследований, в 37 исследовательских центрах в четырех странах – Латвии, Литве, России и Украине. В исследовании участвовало 278 пациентов обоего пола, с хронической ИБС (стабильной стенокардией) II–III класса (Canadian Cardiovascular Society). Период исследования составил 13 месяцев: 4 недели подготовительного периода и 12 месяцев рандомизированной терапии – двойного слепого лечения. Основным объективным методом изучения толерантности пациентов к физической нагрузке был выбран метод велоэргометрии.

Все пациенты получали стандартное антиангинальное лечение (бета-блокатор, ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина).

Через 12 месяцев терапии среднее изменение общего времени нагрузки и максимально достижимой нагрузки по сравнению с исходным состоянием составило 55,05 ± 88,01 секунды и 7,78 ± 13,90 W в группе пациентов, принимавших Милдронат, и 0,79 ± 68,21 секунды и 0,10 ± 12,40 W в группе получавших плацебо (различия между группами были значимыми для обоих показателей, p < 0,001).

Через 12 месяцев время до возникновения депрессии сегмента ST на ≥1 мм и время до возникновения приступа стенокардии возросло с 425,63 ± 160,97 до 483,83 ± 193,99 секунд и с 460,50 ± 155,51 до 490,50 ± 207,27 секунд, в то время как в группе плацебо – с 398,98 ± 45,75 до 425,98 ± 159,12 секунд и с 443,29 ± 148,23 до 443,06 ± 168,91 секунд (т. е. практически не изменилось), различия между группами были статистически значимы (p=0,01 и p=0,044).

При длительном применении в течении 12 месяцев Милдронат хорошо переносился больными, не было выявлено статистически значимых различий между группами по параметрам безопасности.

Результаты исследования МИЛСС II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с приме-

нением Милдроната повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов.

При сравнительной оценке влияния терапии Милдронатом на интегральный показатель, характеризующий степень выраженности эндотелиальной дисфункции – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига К у больных стенокардией при проведении манжеточной пробы (рис. 1) – установлено, что значение К достоверно увеличивалось, а прирост диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе возрастал с 7,7±0,5% до лечения, до 9,4% ± 0,3 ко 2-му мес терапии Милдронатом, что свидетельствует о повышении чувствительности эндотелия в ответ на манжеточную пробу и связано с увеличением NO-продуцирующей активности эндотелия. Однако у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции эндотелия (исходная степень дилатации плечевой артерии при манжеточной пробе менее 3,0) препарат не оказывал ощутимого влияния на коэффициент эндотелиальной дисфункции и прирост диаметра артерии. Препарат сравнения триметазидин (70 мг/сут) не оказывал ощутимого влияния на параметры дисфункции сосудистого эндотелия при любых степенях эндотелиальной дисфункции.

При оценке динамики параметров эндотелиальной дисфункции у больных стабильной стенокардией, лечившихся Милдронатом, была выявлена прямая корреляционная связь уровня прироста диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе со степенью прироста пороговой нагрузки при выполнении ВЭМ пробы (r=0,756, p<0,05). В тоже время влияния Милдроната на содержание в плазме продуктов деградации NO – нитритов и нитратов выявлено не было.

Улучшение функции сосудистого эндотелия у больных стенокардией сочетались со снижением уровня липопероксидов в крови, в частности, концентрация

диеновых конъюгатов (первичных продуктов перекисного окисления липидов крови) в результате 2-х месячной терапии Милдронатом сократилась на 35%.

Улучшение энергообмена в миокарде на фоне приема Милдроната при хронических формах ИБС сочетается с улучшением систоло-диастолической функции левого желудочка. В отдельных работах [6] было отмечено некоторое увеличение фракции выброса левого желудочка и уменьшение давления в легочной артерии под влиянием Милдроната у больных со стабильной стенокардией. Применение Милдроната 1000 мг/сут в течение 6 недель у больных ХСН ишемического генеза, в сочетании с традиционной базовой терапией приводило к более выраженному увеличению, по сравнению с контрольной группой, получавшей только базовую терапию ХСН, физической толерантности — величина пройденного пути при тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась на 79%, в группе сравнения — лишь на 55%, увеличению фракции выброса и ударного объема — на 10%, в отличие от 5% в группе сравнения, увеличению времени циркулярного укорочения волокон левого желудочка на 22%, в группе сравнения — на 15%.

Особое значение применение кардиопротекторов приобретает при коронарной ангиопластике, так как проведение чрезкожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) сопряжено с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя дисфункцию миокарда с развитием “оглушенного миокарда” с нарушением локальной сократимости миокарда ЛЖ, нарушения гемодинамики и появление различных аритмий [104, 97].

Согласно современным представлениям, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в том числе и при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов [106]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, а также накопление избыточного количества свободных жирных кислот при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патобиохимических и патофизиологических изменений, приводящих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности кардиомиоцитов и развитию опасных нарушений ритма сердца [95]. Для коррекции вышеописанных патологических изменений важное значение имеет нормализация метаболизма кардиомиоцитов, что и было подтверждено результатами клинического исследования, проведенного на базе Российского государственного медицинского университета.

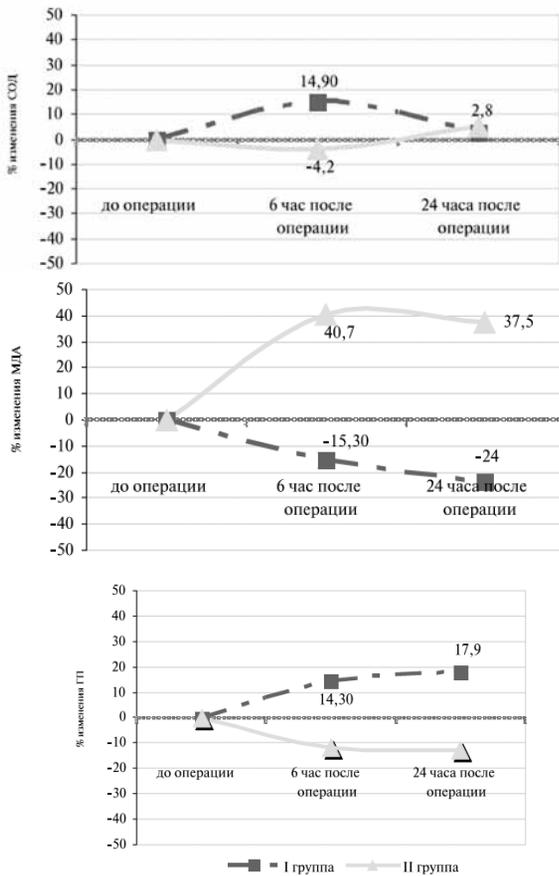
В исследовании участвовало 149 пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК в возрасте от 41 до 75 лет, которым проводилось коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения или чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациентам первой группы (n=79 человек) к лекар-

ственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде за 10–15 дней до предполагаемой реваскуляризации к лекарственной терапии, применяемой для лечения стабильной стенокардии (нитраты, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы АПФ, антиаритмики), был добавлен препарат Милдронат (“Grindex”, Латвия) в дозировке 750 мг в сутки в течение трех дней, затем по 750 мг в сутки два раза в неделю. Вторую группу (контрольную) составили 70 человек, которые не получали лекарственных препараты метаболического действия. При оценке индекса нарушения локальной сегментарной сократимости левого желудочка (ИНЛС), проведенного до ангиопластики и на 2-3 день после ее выполнения, было установлено, что применение Милдроната приводило к снижению ИНЛС на 15% после КШ, в то время как в группе сравнения, не получавшей Милдронат, значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5%. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения Милдроната ИНЛС сократился на 14%, в группе сравнения — на 2,5%. После выполнения баллонной ангиопластики ИНЛС снизился на 19,5% от исходного, а в группе сравнения — на 12%.

Включение в предоперационную подготовку Милдроната позволило сразу после ангиопластики увеличить фракцию выброса левого желудочка на 12%, в то время как достоверного изменения фракции выброса левого желудочка в группе сравнения в первые дни после операции не зарегистрировано.

Результаты приведенной работы свидетельствуют о способности Милдроната уменьшать степень гибернации миокарда при хронической ишемии, что подтверждается повышением показателей общей и локальной сократимости левого желудочка. При коронарной ангиопластике включение Милдроната в состав предоперационной и послеоперационной терапии позволяет ускорить восстановление сократительной функции миокарда на фоне улучшения коронарного кровотока и тем самым повышает эффективность коронарной реваскуляризации. Вместе с тем, авторами был описан эффект появления у отдельных больных новых зон гипокинезии после эффективной ангиопластики. Однако в группе больных, получавших Милдронат, таких случаев при КШ было выявлено лишь у 10% пациентов, а в группе сравнения — у 45% больных. Эффект появления новых зон гипокинеза при ангиопластике может быть обусловлен активацией свободнорадикальных процессов в зоне реперфузии, вследствие восстановления кровотока в зоне артерии, подвергшейся реваскуляризации и развитием окислительного стресса на фоне реперфузионного синдрома [35].

Как показали дальнейшие исследования, во время операции в группе сравнения наблюдалось значительное (до 40%) повышение в крови вторичных продуктов деградации липопероксидов — малонового диальдегида (МД), сохраняющегося на высоком уровне в течение первых



**Рис. 2.** Содержание малонового диальдегида (МДА), активность, супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) у больных стабильной стенокардией в период коронарного шунтирования при лечении Милдронатом®.

суток после КШ, что подтверждает развитие постреперфузионного окислительного стресса. При этом активность ключевых антиоксидантных ферментов эритроцитов увеличивается незначительно (рис.2) [2].

Сахарный диабет является одним из ведущих факторов риска прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежат внутриклеточные нарушения метаболизма. Сахарный диабет существенно утяжеляет течение ИБС, способствует усилению эндотелиальной дисфункции, ускорению развития атеросклероза коронарных и магистральных артерий, усугублению гипоксических процессов в миокарде, активации свободнорадикального окисления, утяжелению окислительного стресса на фоне значительного снижения ферментативных систем антиоксидантной защиты. В значительной мере нарушения углеводного обмена отражаются на течении хронической сердечной недостаточности [7,27,54]. В этой связи, применение цитопротекторов у больных сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом представляется оправданным.

Так, в рандомизированное исследование [16] было включено 100 пациентов в возрасте 45 – 70 лет, страда-

ющих ИБС – ХСН II-III функционального класса по классификации ОССН (2002) и сахарным диабетом типа 2 в стадии компенсации либо субкомпенсации углеводного обмена. Все больные, страдающие хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получали базисную терапию эналаприлом, бисопрололом, аспирином, симвастатином. При необходимости назначались мочегонные препараты и нитраты. Для коррекции нарушений углеводного обмена проводилась моно- или сочетанная терапия гликлазидом и метформином. Половине больных лечение дополнялось Милдронатом® 1000 мг/сут в течение 3-х мес.

Итоги исследования показали, что качество жизни, по результатам Миннесотского опросника, и толерантность к физическим нагрузкам, по результатам теста с шестиминутной ходьбой, у пациентов, которым дополнительно назначался Милдронат, увеличилось, соответственно, на 20% и 26,5%, а в группе сравнения – на 10% и 18,0% ( $p < 0,05$ ), при этом улучшение качества жизни происходило, в основном, за счет уменьшения симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни, хотя применение Милдроната не сопровождалось изменением уровня артериального давления, ЧСС. Была отмечена тенденция снижения, под влиянием Милдроната, концентрации гликированного гемоглобина в крови.

Отмечено положительное влияние Милдроната в составе комбинированного лечения ХСН у больных СД 2 типа на липидный профиль, что выразилось в снижении уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности ЛПОНП на 26,9% и 27,1%, соответственно, в контрольной группе достоверных изменений параметров липидного профиля отмечено не было.

В исследовании установлено, что прием Милдроната сопровождался незначительным повышением активности ключевых антиоксидантных ферментов в эритроцитах: каталазы – на 18%, супероксиддисмутазы (СОД) – на 12%, в группе сравнения изменений активности указанных энзимов не обнаружено. Динамика активности антиоксидантных ферментов сопровождалась снижением в крови уровня продуктов перекисного окисления: в основной группе концентрация диеновых конъюгатов сократилась на 41%, в группе сравнения – лишь на 20%.

Оценка влияния Милдроната на клиническое течение ХСН ишемического генеза у больных сахарным диабетом второго типа с автономной кардиальной нейропатией (АКН) показала [20], что на фоне базисной терапии у больных ХСН и СД 2 типа с АКН Милдронат через 16 недель наблюдения уменьшал нарушения variability сердечного ритма, что выразилось в увеличении SDNN на 46% (с 28,3 мс до 41,2 мс) и уменьшении SI регуляторных систем на 28% ( $p < 0,05$ ); в группе сравнения значение SDNN увеличилось только на 20%, SI – сократилось лишь на 12%.

В обеих группах при анализе исходных данных спектральных составляющих сердечного ритма было выявлено нарушение соотношения основных компонентов: высокочастотного компонента (парасимпатическое влияние) HF, низкочастотного компонента (симпатическая регуляция) LF. Терапия Милдронатом оказала достоверное воздействие только на величину LF — на 31%, в отличие от группы сравнения, где значение изменилось лишь на 7%, при этом значение HF в обеих группах изменилось равнозначно — выросло на 30%. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении Милдронатом.

Учитывая, что наличие клинически манифестирующей АЖН свидетельствует о высоком риске развития острого коронарного синдрома и фатальных аритмий, уменьшение дисбаланса симпато-парасимпатических влияний на сердце является позитивным фактором вторичной профилактики фатальных осложнений у этой категории больных.

В исследовании была подтверждена способность Милдроната увеличивать глобальную сократимость миокарда и уменьшать выраженность диастолической дисфункции левого желудочка, что подтверждалось снижением степени тяжести сердечной недостаточности и улучшением качества жизни пациентов.

В ряде работ [44,59] показана способность Милдроната на фоне традиционной антиангинальной терапии, включающей бета-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 левого желудочка.

Как говорилось выше, в последние годы опубликованы работы, свидетельствующие об эффективности цитопротекторов при лечении артериальной гипертензии. Интерес к такого рода исследованиям и перспективность применения цитопротекторов у таких больных обусловлены многочисленностью органов-мишеней при артериальной гипертензии (миокард, эндотелий сосудистого русла), ведущую роль в поражении которых играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов, ведущих к развитию эндотелиальной дисфункции, ангиопатиям, склеротическому поражению артериального русла, ремоделированию левого желудочка с формированием систоло-диастолической дисфункции сердца и развитию сердечной недостаточности. Учитывая, что цитопротекторы способны позитивно воздействовать на развитие указанных ключевых патологических механизмов формирования поражения органов мишеней, применение цитопротекторов при артериальной гипертензии действительно представляется актуальным.

Клиническая реализация указанных перспектив использования цитопротекторов у больных артериаль-

ной гипертензией явилось исследование, посвященное сравнительной оценке эффективности Милдроната у больных артериальной гипертензией, оптимизации процессов ремоделирования отдельных органов-мишеней и повышения эффективности гипотензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных гипертонической болезнью [63].

В рандомизированное исследование включено 60 больных АГ II стадии, II ст. тяжести, не получавшие до скрининга постоянной гипотензивной терапии, которые были распределены на три группы по 20 человек (критериями рандомизации были возраст и степень тяжести АГ). Во всех группах в течение первых десяти суток проводилась монотерапия эналаприлом с целью титрования дозы препарата и коррекции уровня АД, в дальнейшем терапия эналаприлом продолжалась в течение всего срока исследования. С 11-х суток пациентам первой группы назначался Милдронат (750 мг/сут), второй — триметазидин (70 мг/сут), в третьей (контрольной) до окончания исследования проводилась монотерапия эналаприлом. Доза эналаприла для каждого пациента определялась достижением целевого уровня АД. На 6-й мес исследования цитопротекторы отменяли. Применение гипотензивной терапии у всех больных привело к снижению в крови уровня липопероксидов, однако в группе, принимавшей Милдронат, уровень ДК снизился более существенно (на 31%), чем в группах сравнения (около 20%). Изменение активности свободнорадикальных процессов сочеталось с увеличением степени эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы, однако у лиц, принимавших Милдронат, величина эндотелий-зависимой вазодилатации была достоверно выше (табл.1).

Применение Милдроната на фоне гипотензивной терапии не только усиливало вазодилатирующую активность сосудистого эндотелия, но и увеличивало ангиопротективный эффект терапии: толщина комплекса интима-медиа при лечении Милдронатом сократилась на 16,2%, при монотерапии эналаприлом и терапии эналаприлом и триметазидином, соответственно, лишь на 9,5 % и 9,7%.

Применение Милдроната у больных АГ в сочетании с эналаприлом усиливало гипотензивный эффект последнего, ускоряло достижение целевого уровня АД, в большей степени снижало индекс времени и индекс площади для систолического и диастолического АД, способствовало нормализации суточного профиля АД в большем числе случаев, чем при монотерапии ИАПФ.

В работе доказано, что включение кардиопротектора Милдроната в комплексную терапию, способствует, в результате 6-месячного лечения, ремоделированию левого желудочка и улучшению его диастолической функции. Учитывая, что как в основной группе, так и в группах сравнения, достигался целевой уровень АД, то процессы ремоделирования левого желудочка

у больных, получавших сочетанную терапию эналаприлом и Милдронатом, вероятно, не связаны с нормализацией гемодинамики, а обусловлены цитопротективным воздействием на миокард. В частности, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) к 6-му месяцу лечения Милдронатом и эналаприлом снизился на 16,8%, а в группах сравнения снижение составило, соответственно, 10,4% и 10,6%.

Об улучшении диастолической функции левого желудочка у больных с АГ под влиянием Милдроната свидетельствовало большее снижение времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР) в отличие от групп сравнения (табл. 2), а также увеличение отношения максимальных скоростей фаз трансмитрального потока Е/А, увеличение которого к 6 мес терапии происходило в большей степени (на 49%), чем в группах сравнения (на 26–28%, табл.2).

Таким образом, использование Милдроната в составе комплексной терапии при АГ позволяет ускорить нормализацию АД, улучшить суточный профиль, уменьшить проявление эндотелиальной дисфункции, улучшить систоло-диастолическую функцию левого желудочка, способствует ремоделированию левого желудочка, уменьшает морфологические проявления гипертонической ангиопатии, снижает интенсивность свободнорадикальных процессов, что позволяет использовать препарат в качестве эффективного средства вторичной профилактики гипертонии, прогрессирования поражения органов-мишеней и развития ассоциированных заболеваний.

Острая церебральная дисциркуляция и церебро-васкулярная болезнь является одним из серьезных осложнений АГ. Использование Милдроната (1000 мг/сут

в течение 20 дней) у больных с ишемическим инсультом в остром периоде оказывает статистически значимое влияние на тяжесть неврологических нарушений [34]. В частности, установлено, что при лечении Милдронатом повышение церебральной перфузии (методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) в зонах её изначального снижения, соответствует ишемическим очагам повреждения по данным МРТ. Наиболее значимое улучшение мозгового кровотока наблюдалось у пациентов с ишемическим инсультом по типу кардиогенной эмболии, т. е. при отсутствии поражения мелких интрацеребральных или магистральных артерий головы. Применение препарата способствовало повышению общей активности, внимания; у больных увеличивался темп выполнения заданий, переключаемость, улучшалась память, что обусловлено улучшением нейродинамического фона.

Меньшей динамике в этот период подвергались очаговые неврологические нарушения, которые обусловлены ишемическим повреждением ткани мозга, хотя в ряде случаев восстановление утраченных функций было значимым (двигательные нарушения, дизартрии и моторная афазия).

Приведенные в настоящем обзоре факты свидетельствуют о многогранности фармакодинамики цитопротектора Милдроната, обусловленной его способностью оптимизировать внутриклеточный энергетический обмен, независимо от локализации метаболических нарушений и их этиологии, что определяет возможность клинического применения препарата, независимо от специфики поражения сердечно-сосудистой системы и свидетельствует о перспективности широкого применения Милдроната в терапевтической практике.

### Литература

1. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. и др. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М: Медицина, 1994, 319с.
2. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации// Российский кардиологический журнал, 2009; 1 (75): 31–37.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации// Российский кардиологический журнал, 2006; 4: 45–50.
4. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах// Русский медицинский журнал, 1997; 5: 551–558.
5. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда// Клиническая геронтология, 1996; 1: 3–7.
6. Балуда М.В., Викентьев В.В., Фомина В.М. и др. Изменения показателей центральной гемодинамики у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии милдронатом// Российский кардиологический журнал, 2007; 4 (66): 48–51.
7. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000, 672с.
8. Бауэр В. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения болезней, вызванных окислительным стрессом. Словакофармареву, 1997; VII, 2: 38–44.
9. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (Молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения) М.: Медицина, 1989, 157с.
10. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии// Болезни сердца и сосудов, 2006; 3: 2–9.
11. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний// Международный медицинский журнал, 2001; 3: 9–14.
12. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната// Эксперим. и клинич. Фармакотерапия, 1991; 19: 23–29.
13. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В. Результаты применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда// Эксперим. и клинич. Фармакотерапия, 1991; 19: 135–139.
14. Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования// Медицинские новости, 2007; 6: 80–84.
15. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда// Экспериментальная и клиническая фармакотерапия, 1991; 19: 153–158.
16. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. 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): 45–51.
17. Чирчия С., Фрагасо Г., Дабровски П. и др. Влияние триметазида на дисфункцию левого желудочка при ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца// Am. J. Cardiol. 1998; 82: 137–139.
18. Костин В.И., Трубникова О.А., Абалмасов В.Г. и др. Влияние триметазида на коронарный резерв, сократительную функцию

- миокарда и качество жизни у больных с кардиологическим синдромом X// Клинич. фармакология и терапия, 2001; 10, 4: 78–80.
19. Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю., Тулева С.А. и др. Влияние цитохрома С на миокард во время реперфузии// Патол. физиология и эксперим. терапия, 1999; 4, 25–29.
  20. 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.
  21. Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Триметазидин – новое направление в цитопротекции миокарда// Клинич. Геронтология, 1998; 1: 65–75.
  22. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужиль О.В. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией// Медицина неотложных состояний, 2007; №1(8): 73–78.
  23. Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте// Эксперим. и клинич. Фармакотерапия, 1991; 19: 113–117.
  24. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения М.: Ньюдиамед, 2006, 254с.
  25. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью// Экспериментальная и клиническая фармакотерапия, 1991; 19: 159–163.
  26. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты// Кардиология, 1998; 6: 4–19.
  27. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний// Сердечная недостаточность, 2003; 1: 12–15.
  28. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности// Русский медицинский журнал, 2002; 10, 1: 11–15.
  29. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атерогенеза// Кардиология, 2002; 4: 58–67.
  30. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции// Кардиология СНГ, 2006; 4: 267–270.
  31. Калвиниш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Рига: ПАО “Gindex”, 2001, 5 с.
  32. Климов А.Н., Никольцева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999, 291–360.
  33. 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: 69–74.
  34. Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах// Российский кардиологический журнал, 2009; 4(78): 55–63.
  35. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Херай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната// Российский кардиологический журнал, 2009; 2(76): 54–58.
  36. Кошельская О.А. Влияние милдроната на физическую работоспособность, показатели гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения: автореф. дис. канд. мед. наук: (14.00.06) ТМА Томск, 1990, 23с.
  37. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертония: механизмы и пути коррекции// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003; 4: 26–30.
  38. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1994, 58–77.
  39. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости// Украинський вісник психоневрології, 2006; 14, вип.2: 99–103.
  40. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза// Российский кардиологический журнал, 2009; 1: 49–56.
  41. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. М.: МЗ России, 2003, 24с.
  42. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и др. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната// Фарматека, 2005; 13: 99–104.
  43. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки// Медицинские новости, 2008; 11: 7–13.
  44. Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии// Российский кардиологический журнал, 2010; 1 (81): 82–84.
  45. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно–сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2002; 3: 4–8.
  46. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилгородская Ю.А. и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции// Кардиология и сердечно–сосудистая хирургия, 2009; 1: 4–9.
  47. Постановление Правительства РФ от 17 июля 2001 г. N 540 “О федеральной целевой программе “Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации”// Собрание законодательства Российской Федерации, 2001; 31: 3280.
  48. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидин в комплексной терапии острого инфаркта миокарда// Терапевт. Арх., 1996; 4: 20–28.
  49. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертонии и ее связь со смертностью и факторами риска у мужчин в городах различных регионов// Кардиология, 2001; 4: 39–42..
  50. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертонией, и оценка общего сердечно–сосудистого риска// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 6, ч. 1: 15–24.
  51. Тимофеева Т.Н., Константинов В.В., Иванов В.М. и др. Результаты мониторинга артериальной гипертонии среди населения России с 2003–04 по 2005–07гг// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 2008; 6, Прил. 1: 75.
  52. Козина А.А., Васюк Ю.А., Юшук Е.Н. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ИБС// Артериальная гипертензия, 2003; 9, 4: 124–127.
  53. 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; 9, 6: 202–205.
  54. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2 типа// Кардиология, 2004; 7: 90–97.
  55. Сальников С.Н., Буторов В.Н., Бугаев А.С. Применение цитопротектора милдроната в терапевтической клинике// Актуальные вопросы клинической транспортной медицины: научные труды ЦКБ МПС РФ, 2002; 6: 474–486.
  56. Светликова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты: автореф. дис. канд.мед.наук, Купавна, 1994, 39с.
  57. Асаякин А.С. Влияние антигипертензивной терапии эпросартаном на сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертонией// Медицинский Вестник Эребуни, 2007; № 1(29): 85–91.
  58. Семенова Г.Г., Кокорева Л.В. Сравнительная эффективность лечения больных хронической сердечной недостаточностью с применением миокардиальных цитопротекторов// Российский кардиологический журнал, 2007; 2 (64): 77–82.
  59. 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: 73–75.
  60. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Ерофеева А.Г. и др. Толщина комплекса интима–медиа сонных артерий у больных АГ – возможности фиксированной комбинации Логимакс// Русский медицинский журнал, 2009; 17, 8: 548–551.
  61. Тюриков П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения.// Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2004; 3: 57–59.

62. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией// Российский кардиологический журнал, 2009; 6 (80): 34-38.
63. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом// Российский кардиологический журнал, 2009; 5: 46-50.
64. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Влияние кардиопротекторов Мексикора и Милдроната на гипотензивную эффективность метопролола у больных артериальной гипертензией// Фарматека, 2009; 15: 95-99.
65. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Влияние милдроната на функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией// Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье", 2009; 2: 125-129.
66. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки): автореф. дис. д-ра мед. наук: (14.00.06.), ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава, М. 1999, 46с.
67. Затеишиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца// Кардиология, 2000; 40, 2: 14-17.
68. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? //Русский медицинский журнал, 2001; 9, 2: 88-90.
69. Школьников В.М., Милле Ф., Вален Ж. Ожидаемая продолжительность жизни и смертность населения России в 1970-1993 годах: анализ и прогноз. М.: Фонд "Здоровье и окружающая среда", 1995, 126с.
70. Шлякто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии// Артериальная гипертензия, 2002; 2: 45-49.
71. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента// CONSILIUM-MEDICUM, 2001; 3, 2: 61-65.
72. Сорока Н.Ф., Ласкина О.В., Борис А.М. и др. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца?// Рецепт, 2000; 5: 131-134.
73. Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing// Eur. J. Clin. Pharmacol. 1987; 33:205-207.
74. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina// Clin. Drug Invest. 1997; 13: 116-122.
75. Diaz M, Frei B, Vita J, Keane J. Antioxidants and atherosclerotic heart disease// N. Engl. J. Med. 1997; 337: 408-416.
76. Steg P, Grollier G, Gallay P, et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis// Eur. Heart J. 1998; 19: 365.
77. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation// Brit. J. Pharmacol. 1986; 88: 411-415.
78. Kirimoto T, Nobori N, Asaka Y, et al. Beneficial effect of MET-88, a -butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts// Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1996; 331(2): 163-178.
79. Nakano M, Kirimoto I, Asaka A, et al. Beneficial effects of MET-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats// Fun-dam. Clin. Pharmacol. 1999; 13, 5: 521-526.
80. Michaelides A, Vyssoulis G, Bonoris P, et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment// Cur. Ther. Res. 1989; 3: 342-347.
81. Bluth EI, Stavros AT, Marich HW. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria// J. Radiographics. 1988; 8: 487-506.
82. Busse R, Luckhoff A, Bassenge E. Endothelium-derived relaxing factor inhibits platelet activation// Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1987; 336: 562-566.
83. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium// Clin. Chem. 1998; 44: 1809-1819.
84. Skarda I, Dzerve V, Klincare D, et al. Changes of the patients common state and hemodynamic parameters due to the long-term Mildronate treatment of congestive heart failure//1st Intern. Meet. "Heart Failure '95": Abstr. (Apr. 1-4 1995, Amsterdam): 10.
85. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation. 1997; 96: 1432-1437.
86. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of Trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind, crossover study// Cardiovasc. Drugs and Therapy. 1990; 4: 853-860.
87. Cowley AW Jr. The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension// Am. J. Med. 1980; 68(6): 906-916.
88. Denisov ET, Denisova TG. Handbook of Antioxidants// CRC Press, New York, 2002, 185p.
89. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension// Hypertension. 1990; 16(1): 89-101.
90. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension// Physiol. Rev. 1982; 62: 347-504.
91. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace// Circulation. 2006; 113: 1708-1714.
92. Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction// Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1999; 64: 157-160.
93. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure// Jam. Coll. Cardiol. 1998; 31: 1352-1356.
94. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment// JAMA. 1996, 275(20): 1571-1576.
95. Lopaschuk GD et al. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы – новые подходы к лечению ишемической болезни сердца// Медикография 1999; 21, 2: 21-28.
96. Mak S, Newton GE. The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts// Chest. 2001; 120: 2035-2046.
97. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning an NHLBI workshop// Circulation 1998; 97: 1848-1867.
98. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion//Circulation. 1986; 74: 693-702.
99. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent// Drugs Fut. 1996; 21, 1: 87.
100. Pritchard KA, Groszek L, Smalley DM, et al. Native low-density lipoprotein increases endothelial cell nitric oxide synthase generation of superoxide anion// Circ. Res. 1995; 77: 510-518.
101. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF-dependent protein phosphorylation// Nature. 1983; 306: 174-176.
102. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension// J. Hypertens. 2001; 19: 921-930.
103. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications// Circulation. 1990; 81: 1161-1172.
104. Ferreira R, Burgos M, Llesuy S, et al. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia// Ann.Thorac.Surg. 1989; 48: 77-84.
105. Primates P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998// Hypertension. 2001; 38: 827-832.
106. Taetmeyer H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy// Am.J.Cardiol. 1998; 82: 54k-60k.
107. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report// JAMA. 2003; 289(19): 2560-2572.
108. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension//J. Hypertens. Suppl. 1996; 14(5): 83-93.

Поступила 15/06 – 2010

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

[Михин В.П. (\*контактное лицо) – профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Хлебодаров Ф.Е. – врач-кардиолог].