

Применение Милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца и его влияние на морфофункциональное состояние сердца и сосудов

В.П. Михин^{✉1}, Ф.Е. Хлебодаров², Д.А. Васильева¹, Н.И. Громнацкий¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

²ОБУЗ «Железнодорожная городская больница №2» Комитета здравоохранения Курской области, Железнодорожск, Россия

✉mikhinvp@yandex.ru

Аннотация

В статье рассмотрено влияние длительной сочетанной терапии Милдронатом с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом на функцию эндотелия и морфофункциональное состояние сердца и сосудов. В последнее время широкое распространение в кардиологической практике получили цитопротекторы, фармакодинамика которых характеризуется переключением энергообмена клетки с окисления жирных кислот на более выгодный с точки зрения экономии кислорода вариант метаболизма – преимущественную утилизацию глюкозы. В литературных источниках имеются многочисленные сообщения об эффективном применении цитопротекторов в комплексном лечении гипертонической болезни. Среди цитопротекторов реальные клинические эффекты описаны у препарата Милдронат. Учитывая, что процессы ремоделирования миокарда левого желудочка и сосудистой стенки сопровождаются активацией свободнорадикального окисления и нарушением энергетического обмена, а многие эффекты гипотензивных средств непосредственно реализуются через систему оксида азота и связаны с функцией сосудистого эндотелия, которые у больных гипертонической болезнью также имеют ряд нарушений, применение Милдроната в комплексном лечении данного заболевания у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляется оправданным.

Цель. Определение влияния Милдроната в сочетании с гипотензивной терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, его систолодиастолическую функцию, толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии, эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных гипертонической болезнью II стадии, средней степени тяжести. В сочетании с ИБС.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, средней степени тяжести. Больные были рандомизированы на 2 группы по 25 человек. С целью снижения артериального давления у них использовался рамиприл. Во всех группах в течение 3 нед проводилась монотерапия рамиприлом. С 21-х суток наблюдения в основной группе к лечению добавлялся Милдронат перорально в дозировке 500 мг 2 раза в сутки. Препарат применяли постоянно в течение первых 6 мес, затем курсами по 2 мес с перерывами по 2 мес, срок наблюдения составлял 24 мес. В контрольной группе осуществлялась монотерапия рамиприлом.

Результаты. Установлено, что использование Милдроната в сочетании с традиционной гипотензивной терапией ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом оказывало позитивное влияние на выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, его систолодиастолическую функцию, степень эндотелиальной дисфункции, толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии, что свидетельствует о перспективности использования Милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни у больных с ИБС. При этом эффекты Милдроната наиболее выражены при длительном систематическом применении препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цитопротекторы, Милдронат, рамиприл.

Для цитирования: Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е., Васильева Д.А., Громнацкий Н.И. Применение Милдроната в комплексном лечении гипертонической болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца и его влияние на морфофункциональное состояние сердца и сосудов. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 68–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190699

Original Article

Mildronate use in complex treatment of arterial hypertension in patients with ischemic heart disease and its influence on heart and vessels morphofunctional state

Vadim P. Mikhin^{✉1}, Fedor E. Khlebodarov², Diana A. Vasil'eva¹, Nikolai I. Gromnatskii¹

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

²Zheleznogorsk City Hospital №2, Zheleznogorsk, Russia

✉mikhinvp@yandex.ru

Abstract

The article discusses influence of long-term combined therapy including Mildronate and angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril at endothelium function and heart and vessels morphofunctional state. In recent time cytoprotectors pharmacodynamics of which is characterized by switching cell energy exchange from fatty acids acidification to a more advantageous for oxygen preservation metabolism way – predominant glucose utilization, became more widely used in clinical cardiology practice. At present there are multiple literature reports on effective cytoprotectors use in complex treatment of hypertension. Among cytoprotectors real clinical effects are described in Mildronate. Considering that remodeling processes of left ventricle myocardium and vessel wall are accompanied by free-radical oxidation activation and energy exchange disturbance, and many effects of antihypertensive medications are realized directly through nitrogen oxide system and are associated with vascular endothelium function which are affected in patients with hypertension, Mildronate use in complex treatment of this disorder in patients with ischemic heart disease (IHD) seems to be appropriate. **Aim.** To determine influence of Mildronate in combination with antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor on severity of left ventricle myocardium hypertrophy, its systolic and diastolic function, intima-media complex thickness in arteria carotis communis, and endothelium dependent vasodilation of brachial artery in patients with hypertension combined with IHD.

Materials and methods. The study included 50 patients with stage II hypertension of medium severity. The patients were randomized into 2 groups, 25 patients in each. Ramipril was used for blood pressure decrease. Monotherapy with ramipril was conducted in both groups for 3 weeks. From 21st day of follow-up peroral Mildronate 500 mg 2 times daily was added to the treatment in study group. The medication was used without interruption for 6 months and then in series of treatment for 2 months with 2 months intervals, the total follow-up period was 24 months. Control group patients received monotherapy with ramipril.

Results. It has been established that Mildronate use in combination with traditional antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril had positive impact on left ventricle hypertrophy severity, systolic and diastolic function, severity of endothelium dysfunction, and intima-media complex

thickness in arteria carotis communis that shows promise for Mildronate use in combined treatment of hypertension in patients with IHD. Also the effects of Mildronate use are most prominent after long-term systematic use.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, cytoprotectors, Mildronate, ramipril.

For citation: Mikhin V.P., Khlebodarov F.E., Vasil'eva D.A., Gromnatskii N.I. Mildronate use in complex treatment of arterial hypertension in patients with ischemic heart disease and its influence on heart and vessels morphofunctional state. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 68–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190699

Лечение гипертонической болезни (ГБ) по-прежнему остается актуальной проблемой современного здравоохранения. Повышение артериального давления (АД) у больных ГБ обычно сочетается с выраженной эндотелиальной дисфункцией, развивающийся при этом дисбаланс эндотелийзависимых вазодилатирующих и вазопрессорных систем усугубляет тяжесть артериальной гипертензии (АГ), усиливает нарушение периферической и центральной гемодинамики, что является ключевым фактором формирования гипертонического сердца, включающего гипертрофию миокарда левого желудочка (ЛЖ), его диастолическую и систолическую дисфункцию, существенно снижает эффективность гипотензивных средств, реализующих свои фармакологические свойства через эндотелиальные механизмы регуляции сосудистого тонуса. Другим важным патогенетическим фактором, способствующим прогрессированию АГ, считается усиление активности процессов свободнорадикального окисления в организме больных. Высокая концентрация пероксидов ускоряет распад оксида азота (NO), уменьшая его концентрацию в крови, что снижает вазодилатирующие возможности эндотелия сосудистой стенки [1–6].

Широкое распространение в кардиологической практике в последнее время получили цитопротекторы, фармакодинамика которых характеризуется переключением энергообмена клетки с окисления жирных кислот на преимущественную утилизацию глюкозы, что является более выгодным с точки зрения экономии кислорода вариантом метаболизма. Оптимизация клеточного энергообмена способна оказать позитивное влияние на функцию эндотелия. Кроме того, цитопротекторы обладают умеренными антиоксидантными свойствами, что может позволить уменьшить негативное воздействие оксидативного стресса на эндотелий сосудистой стенки [7–9].

В литературных источниках имеются многочисленные сообщения об эффективном применении цитопротекторов в комплексном лечении ГБ. Использование цитопротекторов у больных АГ оказывало позитивное влияние на процессы перекисного окисления липидов, эндотелиальную функцию, уровень АД, его суточный профиль, состояние сердца и сосудов [10–15].

Среди цитопротекторов реальные клинические эффекты описаны у препарата Милдронат – 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат, который подавляет синтез карнитина, активируя синтез NO за счет накопления γ -бутиробетаина, стимулирующего рецепторы к ацетилхолину, блокирует транспорт жирных кислот в митохондрии, стимулирует гексокиназу и пируватдегидрогеназу, активируя аэробное окисление глюкозы, предотвращая развитие ацидоза [8, 16–25]. При использовании Милдроната в митохондриях не увеличивается концентрация промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот, которые могут служить источником образования токсических липопероксидов, активируя свободнорадикальные процессы [26].

Учитывая, что процессы ремоделирования миокарда ЛЖ и сосудистой стенки сопровождаются активацией свободнорадикального окисления и нарушением энергетического обмена, а многие эффекты гипотензивных средств связаны с функцией сосудистого эндотелия и непосредственно реализуются через систему NO, применение Милдроната в комплексном лечении ГБ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляется оправданным.

Целью работы явилось определение влияния Милдроната в сочетании с гипотензивной терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, его систолическую функцию, толщину комплекса интима–медиа (КИМ) общей сонной артерии, эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии у больных ГБ в сочетании с ИБС.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 50 пациентов (33 мужчины и 17 женщин) с ГБ II стадии, средней степени тяжести. Возраст больных составлял от 42 до 63 лет, гипертонический анамнез – от 4 до 9 лет. Перед включением в исследование у всех участников проводилось комплексное обследование с целью установления степени сердечно-сосудистого риска, поражения органов-мишеней, наличия сопутствующих заболеваний и симптоматической АГ. У включенных в исследование больных АГ присутствовали гипертрофия миокарда ЛЖ, а также ИБС, стабильная стенокардия напряжения I функционального класса. Пациенты имели очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. У большинства пациентов имела место гиперхолестеринемия, корригируемая до целевого уровня диетой и умеренными дозами статинов (аторвастатин 20 мг/сут). Больные с выраженной гиперхолестеринемией (общий холестерин выше 6,2 ммоль/л) в исследование не включались. Не менее чем за 10 дней до начала лечения пациенты не принимали антигипертензивных препаратов.

Больные были рандомизированы на 2 группы по 25 человек. Во всех группах в течение 3 нед проводилась монотерапия рамиприлом (5–10 мг/сут) с целью титрования дозы препарата и коррекции АД. Суточные дозы препарата определялись гипотензивным эффектом, который оценивался по достижении целевых значений АД. Явная неэффективность рамиприла служила основанием для исключения больного из исследования. С 21-х суток наблюдения в основной группе к лечению добавлялся Милдронат перорально в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Препарат применяли постоянно в течение первых 6 мес, затем курсами по 2 мес с перерывами по 2 мес, срок наблюдения составлял 24 мес. В контрольной группе проводилась монотерапия рамиприлом.

До начала лечения, через 6, 24 мес после начала лечения у пациентов выполнялась эхокардиография (Toshiba Xario SSA-660A, Япония). Определялся индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), соотношения максимальной скорости трансмитрального потока в фазы раннего и позднего наполнения (Е/А), фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Проводилась доплерэхография с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и определением толщины КИМ [27, 28]. Диаметр плечевой артерии измерялся до окклюзии и через 60 с после прекращения компрессии [29].

Результаты и обсуждение

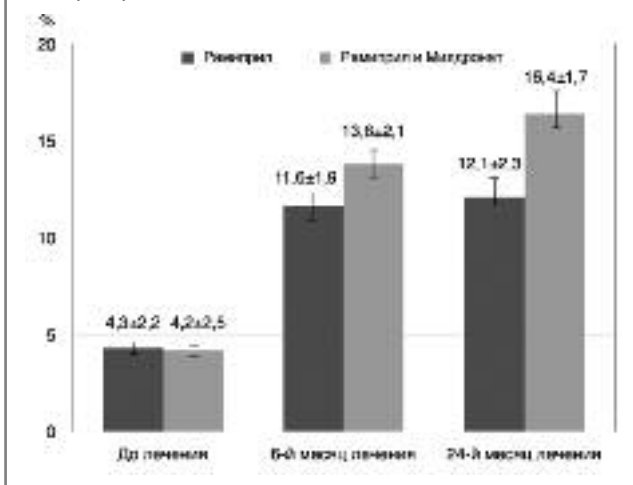
Группы до начала исследования не имели статистически значимых отличий по всем изучаемым параметрам.

В течение 2 лет наблюдения из контрольной группы были 7 человек. У 1 пациента развился мелкоочаговый инфаркт миокарда, у 3 отмечалось прогрессирование заболевания, у 3 больных зафиксировано появление сопутствующих заболеваний, потребовавшее изменения терапии. В основной группе из исследования были 4 человека: у 2 отмеча-

Динамика некоторых параметров эхокардиографии у больных ГБ на фоне лечения (M±m) Some echocardiography parameters dynamics in hypertensive patients after treatment (M±m)				
	Используемый препарат	До лечения	6-й месяц	24-й месяц
Рамиприл	ИММЛЖ, г/м ²	144,2±3,1	141,9±3,9	131,3±3,1*
	Е/А	0,97±0,03	1,21±0,03*	1,24±0,04*
	ФВ, %	62,7±1,8	64,7±1,2	66,2±1,1*
Рамиприл и Милдронат	ИММЛЖ, г/м ²	142,8±2,5	134,7±3,0*	124,3±2,9*
	Е/А	0,98±0,03	1,29±0,03*	1,59±0,04*
	ФВ, %	62,4±1,8	66,4±1,0*	67,9±1,1*

* $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем.
* $p < 0,05$ compared with baseline.

Рис. 1. Величина ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у больных ГБ на фоне лечения (M±m).
Fig. 1. Endothelium dependent vasodilatation in brachial artery in probe with reactive hyperemia in hypertensive patients after treatment (M±m).



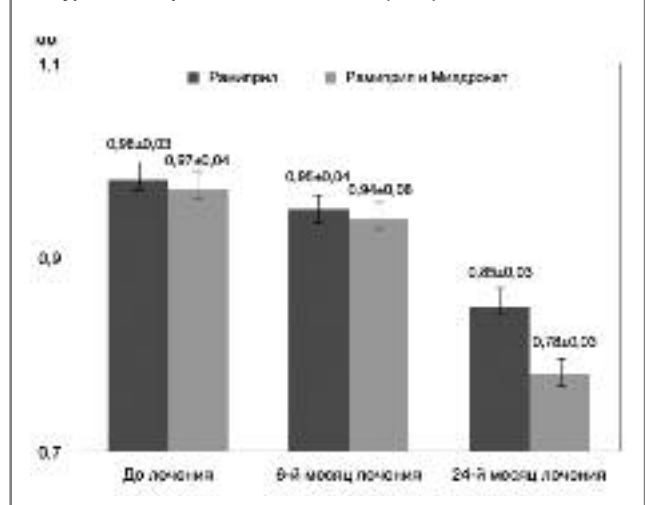
лось развитие сопутствующих заболеваний, 2 – назначена комбинированная гипотензивная терапия 2 или 3 гипотензивными препаратами.

В основной группе в процессе лечения у 5 человек первоначальная доза рамиприла была снижена, у 4 – увеличена. В контрольной группе увеличение дозы рамиприла потребовалось у 7 человек, у 3 пациентов – дозировка рамиприла уменьшена.

Важным показателем, отражающим степень поражения сосудистого русла, является выраженность эндотелиальной дисфункции. Она считается предиктором развития ангиопатий и атеросклероза и определяет степень эффективности гипотензивных препаратов, реализующих свои свойства через систему NO. У всех больных, включенных в исследование, в исходном состоянии отмечалось нарушение функциональной способности сосудистого эндотелия генерировать NO, что проявлялось снижением ЭЗВД плечевой артерии.

К 6-му месяцу терапии степень ЭЗВД плечевой артерии увеличилась ($p < 0,05$) в обеих группах: в 2,7 раза при лечении рамиприлом, 3,3 – рамиприлом и Милдронатом (рис. 1). При дальнейшем наблюдении в контрольной группе роста ЭЗВД плечевой артерии не отмечалось. В основной группе к 24-му месяцу лечения ЭЗВД плечевой артерии увеличилась в 3,9 раза по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Число больных с недостаточным приростом (<10%) диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, свидетельствующим о дисфункции эндотелия, в контрольной группе к 6-му месяцу лечения составило 8 человек, к 24-му месяцу – 7. В группе, где применялся рамиприл с Милдронатом, к 6-му месяцу лечения число больных с дисфункцией эндотелия составило 6 человек, к 24-му месяцу – 3.

Рис. 2. Толщина КИМ общей сонной артерии у больных ГБ на фоне лечения (M±m).
Fig. 2. Intima-media complex thickness in arteria carotis communis in hypertensive patients after treatment (M±m).



Таким образом, монотерапия рамиприлом и комбинированное лечение рамиприлом и Милдронатом приводили к коррекции дисфункции эндотелия, но наибольший эффект, особенно при длительном применении, отмечался при сочетанном использовании рамиприла и Милдроната.

Поражение сосудистого артериального русла как органически характеризует толщину КИМ. В обеих группах уменьшение толщины КИМ выявлено к 24-му месяцу исследования, что, вероятно, обусловлено корригирующим влиянием ИАПФ на эндотелиальную дисфункцию – ведущую причину сосудистого ремоделирования [30] (рис. 2). При этом в группе, где применялись рамиприл и Милдронат, отмечалось более выраженное ($p < 0,05$) уменьшение толщины КИМ (19,6%), чем в группе, где проводилась монотерапия рамиприлом (13,3%), что, возможно, объясняется позитивным влиянием Милдроната на эндотелий сосудистой стенки, а также цитопротективным воздействием препарата на гладкомышечные клетки сосудов [26, 31].

Важным и чувствительным параметром, характеризующим процессы ремоделирования миокарда ЛЖ, является степень диастолической дисфункции, которую можно оценить по отношению соотношения фаз трансмитрального потока. Отношение Е/А к 6-му месяцу лечения увеличилось во всех группах ($p < 0,05$); см. таблицу, однако у пациентов, получавших рамиприл и Милдронат, отмечалось более выраженное ($p < 0,05$) увеличение отношения Е/А (на 31,6%), чем при монотерапии рамиприлом (24,7%). К 24-му месяцу терапии отношение Е/А в контрольной группе не изменилось, а в основной – увеличилось на 62,2% ($p < 0,05$).

В основной группе к 6-му месяцу лечения уменьшился ($p < 0,05$) на 5,7% ИММЛЖ, характеризующий выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ (см. таблицу). К 24-му месяцу лечения снижение параметра отмечалось в обеих груп-

пах ($p < 0,05$), но в основной отмечалась более выраженная динамика (13,0%), чем в контрольной (9,0%).

Увеличение ФВ ЛЖ ($p < 0,05$) в группе, где применялись рамиприл с Милдронатом, отмечалось к 6-му месяцу лечения (6,4%). К 24-му месяцу наблюдения ФВ увеличилась на 8,8% (см. таблицу). В контрольной группе увеличение ФВ было выражено в меньшей степени, чем в основной группе ($p < 0,05$), и составило лишь 4,0%.

Позитивное воздействие на диастолическую и систолическую дисфункцию, выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ показано в литературе для ИАПФ [31–33]. Добавление к гипотензивной терапии Милдроната способствует усилению позитивного влияния рамиприла на внутрисердечную гемодинамику, что, возможно, обусловлено цитопротективными эффектами препарата в отношении кардиомиоцитов [24, 26, 34–37]. В ряде работ показана эффективность цитопротекторов у больных с ИБС при диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, что обусловлено их позитивным влиянием на энергообмен клетки [35–37]. Возможно, важную роль при этом играют антиоксидантные и эндотелийпротективные свойства Милдроната, результатом которых являются уменьшение активности процессов свободнорадикального окисления и увеличение биодоступности NO, восстановление нормальной функции сосудистого эндотелия, деремоделирование сосудистой стенки, снижение постнагрузки [38]. Полученные результаты свидетельствуют о эндотелийпротективной активности Милдроната, которая проявляется на фоне применения рамиприла [39].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования цитопротектора Милдроната с ИАПФ рамиприлом у больных ГБ в сочетании с ИБС. Сочетанная терапия оказывает позитивное влияние на выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ, его систолическую и диастолическую функцию, корректирует эндотелиальную дисфункцию, уменьшает толщину КИМ. При этом эффекты Милдроната наиболее выражены при длительном систематическом применении препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международ. мед. журн.* 2001; 3: 9–14. [Buval'tsev V.I. Disfunktsiia endoteliiia kak novaia kontseptsiiia profilaktiki i lecheniia serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Mezhdunar. med. zhurn.* 2001; 3: 9–14 (in Russian).]
2. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательство с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты. *Кардиология.* 1998; 6: 4–19. [Gratsianskii N.A. Preduprezhdenie obostrenii koronarnoi bolezni serdtsa. Vmeshatel'stvo s nedokazannym klinicheskim efektom: inhibitory angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta i antioksidanty. *Kardiologiya.* 1998; 6: 4–19 (in Russian).]
3. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. *Артериальная гипертензия.* 2004; 10 (1): 28–32. [Nekrutenko L.A., Agafonov A.V., Lykova D.A. Disfunktsiia endoteliiia i vozmozhnosti ee korrektsii indapamidom-retard u bol'nykh arterial'noi gipertenziei pozhilogo vozrasta. *Arterial'naia gipertenzia.* 2004; 10 (1): 28–32 (in Russian).]
4. 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): 202–5. [Moiseeva O.M., Aleksandrova L.A., Emel'ianov I.V. et al. Rol' oksida azota i ego metabolitov v regulatsii sosudistogo tonusa pri gipertonicheskoi bolezni. *Arterial'naia gipertenzia.* 2003; 9 (6): 202–5 (in Russian).]

5. Шлякто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2002; 2: 45–9. [Shliakhto E.V., Moiseeva O.M. Kletochnye aspekty remodelirovaniia sosudov pri arterial'noi gipertenzii. Arterial'naia gipertenzia. 2002; 2: 45–9 (in Russian).]
6. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens (Suppl.) 1996; 14 (5): 83–93.
7. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004; 6. Ч. 2: 66–74. [Golikov A.P., Polumiskov V.Iu., Mikhin V.P. et al. Antioksidanty – tsitoprotektory v kardiologii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2004; 6. Ch. 2: 66–74 (in Russian).]
8. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (1): 95–102. [Mikhin V.P., Pozdniakov Iu.M., Khleboarov F.E., Kol'tsova O.N. Mildronat v kardiologicheskoi praktike – itogi, novye napravleniia, perspektivy. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2012; 11 (1): 95–102 (in Russian).]
9. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003; 4: 70–4. [Golikov A.P., Boitsov S.A., Mikhin V.P., Polumiskov V.Iu. Svobodnoradikal'noe okislenie i serdechno-sosudistaia patologii: korrektsiia antioksidantami. Lechashchii vrach. 2003; 4: 70–4 (in Russian).]
10. Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиц О.В. Возможности использования метаболического корректора милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией. Медицина неотложных состояний. 2007; 1 (8): 73–8. [Geichenko V.P., Kuriata A.V., Muzhchil' O.V. Vozmozhnosti ispol'zovaniia metabolicheskogo korektora mildronata v kompleksnom lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s sokhranennoi sistolicheskoi funktsiei. Meditsina neotlozhnykh sostoianii. 2007; 1 (8): 73–8 (in Russian).]
11. 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. [Karpov R.S., Koshel'skaia O.A., Vrublevskii A.V. et al. Klinicheskaiia effektivnost' i bezopasnost' mildronata pri lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Kardiologiya. 2000; 6: 69–74 (in Russian).]
12. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью. Клини. исследования лекарственных средств в России. 2003; 3–4: 56–9. [Golikov A.P., Luk'ianov M.M., Riabinin V.A. et al. Meksikor v kompleksnom lechenii i profilaktike krizov u bol'nykh gipertonicheskoi bolezniu. Klin. issledovaniia lekarstvennykh sredstv v Rossii. 2003; 3–4: 56–9 (in Russian).]
13. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Михин В.П. Кардиопротекторы мексикор и эмосипин при лечении гипертонического криза. Рязанский мед. вестн. 2004; 21: 14–8. [Polumiskov V.Iu., Golikov A.P., Mikhin V.P. Kardioprotektory meksikor i emoksipin pri lechenii gipertonicheskogo kriza. Riazanskii med. vestr. 2004; 21: 14–8 (in Russian).]
14. Хубеева Д.М., Ховаева Я.Б. Влияние триметазидина на массу миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Естественные и гуманитарные науки. Томский гос. ун-т, Сиб. гос. мед. ун-т. 2005; 2 (5): 62. [Khubeeva D.M., Khovaeva Ia.B. Vliianie trimetazidina na massu miokarda levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noi gipertenziei. Estestvoznaniie i gumanizm. Sb. nauchnykh rabot. Tomskii gos. un-t. Sib. gos. med. un-t. 2005; 2 (5): 62 (in Russian).]
15. Михин В.П., Болдина Н.В., Чернятина М.А. и др. Эффективность кардиоцитопротектора мексикор в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериальной гипертонии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2008; 14 (4): 43–8. [Mikhin V.P., Boldina N.V., Cherniatina M.A. et al. Effektivnost' kardiotsitoprotektora meksikor v sostave kompleksnoi terapii bol'nykh s ostroi tserbral'noi distsirkulatsiei na fone arterial'noi gipertonii. Angiologiya i sosudistaia khirurgiia. 2008; 14 (4): 43–8 (in Russian).]
16. Арутюнов Г.П., Дмитриев Д.В., Мелентьев А.С. Опыт применения препарата милдронат для лечения острого инфаркта миокарда. Клини. геронтология. 1996; 1: 3–7. [Arutunov G.P., Dmitriev D.V., Melent'ev A.S. Opyt primeneniia preparata mildronat dlia lechenia ostrogo infarkta miokarda. Klin. gerontologiya. 1996; 1: 3–7 (in Russian).]
17. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991; 19: 23–9. [Veveris M.M., Tsirole Kh.Z. Issledovanie antiaritmicheskoi aktivnosti mildronata. Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakoterapiia. 1991; 19: 23–9 (in Russian).]
18. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. Влияние милдроната на электрическую стабильность миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991; 19: 153–8. [Liusov V.A., Savchuk V.I., Dudaev V.A. et al. Vliianie mildronata na elektricheskuiu stabil'nost' miokarda. Eksperimental'naia i klinicheskaiia farmakoterapiia. 1991; 19: 153–8 (in Russian).]
19. Калвиныш И. Метаболизм миокарда и ишемия. Материалы I международной медицинской научно-практической конференции «Метаболическая терапия и применение милдроната в клинической практике» (18–20 апреля 2003 г.). Ялта: Grindex, 2003; с. 16. [Kalvin'sh I. Myocardial metabolism and ischemia. Materials of the I international medical scientific-practical conference "Metabolic therapy and the use of mildronate in clinical practice" (April 18–20, 2003). Yalta: Grindex, 2003; p. 16 (in Russian).]
20. Минко А.И., Бараненко А.В. Применение цитопротектора милдронат в комплексной терапии алкогольной зависимости. Украинский вестник психоневрологии. 2006; 14. Вып. 2: 99–103. [Minko A.I., Baranenko A.V. Primenenie tsitoprotektora mildronat v kompleksnoi terapii alkogol'noi zavisimosti. Ukrain'skii visnik psikhonevrologii. 2006; 14. Vip. 2: 99–103 (in Russian).]
21. Михин В.П., Савельева В.В. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. Рос. кардиолог. журн. 2009; 1: 49–56. [Mikhin V.P., Savel'eva V.V. Rol' kardiotsitoprotektorov v terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti ishemicheskogo geneza. Ros. kardiologich. zhurn. 2009; 1: 49–56 (in Russian).]
22. Мкртчян В.Р. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда. Учебное пособие. М.: МЗ России, 2003. [Mkrтчian V.R. Klinicheskaiia farmakologiya sredstv, uluchshaiushchikh energeticheskii metabolism miokarda. Uchebnoe posobie. Moscow: MZ Rossii, 2003 (in Russian).]
23. 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); p. 10.
24. 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.
25. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent. Drugs Fut 1996; 21 (1): 87.
26. Калвиныш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Рига: Grindex, 2001. [Kalvin'sh I.Ia. Mildronate and trimetazidine: similarities and differences in their action. Riga: Grindex, 2001 (in Russian).]
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–5.
28. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Артериальная гипертензия. 2004; 10 (1): 28–32. [Nekrutenko L.A., Agafonov A.V., Lykova D.A. Disfunktsiia endoteliia i vozmozhnosti ee korrektsii indapamidom-retard u bol'nykh arterial'noi gipertenziei pozhivogo vozrasta. Arterial'naia gipertenzia. 2004; 10 (1): 28–32 (in Russian).]
29. Марцинкевич Г.И., Ковалев И.А., Ким В.Н., Филиппов Г.П. Сравнительная характеристика результатов функциональных проб, используемых в неинвазивной оценке функции эндотелия. Сиб. мед. журн. 2001; 1: 27–9. [Martsinkevich G.I., Kovalev I.A., Kim V.N., Filippov G.P. Sravnitel'naia kharakteristika rezul'tatov funktsional'nykh prob, ispol'zuemykh v neinvazivnoi otsenke funktsii endoteliia. Sib. med. zhurn. 2001; 1: 27–9 (in Russian).]
30. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. USA, Florida, Gainesville: University of Florida, 1998.
31. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2004; 6 (5). [Makolkin V.I., Osadchii K.K. Rol' miokardial'noi tsitoproteksii v optimizatsii lecheniia ishemicheskoi bolezni serdtsa. Consilium Medicum. 2004; 6 (5) (in Russian).]
32. Маколкин В.И. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – одно из условий единого подхода к терапии. Артериальная гипертензия. 2005; 11 (2): 90–4. [Makolkin V.I. Skhodstvo patogeneza arterial'noi gipertenzii i ishemicheskoi bolezni serdtsa – odno iz uslovii edinogo podkhoda k terapii. Arterial'naia gipertenzia. 2005; 11 (2): 90–4 (in Russian).]
33. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Consilium Medicum. 2001; 3 (2): 61–5. [Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Mareev V.Iu., Belenkov Iu.N. Endoteliial'naia disfunktsiia i serdechnaia nedostatochnost': patogeneticheskaiia sviaz' i vozmozhnosti terapii ingibitorami angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta. Consilium Medicum. 2001; 3 (2): 61–5 (in Russian).]
34. Савельева В.В., Михин В.П., Николенко Т.А. и др. Влияние мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки. Нижегородский мед. журн. 2006; 5: 143–7. [Savel'eva V.V., Mikhin V.P., Nikolenko T.A. et al. Vliianie meksikora na diastolicheskuiu funktsiiu levogo zheludochka bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti na fone izometricheskoi nagruzki. Nizhegorodskii med. zhurn. 2006; 5: 143–7 (in Russian).]
35. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической недостаточностью. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. 1991; 19: 159–63.

- [Golokolenova G.M. Opyt primeneniia mildronata u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa, oslozhnennoi khronicheskoi nedostatochnost'iu. Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakoterapiia. 1991; 19: 159–63 (in Russian).]
36. Савельева В.В., Михин В.П., Николенко Т.А. Влияние мексикора на физическую толерантность и структуру диастолического наполнения левого желудочка на фоне статической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью. Курский научно-практический вестн. «Человек и его здоровье». 2006; 1: 65–72.
[Savel'eva V.V., Mikhin V.P., Nikolenko T.A. Vliianie meksikora na fizicheskuu tolerantnost' i strukturu diastolicheskogo napolneniia levogo zheludochka na fone staticheskoi nagruzki u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Kurskii nauchno-prakticheskii vestn. "Chelovek i ego zdorov'e". 2006; 1: 65–72 (in Russian).]
37. 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.
[Soroka N.F., Laskina O.V., Boris A.M. et al. Effektivn li mildronat v kompleksnom lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa? Retsept. 2000; 5: 131–4 (in Russian).]
38. Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В. и др. Новые возможности мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности. Рос. кардиол. журн. 2010; 15 (6): 28–33.
[Statsenko M.E., Evtereva E.D., Turkina S.V. et al. Novye vozmozhnosti meksikora v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Ros. kardiologich. zhurn. 2010; 15 (6): 28–33 (in Russian).]
39. Прибылова Н.Н., Беззубцева М.В., Прибылов С.А. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью в остром периоде ишемического инсульта. Трудный пациент. 2016; 14 (6–7): 17–20.
[Pribylova N.N., Bezzubtseva M.V., Pribylov S.A. et al. Endotelial'naia disfunktsiia u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'u v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta. Trudnyi patsient. 2016; 14 (6–7): 17–20 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Михин Вадим Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: mikhinvp@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5398-9727>

Хлебодаров Федор Евгеньевич – д-р мед. наук, зам. глав. врача по клинко-экспертной работе ОБУЗ «Железногорская городская больница №2»

Васильева Диана Ароновна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО КГМУ

Громнацкий Николай Ильич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО КГМУ

Vadim P. Mikhin – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: mikhinvp@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5398-9727>

Fedor E. Khlebodarov – D. Sci. (Med.), Zheleznogorsk City Hospital №2

Diana A. Vasil'eva – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University

Nikolai I. Gromnatskii – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019