

УДК 614.253.2-055-06-085:615.272

Т.А. ХОМАЗЮК, д. мед. н., професор

/ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины/

Актуальные вопросы метаболической терапии в общей врачебной практике

Резюме

Актуальні питання метаболічної терапії у загальній лікарській практиці

Т.А. Хомазюк

Досить складним завданням для лікаря практика на сьогоднішній день є аргументація доцільності застосування та раціональний вибір препаратів метаболічної цитопротекції для оптимізації терапевтичного ефекту. У статті, ґрунтуючись на даних доказової медицини, доведено раціональність застосування засобів метаболічної цитопротекції в комплексних програмах терапії та реабілітації хворих при різноманітній патології (зокрема ішемічній хворобі серця, хронічній серцевій недостатності, артеріальній гіпертензії, захворюваннях міокарда запального і неzapального генезу, антиаритмічній терапії, дисциркуляторній енцефалопатії, цукровому діабеті тощо). На основі аналізу патогенетичних механізмів та експериментальних даних доведено можливість комплексної цитопротекції – оптимізація енергозабезпечення клітин у поєднанні з фармакологічним захистом мітохондрій, антиоксидантний та антиатерогенний ефект метаболітотропних препаратів, зокрема мeldonium. Таким чином, включення до складу комбінованої терапії метаболічних цитопротекторів з метою підвищення ефективності лікувальних програм є обґрунтованим і раціональним та сприяє покращенню якості життя пацієнтів.

Ключові слова: метаболічна цитопротекція, комплексна терапія, енергозабезпечення клітин, антиоксидантна дія

Summary

Actual Issues of Metabolic Therapy in General Medical Practice

T.A. Homazyuk

Finding rational arguments for advisability and right choice of metabolic cytoprotective drugs designed to optimize the therapeutic effect is a challenge for medical practitioners nowadays. Based on the evidence data, the author provides justification for the use of metabolic cytoprotection in comprehensive programs of treatment and rehabilitation of patients with different pathologies (including ischemic heart disease, congestive heart failure, hypertension, myocardial diseases of inflammatory and non-inflammatory genesis, arrhythmia, dyscirculatory encephalopathy, diabetes, etc.). Based on the analysis of pathogenetic mechanisms and experimental data, the author proved the reasonability of complex cytoprotection, which means the optimization of energy supply to cells in combination with pharmacological protection of mitochondria, as well as antioxidative and antiatherogenic effects of metabolic drugs, in particular, meldonium. Thus, the inclusion of metabolic cytoprotective drugs in combined therapy aimed to increase the efficiency of treatment should be considered as reasonable, rational, and targeted to improve the quality of life of patients.

Key words: metabolic cytoprotection, combined therapy, energy supply to cells, antioxidative effect

Крупнейший советский биохимик В.А. Энгельгарт писал, что жизнь – это единство трех потоков – материи, энергии и информации. Действительно, возникновение и развитие живых систем стало возможным благодаря тому, что на самых ранних этапах эволюции возникли процессы их энергообеспечения. Общеизвестным в процессах жизнеобеспечения живого организма является научно обоснованное утверждение: без достаточного обеспечения энергией не может быть достигнуто полноценное функционирование клетки. В 1854 году была опубликована работа немецкого патологоанатома Р. Вирхова «Целлюлярная патология», в которой впервые было высказано еще одно научное обоснованное утверждение: основой всех болезней организма являются изменения структуры и функции клеток.

Откуда клетка получает необходимую ей энергию? Согласно научным теориям химическая энергия питательных веществ (угле-

водов, жиров, белков) превращается в энергию макроэргических связей аденозинтрифосфата (АТФ). Эти процессы осуществляются в митохондриях клеток преимущественно в цикле трикарбонных кислот (цикл Кребса), при окислительном фосфорилировании. Запасенная в АТФ энергия легко освобождается при разрыве макроэргических связей, в результате обеспечиваются энерготраты функционирования организма в целом. Между тем, имеется достаточно оснований сомневаться в благополучии энергообеспечения органов, тканей, клеток. Можно даже прямо утверждать, что человек в этом отношении – весьма не совершенен. Об этом свидетельствует, например, усталость, которую ежедневно испытывают многие.

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и терапии наиболее часто встречающихся заболеваний, оптимизация подходов к лечению остается одной из наиболее актуальных проб-

лем современной медицины. В связи с этим продолжается поиск способов повышения эффективности лечения, и одним из его направлений является влияние на метаболические процессы в клетке [34]. Трудно рассчитывать на успех лекарственных средств или немедикаментозных методов в программах реабилитации пациентов, если они разрабатываются без учета состояния энергетики клеток.

Метаболические цитопротекторы: «за» и «против»

Именно фундаментальные исследования в области биологии, биохимии, общей патологии стали основой для появления в середине XX века научного направления метаболической терапии в клинической практике. На протяжении десятилетий эволюции медицинской науки и международной врачебной практики это направление подвергалось «жарким» дискуссиям «за» и «против», с уничижающей критикой практикующих врачей, использовавших препараты метаболического действия в своей ежедневной практике. Ряд статей на тему «псевдоэффективности» метаболической терапии – «Мифы и реальность...», «Декоративная терапия?!» и т.д. – появился в связи с отсутствием убедительных данных доказательной медицины в отношении эффективности представителей данного класса лекарственных препаратов. Целесообразность и эффективность метаболической терапии остаются и сегодня предметом дискуссий [57]. Из существующих терминов, характеризующих данное направление фармакотерапии (метаболическая, метаболитотропная терапия), метаболическая коррекция с целью цитопroteкции является наиболее аргументированной с патофизиологической и патохимической точек зрения.

Сегодня в международных рекомендациях АНА, ECS, УКА, ВНОК (2009, 2011, 2012) имеются указания на доказательную базу целесообразности включения метаболических цитопротекторов только в программы лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – и только триметазидина и ранолазина (в Украине не зарегистрирован). Наряду с этим многочисленные экспериментальные и открытые проспективные клинические исследования последних десятилетий дают основание обсуждать вопросы дополнительного включения препаратов с фармакологическим эффектом метаболической цитопroteкции в реабилитационные программы лечения и других групп больных, особенно с коморбидной патологией, у которых проблемой №1 является политерапия. Значимость этого аспекта во врачебной практике возрастает параллельно возрасту пациентов и числу их заболеваний [12]. Именно эта проблема породила размышления на тему «Есть ли таблетка от всего?» (А.Л. Верткин, 2011). И среди различных подходов к ответу на этот вопрос весомым аргументом является теория общей патологии строения и функционирования клеток и клеточных мембран. Внимание к данным вопросам врачебной практики основывается также на неумолимых результатах реального клинического опыта – с учетом как небезупречности, так и некоторых ограничений международных трайлов, проводимых ведущими фармацевтическими компаниями. В этом аспекте интерес представляют высказывания

метров клинической медицины, в частности вице-президента Европейской ассоциации химиотерапевтов Дж. Вильямса (1999): «...Совершенных клинических исследований или совершенных рекомендаций [по лечению] не существует...». Интерес представляют рассуждения одного из ведущих кардиологов Европы – профессора Марка Пфедфера, представленные на Международном европейском конгрессе кардиологов в Стокгольме (2010): «Эмпирические наблюдения показали, что использование парашюта существенно снижает риск смертельного травмирования при падении с большой высоты. Однако для внесения этого подхода в официальные международные рекомендации необходимы плацебо-контролируемые исследования...».

В связи с этим разумное отношение к метаболической цитопroteкции в комплексных программах лечения многих заболеваний обретает ряд весомых аргументов «за» в сравнении с деструктивной позицией «против» при отсутствии убедительных данных доказательной медицины.

Однако непростой задачей для практикующего врача сегодня является аргументация целесообразности и разумный выбор метаболической цитопroteкции для оптимизации терапевтических эффектов [13, 32].

Метаболическая коррекция (метаболитотропная терапия; И.А. Мазур и соавт., 2007) подразумевает в настоящее время следующие возможные направления фармакологического воздействия:

- заместительная терапия (введение биосубстрата при его дефиците);
- регуляция метаболизма (стимуляция, торможение);
- применение метаболита для избирательной доставки активного компонента препарата (кондукторная функция), модифицирования фармакокинетики или снижения токсичности.

Таблица. Лекарственные препараты, влияющие на энергетические процессы в клетке (метаболические цитопротекторы)

Препарат	Международные трайлы
ГИК*	DIGAMI, ECLA
Витамин E*	ATBC, CHAOS, SPACE, GISSI-Prevenzione, HOPE
Витамины C, E, бета-каротин*	WACS
Карнитин*	CEDIM
Рибоксин	
Коэнзим Q10	
Ранолазин**	MARISA, CARISA, MERLIN-TIMI 36; не зарегистрирован в Украине
Триметазидин**	TRIMPOL-I и TRIMPOL-II, TRIMEP, TEMS, EMIP-FR, ATP-survey
Мельдоний**	МІЛССІ, МІЛССІІ, МІ&СІ
Тиотриазолин	
Сукцинобукол**	ARISE; не зарегистрирован в Украине
Оксиметилэтилпиридина сукцинат	

Примечания: * – препараты, эффективность которых изучена в международных многоцентровых исследованиях; ** – препараты, эффективность которых доказана в международных многоцентровых исследованиях.

Принципиальные возможности оптимизации энергопродукции клетки:

- повышение снабжения миокарда глюкозой (ГИК);
- стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин и др.);
- уменьшение потребления свободных жирных кислот – СЖК (никотиновая кислота, этомоксир, мельдоний);
- уменьшение окисления СЖК (триметазидин, ранолозин);
- увеличение ресинтеза АТФ (оксиметилэтилпиридина сукцинат, реамберин, цитохром С и др.);
- улучшение транспорта энергии (фосфокреатин).

В таблице представлены основные метаболические цитопротекторы.

Механизмы нарушения энергетического метаболизма клетки

Как известно, одним из ведущих компонентов повреждающего воздействия на клетку при гипоксии считается повышение транспорта жирных кислот через клеточные мембраны, повышение содержания свободного карнитина и активация карнитин-зависимого окисления жирных кислот [23]. Результатом этого является активация свободнорадикального окисления, приводящего к повреждению, прежде всего, мембран митохондрий, их деструкции и дегенерации. Поэтому важная цель фармакологического воздействия – ограничение процессов окисления жирных кислот и перевод энергообеспечения клеток на окисление глюкозы, так как данный процесс требует меньшего количества кислорода и может рассматриваться как максимально физиологический в состоянии гипоксии [9, 23, 47, 48].

Относительно новым для Украины направлением коррекции системных метаболических нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидных состояниях может стать использование парциальных ингибиторов окисления жирных кислот (p-FOX inhibitors), которые наиболее физиологично подавляют окисление жирных кислот.

p-FOX ингибиторы «partial fatty acid oxidation inhibitors» – парциальные ингибиторы окисления жирных кислот. По признанию FDA (США) это единственный новый класс антиангинальных лекарственных средств, созданный за последние 25 лет. Представителями этого класса корректоров энергетического метаболизма в клетке сегодня являются ранолозин, триметазидин и мельдоний. Особый интерес к последнему определяется многогранностью фармакологического воздействия и многоцелевыми клиническими эффектами.

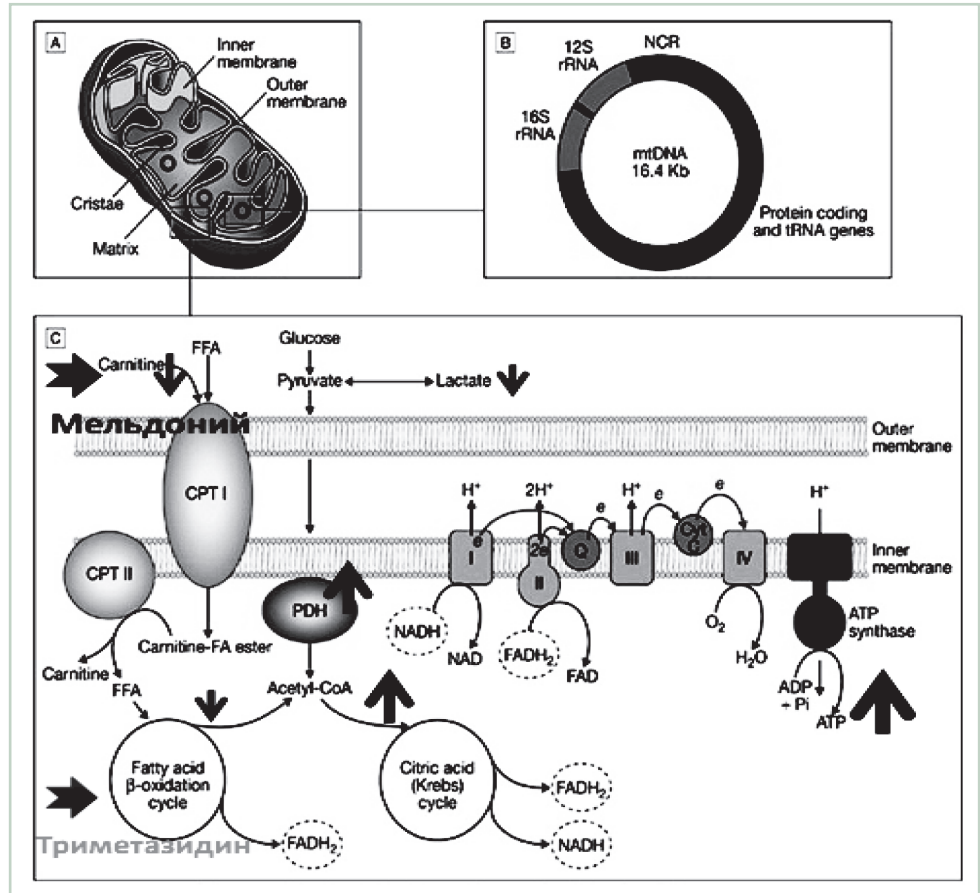


Рисунок. Энергетика клетки. Точки приложения действия и метаболические эффекты p-FOX ингибиторов свободных жирных кислот

Мельдоний – 3-(2,2,2-триметил-гидразиния пропионат) – синтетический структурный аналог γ -бутиробетаина, который представляет собой физиологически активное вещество – предшественник карнитина в цепи метаболизма жирных кислот [21, 24, 33]. Этот факт дает основание сделать вывод, что мельдоний не является препаратом-ксенобиотиком, т.е. чужеродным для организма химическим соединением, его эффекты определяются физиологическими потребностями клетки. В условиях ишемии и гипоксии он ингибирует γ -бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А (при этом не изменяется транспорт короткоцепочечных жирных кислот, необходимых для поддержания физиологического уровня тканевого дыхания) (рисунок). Наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы мельдоний подавляет синтез карнитина и способствует накоплению γ -бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз [46]. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия мельдония, чем собственно торможение β -окисления, поскольку γ -бутиробетаин имеет структурное сходство с ацетилхолином. Повышение концентрации γ -бутиробетаина в плазме крови влечет

за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез NO сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, снижает выраженность окислительного стресса и окисление липидов, уменьшает тем самым проявления эндотелиальной дисфункции [47, 48].

Мельдоний на многочисленных экспериментальных моделях показал свою способность эффективной коррекции метаболических нарушений [4, 6, 7, 15, 30, 42–44], в частности:

- защищает мембраны кардиомиоцитов;
- сохраняет энергетический потенциал ишемизированного миокарда;
- улучшает дыхательную функцию митохондрий;
- улучшает систолическую и диастолическую функцию миокарда;
- индуцирует синтез NO и устраняет спазм кровеносных сосудов;
- задерживает развитие нарушений ритма сердца;
- стимулирует секрецию инсулина и окисление глюкозы.

Антиишемический эффект

Мельдоний является средством с уникальным комплексным механизмом действия на метаболические процессы в клетках, в первую очередь нарушающиеся в рамках ишемического каскада [2, 3, 5, 40]:

- окисление жирных кислот;
- биосинтез карнитина;
- активность свободнорадикальных процессов;
- регуляция сосудистого тонуса.

В действии мельдония можно выделить два принципиально важных компонента:

- блокада накопления карнитина в клетке;
- активация ферментов – пируватдегидрогеназы, стимулирующей гликолиз, и гексокиназы, что позволяет обеспечить вовлечение наряду с глюкозой других гексоз в цикл Кребса как важный источник энергетического обеспечения клеток в условиях ишемии.

Именно гексокиназа в значительной степени определяет скорость процесса гликолиза, а значит активация и экспрессия данного фермента обеспечивают интенсификацию утилизации глюкозы для синтеза АТФ. Наиболее полно гексокиназный механизм действия мельдония проявляется в условиях сниженного содержания карнитина в клетках, т.е. оба указанных компонента его действия тесно взаимосвязаны и взаимодополняют друг друга. В результате этого взаимодействия достигается снижение концентрации лактата в тканях (т.е. уменьшение явлений лактацидоза – одного из ведущих проявлений ишемического каскада) и соотношения ацетил-КоА/КоА, а также повышение концентрации АТФ.

В результате реализации описанных эффектов происходит переключение энергетического метаболизма клеток на гликолитический путь, намного более экономный и эффективный в условиях гипоксии, что способствует существенному повышению адаптационно-компенсаторного потенциала клеток (кардиомиоцитов при ишемии миокарда, нейронов и центральной нерв-

ной системы в целом при ишемическом повреждении мозга и др.). В конечном итоге, именно данный механизм, направленный на активацию процессов гликолиза, является с патофизиологической точки зрения ведущим компонентом цитопротекторного действия мельдония.

Таким образом, с помощью мельдония возможно осуществление комплексной цитопротекции – оптимизации энергообеспечения клеток в сочетании с фармакологической защитой митохондрий. Последнее является уникальным свойством, которое не присуще многим другим метаболическим препаратам [20, 40].

Антиоксидантный эффект

Важнейшей стороной действия мельдония, выгодно дополняющей и расширяющей его метаболические эффекты, является антиоксидантное действие [1, 16, 37]. Следует подчеркнуть, что спектр антиоксидантных эффектов мельдония существенно отличается от действия других подобных средств и включает:

- активацию естественной антиоксидантной системы организма (ферменты – супероксиддисмутаза, каталаза);
- ингибирование свободнорадикального окисления липидов за счет снижения карнитин-зависимого окисления жирных кислот;
- стимулирование образования оксида азота (NO) путем увеличения концентрации γ -бутиробетаина и повышения его биодоступности за счет уменьшения интенсивности свободнорадикальной инактивации [39]. Соответственно, приводящее к нормализации сосудистого тонуса (сосудорасширяющее действие мельдония) и снижению агрегации тромбоцитов.

Однако нельзя исключить и другой механизм повышения биодоступности NO на фоне применения мельдония, а именно – этот уникальный препарат действует и как блокатор, и как «ловушка» свободных радикалов, что обеспечивает максимальную полноту реализации его антиоксидантного действия [23, 26].

Вазотропные и реологические эффекты

Благодаря своему активирующему воздействию на ацетилхолиновые рецепторы мельдоний стимулирует индукцию биосинтеза NO, обладающего мощным вазодилатирующим действием, способствует нормализации функционального состояния эндотелия, снижению проявлений сосудистого спазма и увеличению эндотелий-зависимой (поток-зависимой) вазодилатации. Эти же механизмы имеют значение и в подавлении агрегационной активности тромбоцитов. В результате мельдоний оказывает селективное воздействие именно на ишемизированную зону различных тканей, в том числе миокарда, практически не влияя на интактные участки, что является важнейшей характеристикой препарата с точки зрения препятствования развитию феномена обкрадывания.

Антиатерогенный эффект

Получены данные о влиянии мельдония на окислительные процессы и эндотелиальную функцию при ИБС [20, 31, 37]. Были выяв-

лены благоприятные изменения в виде снижения уровня продуктов ПОЛ (малонowego диальдегида) в липопротеидах низкой плотности (ЛПНП), повышения устойчивости ЛПНП к окислению и повышения в крови уровня метаболитов NO [14]. Такой потенциально антиатерогенный эффект препарата на окислительную модификацию ЛПНП теоретически можно объяснить двумя причинами: способностью мельдония потенцировать ингибирование процесса окисления ненасыщенных жирных кислот в ЛПНП и/или снижать в ЛПНП уровень ненасыщенных жирных кислот – основных субстратов процесса ПОЛ [30, 45]. По данным некоторых исследований на фоне применения мельдония отмечается снижение уровня холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), повышения связывания ЛПНП с рецепторами апопротеина (апо-) В100 [31].

Мельдоний обладает и другими весьма положительными фармакологическими эффектами [17, 19, 23, 28]:

- снижает периферическое сосудистое сопротивление;
- улучшает капиллярное кровообращение и микроциркуляцию;
- тормозит агрегацию тромбоцитов;
- повышает эластичность мембраны эритроцитов, т.е. проявляет сочетанные вазотропные и реологические эффекты, весьма важные в плане воздействия на основные звенья патогенеза сосудистой патологии.

Принципиальные отличия механизма действия мельдония по сравнению с другими корректорами метаболизма, в частности триметазидином

Современные исследования доказали, что триметазидин также тормозит β -окисление жирных кислот в митохондриях. Однако мельдоний и триметазидин воздействуют на различные участки цепи метаболизма жирных кислот [11, 13, 20]. Как известно, триметазидин блокирует последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот, влияя на фермент 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазу. Таким образом, триметазидин тормозит окисление в митохондриях всех жирных кислот – как длинноцепочечных (количество атомов углерода >8), так и короткоцепочечных (количество атомов углерода <8). Однако это не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях, следовательно не может предотвратить накопление в их активированных формах – ацил-КоА и ацилкарнитина, которые отрицательно влияют на клеточные мембраны и транспорт АТФ. Как свидетельствуют результаты ряда исследований [38, 41], несмотря на перспективность

класса парциальных ингибиторов окисления жирных кислот в целом, в частности, данные об эффективности триметазидина при остром инфаркте миокарда, его органопротекторные свойства при сахарном диабете не подтверждены.

Вместе с тем, уникальный механизм действия мельдония обуславливает многообразие его клинических эффектов [8–10, 18, 22, 23, 27, 29, 36]: потенцирование клинической эффективности стандартизированной терапии ИБС, артериальной гипертензии, заболеваний миокарда воспалительного и невоспалительного генеза, ХСН, антиаритмической терапии, дисциркуляторной энцефалопатии, сахарного диабета, повышение работоспособности, снижение выраженности симптомов психического и физического перенапряжения, симптомов зрительных и слуховых расстройств, активацию тканевого и гуморального иммунитета, цитопротективное действие.

Таким образом, клинические эффекты мельдония непосредственно способствуют улучшению качества жизни пациентов [25, 35].

Лекарственное взаимодействие

При совместном применении мельдоний усиливает действие антиангинальных средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов. Мельдоний можно комбинировать с антиангинальными средствами, антикоагулянтами и антиагрегантами, антиаритмическими, диуретическими препаратами, бронхолитиками.

При совместном применении мельдония и нитроглицерина или нифедипина, блокаторов α -адренорецепторов, гипотензивных средств и периферических вазодилаторов возможно развитие умеренной тахикардии, артериальной гипотензии (следует соблюдать осторожность при применении такой комбинации).

Выводы

Данные доказательной медицины по метаболической цитопротекции и научная систематизация клинического опыта их применения победили в дилемме «за» и «против», определив целесообразность ее разумного применения, в частности мельдония, в комплексных программах реабилитации больных в общей врачебной практике при различной патологии.

В трактовке вопросов целесообразности метаболической цитопротекции в теории и практике клинической медицины (по итогам анализа данных литературы) включение в состав комбинированной терапии метаболических цитопротекторов, в частности мельдония, является обоснованным и рациональным с целью повышения эффективности лечебных программ.

Список использованной литературы

1. Антиоксидантное действие милдроната и L-карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга / Сулина З.А., Федорова Т.Н. и др. // Эксперимент. и клин. фармакология. – 2003. – Т. 66, №3. – С. 32–35.
2. Биохимические механизмы действия милдроната в условиях ишемического стресса / Дамброва М., Дайя Д., Лиепинш Э. и др. // Врач. дело. – 2004. – №2. – С. 34–38.
3. Бурчинский С.Г. Оптимизация нейрометаболических процессов при ишемии головного мозга // Новости медицины и фармации. Неврология. – 2012. – №405.
4. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната // Эксперимент. и клин. фармакология. – 1991. – Вып. 19. – С. 23–29.
5. Вилнис Д., Поздняков Ю.М. Эффективность Милдроната® при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2011. – №6. – С. 138–139.
6. Влияние милдроната на нарушения сократительной функции сердца крыс, вызываемые избытком свободных жирных кислот и ишемией / Симхович Б.З., Бриде Я.П., Озола Р.А. и др. // Фармакол. и токсикол. – 1990. – №53 (5). – С. 27–29.

7. Влияние милдроната на развитие периферической нейропатии и некоторые показатели обмена глюкозы и липидов у крыс со стептозоциновой моделью сахарного диабета / Соколова Е., Румакс Ю., Караева Н. и др. // Биомед. химия. – 2011. – №5. – С. 490–500.
8. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса / Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. // Росс. кардиол. журн. – 2010. – №2. – С. 45–51.
9. Влияние терапии милдронатом на эффективность физических тренировок на стационарном этапе реабилитации больных с сердечной недостаточностью / Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Иванова С.П. и др. // Проблемы реабилитации. – 2001. – №1 (4). – С. 83–86.
10. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста / Стаценко М.Е., Негода С.В., Туркин С.В. и др. // Росс. кардиол. журн. – 2001. – №4 (90). – С. 124–128.
11. Вплив триметазидину та милдронату на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на метаболічний синдром / Лизогуб В.Г., Рамбурн С.М., Бондарчук О.М. та ін. // Науковий вісник НМУ ім. О.О. Богомольця. – 2009. – №3. – С. 101–106.
12. «Все мы чувствовали себя неважно, и это нас очень тревожило...» / Вертин А.Л., Наумов А.В. и др. // Врач скорой помощи. – 2012. – №11. – С. 10–15.
13. Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца / Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., Мишанич Г.И. и др. // Новости медицины и фармации. – 2010. – №7. – С. 8.
14. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужичко О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом // Росс. кардиол. журн. – 2005. – №4. – С. 68–72.
15. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте / Люсов В.А., Савчук В.И., Савенков П.М. и др. // Эксперимент. и клин. фармакотерапия. – 1991. – №19. – С. 113–117.
16. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся реваскуляризации // Росс. кардиол. журн. – 2009. – №1 (75). – С. 31–37.
17. Дзерве В.Я. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI // Ліки України. – 2010. – №8 (144). – С. 99–101.
18. Дзерве В.Я. Эффективность милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // Здоров'я України. – 2010. – №7 (236). – С. 24–25.
19. Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Динамика толерантности в физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом // Росс. кардиол. журн. – 2011. – №1 (87). – С. 49–55.
20. Долженко М.Н. Цитопротекция в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України. – 2012. – №3–4. – С. 70–71.
21. Дослідження фармакокінетики триметилгідразинію пропіонату / Зупанець І.А., Подпрудніков Ю.В., Головенко М.Я та ін. // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, №1. – С. 18–23.
22. Ермакович И.И. Мельдоний в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Здоров'я України. – 2012. – №7–8. – С. 38–39.
23. Калвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. – Рига, 2002. – 39 с.
24. Калвинш И.Я. Синтез и биологическая активность нового биорегулятора милдроната // Эксперимент. и клин. фармакотерапия. – 1991. – Вып. 19. – С. 7–14.
25. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом / Недошивин А.О., Петрова Н.Н. и др. // Терпевт. архив. – 1999. – Т. 71, №8. – С. 10–12.
26. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах / Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. // Росс. кардиол. журн. – 2009. – №8 (78). – С. 55–63.
27. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы / Михин В.П., Поздняков Ю.М. и др. // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2012. – №1. – С. 96–103.
28. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией // Росс. кардиол. журн. – 2010. – №4 (84). – С. 158–168.
29. Мычка В.Б., Толстов С.Н. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2011. – №3. – С. 72–75.
30. Окуневич И.В., Рыженков В.Е. Антиатеросклеротическое действие милдроната в эксперименте // Патол. физиология и эксперимент. терапия. – 2002. – №2. – С. 24–27.
31. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца / Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Горбуненко С.А. и др. // Рац. фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №3. – С. 10–14.
32. Приходько В.Ю., Микропуло И.Р., Масленникова Н.А. Метаболическая терапия в клинической практике: выбор оптимального препарата // Мистецтво лікування. – 2011. – №1 (77). – С. 80–85.
33. Результаты фармакологического исследования милдроната / Веверис М.М., Аторе З.А. и др. // Эксперимент. и клин. фармакотерапия. – 1991. – Вып. 19. – С. 15–22.
34. Садовникова И.И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности // РМЖ. – 2009. – Т. 17, №18. – С. 72–75.
35. Сальников С.Н., Буторов В.Н., Бугаев А.С. Применение цитопротектора милдроната в терапевтической клинике // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины: науч. труды ЦКБ МПС РФ. – 2002. – Т. 6. – С. 474–486.
36. Сорока Н.Ф. Милдронат сегодня: ренессанс препарата или укрепление позиций в клинической практике? // Новости медицины и фармации. – 2012. – №18. – С. 12–14.
37. Спасский А.А., Михайлов А.А. Влияние метаболической терапии на атерогенный состав и антиоксидантную активность липидов крови, толерантность к физической нагрузке у больных с нестабильной стенокардией // Воен.-мед. журн. – 2009. – №12. – С. 4849.
38. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Толстов С.Н. Место P-FOX-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа // Росс. кардиол. журн. – 2001. – №2 (88). – С. 102–110.
39. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность милдроната // Врач. – 2007. – №4. – С. 44–48.
40. Фармакодинамика милдроната (обзор литературы) / Французова С.Б., Яценко В.П., Зотов А.С. и др. // Журн. АМН Украины. – 1997. – Т. 3, №4. – С. 612–624.
41. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом // Росс. кардиол. журн. – 2009. – №5. – С. 46–50.
42. Beneficial effect of MET-88, a -butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on energy, metabolism in ischemic dog hearts / Kirimoto T., Nobori N., Asaka Y. et al. // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1996. – Vol. 331 (2). – P. 163–178.
43. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency / Spaniol M., Brooks H., Auer L. et al. // Eur. J. Biochem. – 2001. – Vol. 268. – P. 1876–1887.
44. Effects of gamma-butyrobetaine and mildronate in nitric oxide production in lipopolysaccharide-treated rats / Sjakste N., Baumann L., Boucher J.L. et al. // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 94. – P. 46–50.
45. Effects of MET-88, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor on tissue carnitine and lipid levels in rats / Hayashi Y., Muranaka Y., Kirimoto T. et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2000. – Vol. 236. – P. 770–773.
46. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozava T. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol-induced mitochondrial dysfunction // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 64. – P. 157–160.
47. Stewart D.J. Clinical relevance of endothelial dysfunction in cardiovascular disorders // Agents & Action. – 1995. – Vol. 45. – P. 227–235.
48. Taegtmeier H., King L.M., Jones B.E. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82. – P. 54K–60K.