

Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы

Михин В.П.^{1*}, Поздняков Ю.М.², Хлебодаров Ф.Е.³, Кольцова О.Н.³

Кафедра внутренних болезней Курского государственного медицинского университета¹, Курск;
Московский областной кардиологический центр на базе МУ “ГКБ”², Жуковский; Госпиталь
Медсанчасти УВД по Курской области³, Курск, Россия

В обзоре обсуждаются преимущества и различные аспекты применения нового кардиопротектора милдроната в кардиологии. Приведена информация о самых последних исследованиях с применением милдроната в комплексной терапии при лечении пациентов со стабильной стенокардией, а также в реабилитационном периоде после инфаркта миокарда.

Ключевые слова: милдронат, стабильная стенокардия, реабилитация.

Поступила 17/02-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(1): 96-103

Mildronate in cardiology practice – current evidence, ongoing research, and future perspectives

Mikhin V.P.^{1*}, Pozdnyakov Yu.M.², Khlebodarov F.E.³, Koltsova O.N.³

Internal Disease Department, Kursk State Medical University¹, Kursk; Moscow Region Cardiology Centre, City Clinical Hospital², Zhukovsky; Kursk Region Ministry of Interior Hospital³, Kursk, Russia

The review discusses the benefits and various practical aspects of the new cardioprotector mildronate use in cardiology. The latest evidence on the mildronate role in complex therapy of patients with stable angina, or patients in the rehabilitation period after myocardial infarction, is summarised.

Key words: Mildronate, stable angina, rehabilitation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(1): 96-103

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место среди причин смерти в развитых странах мира и Российской Федерации (РФ). Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной 35,9 % смертей среди мужчин и 38,2 % – среди женщин. Показатели смертности в России от ССЗ в несколько раз выше, чем в индустриально развитых странах [1,2]. И если в странах Западной Европы и Северной Америки отмечается ежегодное снижение инвалидизации и смертности от болезни системы кровообращения, то в РФ наблюдался до 2008г рост указанных параметров и лишь в последние 2 года регистрируется их незначительное снижение, наряду с “омоложением” ССЗ [3-7]. В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (68 %) и мозговой инсульт (МИ) (27 %), развивающиеся, как правило, на фоне артериальной гипертензии (АГ), непосредственный вклад которой в смертность от ССЗ у лиц среднего возраста составляет > 40 %, т. к. высокое артериальное давление (АД) в 3 раза повышает риск смерти от ИБС, в 6 раз – от МИ [2,8-10].

Несмотря на появление новых антиангинальных и антигипертензивных препаратов (АГП), постоянное совершенствование их фармакокинетики и фармакодинамики, даже у лиц, получающих регулярное, адекватное лечение указанных заболеваний (их доля составляет ~ 59 % от числа больных – 53 % мужчин и 63 % женщин), эффективность традиционных лекарственных препаратов является недостаточной [2,3,11]. Поэтому поиск новых направлений фармакологической коррекции коронарной

и сосудистой патологии представляется необходимым в сложившейся ситуации, а принятая в 2001г Правительственная программа “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ” предусматривает создание новых эффективных методов лечения гипертонической болезни [12].

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

В основе формирования клинических и морфофункциональных изменений миокарда при ИБС лежит нарушение энергетического внутриклеточного обмена, обусловленное гипоксией миокарда вследствие нарушения коронарного кровотока. Поэтому базу медикаментозной терапии при ИБС составляют антиангинальные средства: нитраты, антагонисты кальция (АК) либо препараты, защищающие миокард от адренергических воздействий, и тем самым снижающих потребность миокарда в кислороде, путем уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [13]. 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 [14,15]. 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, т. к. указанные вещества не проникали через клеточную и митохондриальную мембраны [16].

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 β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) в митохондриях, в результате чего угнетается более кислород-потребный путь синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) из СЖК. 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 СЖК, что в итоге приводит к ощутимой экономии кислорода для внутримитохондриального синтеза АТФ [17-20].

Другим представителем этой группы является милдронат (Милдронат®, Гриндекс, Латвия и Фармстандарт, Россия), блокирующий синтез карнитина из γ -бутиробетаина, за счет конкурентного ингибирования фермента γ -бутиробетаингидроксилазы, тем самым снижая карнитин-зависимый транспорт СЖК в митохондрии [21-24]. При этом, в отличие от триметазидина, при приеме Милдроната в митохондриях не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма СЖК, предшествующих их β -окислению, которые, в свою очередь, могут служить источником образования токсических липопероксидов в результате активации свободно-радикальных процессов при ишемии и реперфузии миокарда [25].

Активация свободно-радикальных процессов в миокарде наблюдается у больных ИБС во время и после приступа стенокардии или безболевой ишемии [14,26-29]. Высокий уровень свободных радикалов оказывает крайне негативное воздействие на клиническое течение болезни, активируя процессы гиперкоагуляции, ингибируя синтез оксида азота (NO), уменьшая чувствительность NO-и барорецепторов сосудистой стенки. Свободно-радикальная модификация липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и мембран клеток эндотелия оказывает выраженное проатерогенное воздействие и способствует прогрессированию атеросклероза [5,23,30,31]. В этой связи следует учитывать, что, на первый взгляд, незначительные повышения уровня легкоокисляемых перекисно-модифицируемых липидов приведет к усугублению дисбаланса про- антиокислительной системы организма при ИБС.

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 острой ишемии, хронических формах ИБС, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза, коррекции метаболических нарушений со стороны органов мишеней при АГ. Следует учесть, что процессы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) при АГ сопровождаются изменением геометрии сердца, нарушением диастолической и систолической функций желудочка с последующим развитием СН [32-36].

Проведенные клинические исследования в этой области показали эффективность цитопротектора

Милдроната у больных стабильной стенокардией, в частности, оказывали положительное действие на физическую толерантность, уменьшали клиническое проявление стенокардии [37-45].

Другим важным патогенетическим звеном поражения сердечно-сосудистой системы является развитие дисфункции сосудистого эндотелия (ЭД), следующие за этим ремоделирование сосудистой стенки и формирование ангиопатии при АГ, что создает условия для стабильного повышения АД, снижения эффективности АГП, развития атеросклеротического поражения артериального русла [24,46-51]. В настоящее время под ЭД 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 NO [52,53]. ЭД, ведущая к ремоделированию сосудистой стенки при АГ, сопровождается гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости и усилением миграции липопротеидов под интиму сосудов, пролиферацией гладкомышечных клеток (ГМК) [54].

Особую роль в регуляции сосудистого тонуса играет NO. Он является самым мощным эндогенным вазодилатором. Воздействуя на гуанилатциклазу, NO увеличивает образование циклического гуанидинмонофосфата, накопление которого обуславливает релаксацию сосудов [37,55-59]. Окислительный стресс и высокая концентрация свободных радикалов приводит к ускоренной деградации NO [60]. Ремоделирование сосудов при гипертонической болезни (ГБ) сопровождается и увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) – высокоинформативного показателя, характеризующего состояние сосудистого русла и степень его ремоделирования [61-64].

В развитии ЭД и последующее ремоделирование сердечно-сосудистой системы огромную роль играют процессы свободно-радикального окисления. Развитие ЭД при ГБ сопровождается апоптозом клеток сосудистого эндотелия, обусловленным воздействием свободных радикалов и нарушением процессов внутриклеточного энергообмена [65-70], поэтому коррекция свободно-радикальных процессов и внутриклеточного метаболизма в сосудистом эндотелии является одним из условий эффективного лечения АГ и ЭД.

В этой связи для коррекции ЭД и торможения процессов свободно-радикального окисления Милдронат может служить препаратом выбора, т. к. наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы, подавление синтеза карнитина приводит к накоплению γ -бутиробетаина, способного стимулировать ацетилхолиновые рецепторы. В результате активизируется синтез NO, что обуславливает вазопротективный и антиокислительный эффекты Милдроната [10,25,71-75].

Установлено, что Милдронат уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином, тормозит агрегацию тромбоцитов. Как показали выполненные в начале 2000-х годов предварительные исследования, применение Милдроната при ГБ 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

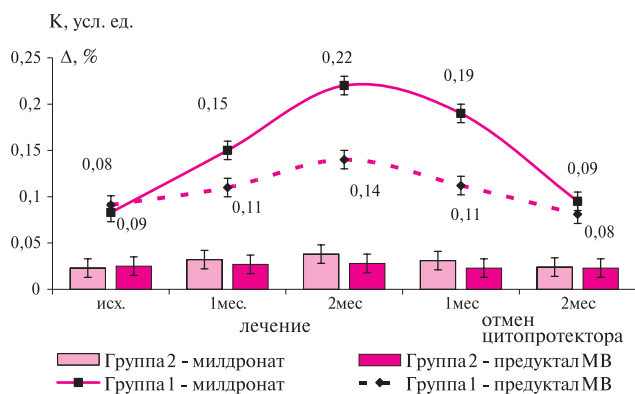


Рис. 1 Динамика коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у больных ИБС с умеренной (гр. 1) и выраженной (гр. 2) исходной ЭД на фоне антиангинальной терапии в сочетании с Милдронатом либо триметазидином.

к физической нагрузке (ТФН). Появились данные об эффективности Милдроната в комплексном лечении ХСН, ИМ, ишемического МИ [21,25,43,73,76-82].

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 ССЗ.

Сравнительная оценка эффективности Милдроната у больных ИБС со стабильной стенокардией [60,83] показала, что применение Милдроната на фоне традиционной терапии хронической ИБС, включавшей селективные β -адреноблокаторы (β -АБ), пролонгированные нитраты, аспирин 100 мг/сут., статины, которую пациенты получали не менее чем за 4 мес. до включения в исследование и продолжали принимать в неизменных суточных дозах в процессе исследования, позволила повысить антиангинальную эффективность проводимой терапии, значимо снизить частоту ангинозных приступов, сократить потребность в сублингвальных нитропрепаратах короткого действия. В отдельных работах зависимость между сокращением частоты ангинозных приступов и потребностью в сублингвальных нитратах отсутствовала (оценивались дозы Милдроната 500 мг/сут. и 1000 мг/сут.) [84].

Включение Милдроната в комплексную терапию сопровождалось приростом ТФН при ВЭМ пробе, в частности, пороговая мощность увеличилась на 26 %.

При сравнительной оценке влияния терапии Милдронатом на интегральный показатель, характеризующий степень выраженности ЭД – коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига К у больных стенокардией при проведении манжеточной пробы (рисунок 1), установлено, что значение К достоверно увеличивалось, а прирост диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе увеличивался с $7,7 \pm 0,5$ % до лечения до $9,4 \pm 0,3$ % ко 2 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 ЭД (исходная степень дилатации плечевой артерии при манжеточной пробе $< 3,0$) препарат не оказывал выраженного влияния на коэффициент ЭД и прирост диаметра артерии. Препарат

сравнения триметазидин (70 мг/сут.) не оказывал ощутимого влияния на параметры ЭД при любых ее степенях.

При оценке динамики параметров ЭД 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 сочеталось со снижением уровня липо-пероксидов в крови, в частности, концентрация диеновых коньюгатов (первичных продуктов перекисного окисления липидов крови) в результате 2-месячной терапии Милдронатом сократилась на 35 %.

Особый интерес представляют результаты недавно завершеного, международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования – МИЛСС II (МИЛдронат и Стабильная Стенокардия) [85], 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 (КЖ) пациента. Целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности терапии Милдронатом (1000 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией в отношении симптомов ИБС при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Исследование МИЛСС II проводилось в соответствии с правилами “Качественной клинической практики” (ICH/GCP) и требованиями нормативных актов Европейского союза о I-IV фазах клинических исследований, в 37 исследовательских центрах четырех стран – Латвии, Литве, России и Украине. В исследовании участвовали 278 пациентов обоего пола с хронической ИБС (стабильной стенокардией) II-III ФК по классификации Канадского общества кардиологов. Период исследования составил 13 мес.: 4 нед. подготовительного периода и 12 мес. рандомизированной терапии – двойной слепой метод лечения. Основным объективным методом изучения ТФН была выбрана велоэргометрия (ВЭМ).

Все пациенты получали стандартное антиангинальное лечение: β -АБ, ацетилсалициловую кислоту, статины, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина – АРА). Через 12 мес. терапии среднее изменение общего времени нагрузки и максимально достижимой нагрузки по сравнению с исходным состоянием составило $55,05 \pm 88,01$ секунды и $7,78 \pm 13,90$ W в гр. пациентов, принимавших Милдронат, и $0,79 \pm 68,21$ сек и $0,10 \pm 12,40$ W в гр. получавших плацебо – различия между гр. были значимыми для обоих показателей ($p<0,001$).

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

При длительном применении в течение 12 мес. 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 применением Милдроната повышает ТФН, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает КЖ пациентов.

Способность Милдроната повышать эффективность антиишемической терапии и улучшать КЖ у больных хронической ИБС подтверждено целым рядом исследований [86].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании больных с некоронарной локализацией атеросклероза исследовались 62 больных с периферической болезнью артерий, имеющих признаки перемежающейся хромоты [87], которые в течение 6 мес. принимали Милдронат (1000 мг/сут.) и лизиноприл, установлено, что Милдронат увеличивал абсолютное и начальное расстояние до появления признаков перемежающейся хромоты, улучшал функциональное состояние скелетной мускулатуры, прежде всего нижних конечностей.

Клинической реализацией перспектив использования цитопротекторов у больных АГ явилось открытое, рандомизированное исследование, посвященное оценке сравнительной эффективности Милдроната (750 мг/сут) либо триметазидина (70 мг/сут) при АГ, оптимизации процессов деремоделирования органов-мишеней и повышению антигипертензивной активности ИАПФ [88]. Шестимесячная комплексная терапия Милдронатом приводила к более выраженному уменьшению ТКИМ (на 16,2 %) в отличие от триметазидина (на 9,7 %) и монотерапии эналаприлом (9,5 %), ускоряло деремоделирование левого желудочка (ЛЖ): индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) к 6-му мес. лечения Милдронатом снизился на 16,8 %, а в группах сравнения снижение составило, 10,4 % и 10,6 %, соответственно, улучшала диастолическую функцию ЛЖ за счет повышения максимальной скорости пика (Е) раннего трансмитрального потока и сокращала время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР) в отличие от групп сравнения.

Применение Милдроната в большем числе случаев способствовало нормализации суточного профиля (СП) АД, ускоряло достижение целевого уровня АД, в большей степени снижало индекс времени и индекс площади для САД и ДАД, что сочеталось с увеличением степени эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении манжеточной пробы и более ранним и выраженным снижением концентрации липопероксидов в крови при использовании Милдроната.

В последние годы опубликованы работы, свидетельствующие об эффективности цитопротекторов при лечении АГ. Интерес к такого рода исследованиям и перспективность применения цитопротекторов у таких больных обусловлены многочисленностью органов-мишеней при АГ (миокард, эндотелий сосудистого русла), ведущую роль в поражении которых играет нарушение энергетического внутриклеточного обмена и активация свободнорадикальных процессов, инициирующих эндотелиальную дисфункцию (ЭД), ангиопатию, склеротическое поражение артериального русла, ремоделированию ЛЖ с формированием систоло-диастолической дисфункции сердца и развитием ХСН. Учитывая способность цитопротекторов позитивно воздействовать на развитие ключевых

патологических механизмов формирования поражения органов мишеней (ПОМ), применение цитопротекторов при АГ представляется актуальным.

Особое значение цитопротекторы, в частности Милдронат, приобретают в первичной профилактике ССЗ у женщин в климактерическом периоде и менопаузе. Развивающийся в этой ситуации дефицит эстрогенов снижает секрецию эндотелиального NO, инициируя вазоспастические реакции, атерогенез, а также стимулирует свободнорадикальные процессы за счет избыточного окисления СЖК при гипоестрогенных дислипидемиях (ДЛП) и висцеральном ожирении (ОЖ). Формирующаяся на этом фоне гипергликемия также усугубляет атерогенные процессы. В этой связи Милдронат, с учетом его фармакодинамики, рассматривается как эффективное средство первичной и вторичной профилактики ЭД, АГ и атеросклероза у женщин в предменопаузальный и менопаузальный периоды [89].

Улучшение энергообмена в миокарде на фоне приема Милдроната при хронических формах ИБС сочетается с улучшением систоло-диастолической функции ЛЖ. В отдельных работах [84] было отмечено некоторое увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ и уменьшение давления в легочной артерии под влиянием Милдроната при стабильной стенокардии. Применение Милдроната 1000 мг/сут в течение 6 нед. у больных ХСН ишемического генеза, в сочетании с традиционной терапией приводило к более выраженному по сравнению с контрольной группой, получавшей только базовую терапию ХСН, увеличению физической толерантности – величина пройденного пути при тесте с 6-минутной ходьбой (т6мх) увеличилась на 79 %, в группе сравнения – лишь на 55 %, увеличению ФВ и ударного объема – на 10 %, в отличие от 5 % в группе сравнения.

Особое значение кардиопротекторы приобретают при коронарной ангиопластике, т.к. проведение чрескожных 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 [90, 91].

Согласно современным взглядам, ишемические и реперфузионные изменения миокарда, в т.ч. при проведении коронарной реваскуляризации, развиваются в результате нарушения метаболизма кардиомиоцитов (КМЦ) [92]. Переход нормального метаболизма на анаэробный путь в условиях ишемии, накопление избытка СЖК при восстановлении коронарного кровотока способствуют ряду патохимических и патофизиологических изменений, ведущих к нарушению сократимости миокарда, изменению биоэлектрической активности КМЦ и развитию опасных нарушений ритма сердца [93].

Включение в состав традиционной лекарственной терапии Милдроната (750 мг/сут) у 149 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК (в 71 случае выполнено ЧКВ, в 78 случаях – КШ в условиях искусственного кровообращения) за 10-15 сут до предполагаемой реваскуляризации, приводило к 3 сут после реваскуляризации к снижению индекса нарушения локальной сегментарной сократимости ЛЖ (ИНЛС) на 15 %, 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 после ангиопластики увеличить ФВ ЛЖ на 12 %, в группе сравнения в первые дни после операции изменений не зарегистрировано.

Результаты приведенной работы свидетельствуют о способности Милдроната уменьшать степень гибернации миокарда при хронической ишемии, что подтверждается повышением показателей общей и локальной сократимости ЛЖ и ускорением восстановления указанных параметров. Вместе с тем, авторами был описан эффект появления у отдельных больных новых зон гипокинезии после эффективной ангиопластики, что обусловлено активацией свободнорадикальных процессов в зоне реперфузии [80]. Однако в группе больных, получавших Милдронат при КШ, такие случаи были выявлены лишь у 10 % пациентов, а в группе сравнения – у 45 % больных.

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 суток после КШ, что подтверждает развитие постреперфузионного окислительного стресса (ОС) [94].

Сахарный диабет (СД), является одним из ведущих ФР прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежит внутриклеточные нарушения метаболизма, существенно утяжеляет течение ИБС, способствует усилению ЭД, ускорению развития атеросклероза коронарных и магистральных артерий, усугублению гипоксии в миокарде, активации свободнорадикального окисления, утяжелению ОС на фоне угнетения ферментативных систем антиоксидантной защиты. В значительной мере нарушения углеводного обмена отражаются на течении ХСН [82, 95, 96]. В этой связи, применение цитопротекторов у больных ССЗ и СД представляется оправданным.

Итоги рандомизированного исследования [97] эффективности Милдроната (1г/сут в течение 3-х мес.) в составе комплексной терапии, включавшей и сахароснижающие средства, у 100 пациентов с ИБС ХСН II-III ФК по классификации ОССН 2002 и СД типа 2 (СД-2) в стадии компенсации либо субкомпенсации углеводного обмена показали, что КЖ по результатам Миннесотского опросника и ТФН по результатам т6мх у пациентов, которым дополнительно назначался Милдронат увеличилась, соответственно, на 20 % и 26,5 %, а в группе сравнения – на 10 % и 18,0 % ($p < 0,05$). Отмечено снижение под влиянием Милдроната содержания гликированного гемоглобина и улучшение липидного профиля, что выражалось в снижении в крови уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности на 26,9 % и 27,1 %, соответственно. Улучшение КЖ происходило в основном за счет уменьшения симптомов ХСН и ограничений в повседневной жизни, хотя изменения уровня АД и ЧСС не отмечено.

В исследовании установлено, что прием Милдроната сопровождался незначительным повышением активности ключевых антиокислительных ферментов (АОФ) в эритроцитах: каталазы на 18 %, СОД – на 12 %, в группе сравнения изменений активности указанных ферментов не обнаружено. Динамика активности АОФ сопровождалась

снижением в крови уровня продуктов перекисного окисления: в основной группе концентрация ДК сократилась на 41 %, в группе сравнения – лишь на 20 %.

Оценка влияния Милдроната на клиническое течение ХСН ишемического генеза у больных СД-2 с автономной кардиальной нейропатии (АКН) показала [98], что на фоне базисной терапии у больных ХСН и СД-2 с АКН Милдронат через 16 нед наблюдения уменьшал нарушения вариабельности сердечного ритма, что выразилось в увеличении стандартного отклонения интервала RR в течение 24 ч (SDNN) на 46 % (с 28,3 мс до 41,2 мс) и уменьшение индекса сглаживания (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 значении HF в обеих группах изменилось равнозначно – выросло на 30 %. Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему при лечении Милдронатом. Милдронат улучшал адаптивные способности симпато-парасимпатических регуляторных систем к различным нагрузкам (ортостатический тест, проба Вальсальва и др.).

Учитывая, что наличие клинически манифестирующей АКН 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 было подтверждена способность Милдроната при автономной кардиальной нейропатии с ХСН на фоне СД-2 увеличивать глобальную сократимость миокарда и уменьшать выраженность диастолической дисфункции ЛЖ, что подтверждалось снижением степени тяжести СН и улучшением КЖ пациентов. Показана способность препарата уменьшать инсулинорезистентность и проявления ОС [99].

В ряде работ [86, 100] показана способность Милдроната на фоне традиционной антиангинальной терапии, включающей β -АБ, 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.

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об универсальной способности Милдроната оказывать оптимизирующее влияние на энергетический обмен, уменьшая потребность ткани в кислороде, не зависимо от ее вида и локализации, что определяет показания и возможности использования Милдроната при ССЗ, сопровождающихся явлениями ишемии и гипоксии, активацией свободнорадикальных процессов, и позволяет в широко внедрять препарат в терапевтическую практику.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1(3):4-8.
2. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(6) ч. 1: 15-24.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; 4: 45-50.
4. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска у мужчин в городах различных регионов. Кардиология 2001; 4: 39-42.
5. Затейщиков 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): 14-7.
6. Primatesta P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998. Hypertension 2001; 38:827-32.
7. 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): 2560-72.
8. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 1997; 5: 551-8.
9. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам обследования национальной представительной выборки). Автореф дис докт мед наук 1999.
10. 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 Phatol Pharmacol 1999; 64: 157-60.
11. Тимофеева Т.Н., Константинов В.В., Иванов В.М. и др. Результаты мониторинга артериальной гипертензии среди населения России с 2003-04 по 2005-07 гг. Профил забол укреп здор 2008; 6 Прил. 1: 75.
12. Постановление Правительства РФ от 17 июля 2001 г. N 540 "О федеральной целевой программе "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации". Собрание законодательства Российской Федерации 2001; 31: 3280.
13. Бауэр В. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения болезней, вызванных окислительным стрессом. Словакофармареву 1997; VII, 2: 38-44.
14. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. Изд-во СО РАМН; Новосибирск 1994; 58-77.
15. Светликова И.В. Противоишемическая активность некоторых производных 3-оксипиридина и оксиникотиновой кислоты. Автореф дис канд мед наук. Купавна 1994.
16. Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю., Тулева С.А. и др. Влияние цитохрома С на миокард во время реперфузии. Патол физиология и эксперим тер 1999; 4: 25-9.
17. Чирчия С., Фрагассо Г., Дабровски П. и др. Влияние триметазидина на дисфункцию левого желудочка при ишемии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Am J Cardiol 1998; 82: 137-9.
18. Костин В.И., Трубникова О.А., Абалмасов В.Г., Карпов Р.С. Влияние триметазидина на коронарный резерв, сократительную функцию миокарда и качество жизни у больных с кардиологическим синдромом Х. Клинич фармак тер 2001; 10(4): 78-80.
19. Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Триметазидин – новое направление в цитопротекции миокарда. Клинич геронтол 1998; 1: 65-75.
20. 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: 342-7.
21. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. Клинич геронт 1996; 1: 3-7.
22. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната. Эксперим и клинич фармакотер. Зинатне; Рига 1991; 19: 23-9.
23. Diaz M, Frei B, Vita J, Keaney J. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 1997; 337: 408-16.
24. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev 1982; 62: 347-504.
25. Калвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. ПАО "Grindex"; Рига 2001.
26. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. и др. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. М.: Медицина 1994.
27. Биленко М.В. Ишемическое и реперфузионное повреждение органов (Молекулярные механизмы и пути предупреждения и лечения). М.: Медицина 1989.
28. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атерогенеза. Кардиология 2002; 4: 58-67.
29. Denisov ET, Denisova TG. Handbook of Antioxidants. CRC Press, New York 2002.
30. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер 1999; 291-360.
31. 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: 510-8.
32. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. Мед новости 2008; 11: 7-13.
33. Козина А.А., Васюк Ю.А., Ющук Е.Н. и др. Ремоделирование и диастолическая функция левого желудочка в зависимости от вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и ИБС. Артер гиперт 2003; 9(4): 124-7.
34. Azurna H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. Brit J Pharmacol 1986; 88: 411-5.
35. McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. Circulation 1986; 74: 693-702.
36. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications. Circulation 1990; 81: 1161-72.
37. Виноградов А.В., Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В. Результаты применения милдроната в остром периоде инфаркта миокарда. Эксперим и клинич фармакотер 1991; 19: 135-9.
38. 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 фармакотер 1991; 19: 113-7.
39. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидин в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. Тер архив 1996; 4: 20-8.
40. 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.
41. Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. Eur J Clin Pharmacol 1987; 33: 205-7.
42. 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: 116-22.

43. Kirimoto T, Nobori N, Asaka Y, et al. Beneficial effect of MET-88, a γ -butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1996; 331(2):163-78.
44. Nakano M, Kirimoto I, Asaka A, et al. Beneficial effects of MET-88 on left ventricular dysfunction and hypertrophy with volume overload in rats. *Fundam. Clin Pharmacol* 1999; 13(5): 521-6.
45. 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: 853-60.
46. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии. *Болезн серц сос* 2006; 3: 2-9.
47. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. М.: Ньюдиамед 2006.
48. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертонии. *Артер гипертенз* 2002; 2: 45-9.
49. Cowley A W Jr. The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. *Am J Med* 1980; 68(6): 906-16.
50. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16(1): 89-101.
51. 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: 921-30.
52. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни. *Артер гипертенз* 2003; 9(6): 202-5.
53. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1996; 14(5): 83-93.
54. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? *РМЖ* 2001; 9(2): 88-90.
55. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности. *РМЖ* 2002; 10(1):11-5.
56. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Бувальцев В.И. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертония: механизмы и пути коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2003; 2(4): 26-30.
57. Busse R, Luckhoff A, Bassenge E. Endothelium-derived relaxing factor inhibits platelet activation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1987; 336: 562-6.
58. Cannon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998; 44: 1809-19.
59. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF-dependent protein phosphorylation. *Nature* 1983; 306: 174-6.
60. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал* 2009; 6 (80): 34-8.
61. Сисакян А.С. Влияние антигипертензивной терапии эпросартаном на сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертонией. *Мед Вестник Эребуни* 2007; 1(29): 85-91.
62. 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. *РМЖ* 2009; 17(8): 548-51.
63. Bluth EI, Stavros AT, Marich HW. Carotid duplex sonography: a multicenter recommendation for standardized imaging and Doppler criteria. *J Radiographics* 1988; 8: 487-506.
64. 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: 1432-7.
65. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антиоксиданты. *Кардиология* 1998; 6:4-19.
66. 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: 267-70.
67. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А. и др. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. *Кардиология и сердечно-сосуд хирург* 2009; 1: 4-9.
68. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 2006; 113: 1708-14.
69. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *JACC* 1998; 31: 1352-6.
70. Mak S, Newton GE. The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts. *Chest* 2001; 120: 2035-46.
71. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда. *Эксперим клин фармако-тер* 1991; 19: 153-8.
72. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдроната в комплексной терапии алкогольной зависимости. *Україн вісн психоневрол* 2006; 14, вип.2: 99-103.
73. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. *Российский кардиологический журнал* 2009; 1: 49-56.
74. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: учебное пособие. М.: МЗ России 2003.
75. 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: 131-4.
76. Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования. *Мед новости* 2007; 6: 80-4.
77. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужиль О.В. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией. *Медиц неотлож сост* 2007; 1(8): 73-8.
78. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью. *Эксперимент клин фармако-тер* 1991; 19: 159-63.
79. 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.
80. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. Cytoprotector mildronate in correcting myocardial dysfunction among stable angina patients after coronary revascularization. *Russ J Cardiol* 2009; 2 (76):54-8. Russian (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): 54-8.
81. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека* 2005; 13: 99-104.
82. 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: 90-7.
83. Тюриков П.Ю. Оценка клинико-метаболической эффективности милдроната у больных стабильной стенокардией напряжения. *Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова* 2004; 3: 57-9.
84. 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.
85. Эффективность Милдроната® при лечении стабильной стенокардии в комбинации со стандартной терапией. *Фармакотерапия* 2010; 5(141):62-5.

86. Drapkina O.M., Kozlova E.I. New methods of anti-ischemic therapy optimization. Russ J Cardiol 2010; 1 (81):82-4. Russian (Драпкина О.М., Козлова Е.И. Новые способы оптимизации противоишемической терапии. Российский кардиологический журнал 2010; 1 (81):82-4).
87. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом. Российский кардиологический журнал 2011; 1 (87): 49-55.
88. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал 2010;4 (84):83-92.
89. Tolstov S.N., Salov I.A., Mychka V.B. et al. Main therapeutic principles in premenopausal women. Russ J Cardiol 2011; 6 (92):98-104. Russian (Толстов С.Н., Салов И.А., Мычка В.Б. и др. Основные принципы ведения женщин в пременопаузе. Российский кардиологический журнал 2011; 6 (92):98-104).
90. Ferreira R., Burgos M., Llesuy S. et al. Reduction of reperfusion injury with mannitol cardioplegia. Ann.Thorac.Surg. 1989; 48:77-84.
91. Medical and Cellular Implications of Stunning, Hibernation, and Preconditioning. Circulation 1998; 97:1848-67.
92. Taegtmeyer H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy // Am.J.Cardiol. 1998; 82:54k – 60k.
93. Lopaschuk GD et al. Optimization of a metabolism of a cardiac muscle – new approaches to treatment of an ischemic heart trouble. Medikografija 1999; 21, 2: 21 – 8. Russian (Лопашук Г.Д. и др. Оптимизация метаболизма сердечной мышцы – новые подходы к лечению ишемической болезни сердца. Медикография 1999; 21, 2: 21-8).
94. Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Lusov V.A. Antioxidant effect of mildronate in patients after coronary revascularization. Russ J Cardiol 2009; 1 (75):31-7. Russian (Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. Российский кардиологический журнал 2009; 1 (75):31-7).
95. Balabolkin M.I. Diabetologija. M.: "Medicina" 2000. Russian (Балаболкин М.И. Диабетология. М.: "Медицина" 2000).
96. Dedov I.I. Diabetes as risk factor cardiovascular diseases. Serdechnaja nedostatochnost' 2003; 1:12-5. Russian (Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность 2003; 1:12-5).
97. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with Type 2 diabetes mellitus. Russ J Cardiol 2010; 2 (82):45-51. Russian (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).
98. Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. Mildronate therapy in patients with chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and autonomous cardiac neuropathy. Russ J Cardiol 2009; 3 (77):69-75. Russian (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).
99. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shalaeva S.S., Fabritskaya S.V. New potential of pharmaceutical correction of cardiac autonomic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. Russ J Cardiol 2011; 5 (91):40-6. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С., Фабрицкая С.В. Новые возможности медикаментозной коррекции автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал 2011; 5 (91): 40-6).
100. Nikolenko T.A., Mihin V.P., Savel'eva V.V. Comparative antiarrhythmic activity of mexicor and mildronate in patients with IHD Sbornik trudov 74-j nauchnoj konferencii KGMU i ses. Centr.-Chernozem. nauch. centra RAMN i otdelenija RAEN. Kursk, 2009; 2: 73-5. Russian (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: 73-5).