

В.П. МИХИН, д.м.н., профессор, П.Ю. ТЮРИКОВ, к.м.н., Курский государственный медицинский университет

ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЛЬДОНИЯ

У БОЛЬНЫХ ИБС СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Проведено перекрестное рандомизированное исследование в двух параллельных группах с включением 82 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения II (43 человека) – III (39 человек) функционального класса ($53,3 \pm 7,5$ года, мужчин – 71, женщин – 11), с сопутствующей артериальной гипертензией – у 21 больного. Все больные получали традиционную антиангинальную дезагрегационную и гиполипидемическую терапию. Больным 1-й группы терапия дополнялась мельдонием (Милдронат®) в дозе 750 мг/сут в течение 2 мес. Пациенты 2-й группы продолжали традиционную терапию. После периода отмычки (3 мес.) производили ротацию пациентов: группе, не получавшей ранее мельдоний, его назначали в дозе 750 мг/сут в течение 2 мес.

Материалы и методы. Оценка физической толерантности по велоэргометрической пробе; активность свободнорадикальных процессов в крови оценивалась по уровню продуктов деградации липопероксидов в крови – диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА).

Результаты. Включение мельдония в комплексную терапию сопровождалось повышением физической толерантности, снижением уровней ДК и МДА в крови, уменьшением частоты ангинозных приступов и потребности в сублингвальных нитратах.

Вывод. Применение Милдроната в составе комплексной терапии больных стабильной стенокардии позволяет повысить эффективность традиционной антиангинальной терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитопротекторы, свободнорадикальное окисление, липопротеиды, физическая толерантность, мельдоний.

V.P. MIKHIN, MD, Prof., P.Y. TYURIKOV, PhD in medicine

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of RF, Kursk

Internal Diseases Department No. 2

ANTI-ISCHEMIC AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MELDONIUM IN IHD PATIENTS WITH STABLE ANGINA

A crossover randomized study was conducted in two parallel groups with inclusion of 82 patients of ischemic heart diseases (IHD), stable angina of effort of functional class II (43 persons) – III (39 persons) (53.3 ± 7.5 y.o., men - 71, women - 11), with concomitant arterial hypertension – in 21 patient. All patients received traditional anti-anginal disaggregation and hypolipidemic therapy. The therapy of patients of Group 1 was supplemented by meldonium (Mildronate®) at a dosage of 750 mg per day for 2 months. Patients of Group 2 continued to receive traditional therapy. After the period of wash-out (3 months) rotation of patients was done: meldonium was indicated to 750 mg/day for 2 months to a group of patients that previously didn't receive meldonium previously.

Materials and methods. Evaluation of physical tolerance by the cycle ergometer test; activity of free radical processes in the blood by the level of lipoperoxides degradation in blood – diene conjugate (DC), malondialdehyde (MDA).

Results. Meldonium inclusion in the complex therapy was accompanied by increase of physical tolerance, reduction of DC and MDA levels in the blood, reduction of the frequency of angina attack and demand in sublingual nitrates.

Conclusion. Application of Mildronate® in a composition of complex therapy of patients with stable angina allows increasing effectiveness of traditional anti-angina therapy.

Keywords: ischemic heart diseases, cytoprotectors, free radical oxidation, lipoproteids, physical tolerance, meldonium.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения как в нашей стране, так и за рубежом [1–3].

Лечение ИБС нередко представляет большие трудности, что связано с исчерпанностью возможностей традиционной антиангинальной терапии и рядом ограничений для кардиохирургических методов коррекции коронарного кровотока. Одним из перспективных направлений совер-

шенствования медикаментозной терапии ИБС служит использование миокардиальных цитопротекторов, включенных в состав комплексной терапии. В основе фармакокинетики современных цитопротекторов лежит их способность увеличивать устойчивость миокарда к ишемии, сохранять жизнеспособность ишемизированных тканей и восстанавливать их функциональную активность [4].

Учитывая, что ключевым патогенетическим звеном ИБС является ишемия, а также развивающаяся в процес-

се реперфузии ишемизированных зон активация свободнорадикальных процессов в ишемизированной ткани, при этом свободные радикалы служат основным механизмом, разрушающим клеточные структуры; применение цитопротекторов, обладающих еще и антиоксидантными свойствами, представляется весьма оправданным [5, 6].

В основе нарушений энергетического обмена при ишемии лежит не дефицит субстрата окисления – глюкозы или жирных кислот (ЖК), а дефицит кислорода, ведущий к нарушению синтеза АТФ и энергетическому истощению клетки. В процессе окисления ЖК для получения 1 молекулы АТФ кислорода требуется на 30–40% больше, чем для синтеза одной молекулы АТФ, за счет окисления глюкозы [7]. В этой связи большинство используемых в настоящее время кардиоцитопротекторов разными путями блокируют β -окисление ЖК в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы, что в итоге снижает потребность ишемизированной ткани в кислороде и способствует восстановлению энергообмена [8]. Такие эффекты цитопротекторов позволяют использовать их при различных патологиях, обусловленных ишемией, в частности в послеоперационный период после коронарной ангиопластики [9, 10], сердечной недостаточности ишемического генеза [11], при ишемических инсультах [12]. В основе действия Милдроната лежит внутриклеточная инактивация синтеза карнитина, обеспечивающего транспорт СЖК в митохондрии клетки, в результате ограничивается поступление в митохондрии СЖК (на их окисление требуется много кислорода), что в итоге опосредованно тормозит β -окисления СЖК в митохондриях, обеспечивая цитопroteкцию. Кроме того, Милдронат® за счет повышения уровня γ -бутиробетаина стимулирует активность NO-синтазы [13], в связи с чем применение препарата позволяет уменьшить выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, характерную для ИБС и гипертонической ангиопатии [14].

Учитывая, что ключевым патогенетическим звеном ИБС является ишемия, а также активация свободнорадикальных процессов в ишемизированной ткани, применение цитопротекторов, обладающих еще и антиоксидантными свойствами, представляется весьма оправданным

В этой связи представляется оправданным применение Милдроната у больных хронической коронарной патологией для повышения эффективности антиангинальной терапии и увеличения резистентности антиоксидантных систем организма.

Цель работы – оценить антиангинальную и антиоксидантную активность Милдроната в составе комплексной терапии у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения.

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Европейское качество
и успешный опыт которому
доверяют¹⁻⁶:

- произведен ведущей фармацевтической компанией Балтии⁵
- более 25 лет успешной клинической практики в России¹⁻⁶
- включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения⁶



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®. Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014. Торговое наименование: МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. Лекарственная форма/состав: капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл. Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство. Фармакодинамика: мельдоний – синтетический аналог гамма-бутиробетаина. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ); одновременно стимулирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижается концентрация карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического переутомления, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. При остром и хроническом ишемическом нарушении мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае вазкулярной и дистрофической патологии сосудов головного мозга. Показания к применению: комплексная терапия ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистрофической кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острого и хронического нарушения кровообращения мозга (после инсульта, цереброваскулярной недостаточности). Сниженная работоспособность, умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). Дополнительно (для раствора): (эмофталм) и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью. С осторожностью: при заболеваниях печени и/или почек. Полностью способ применения и дозы представлены в полной инструкции по применению препарата Милдронат®. Побочное действие: редко – аллергические реакции (покраснение в зудящей коже, крапивница, ангионевротический отек), а также – диспепсические явления, тахикардия, снижение или повышение артериального давления, повышенная возбудимость. Очень редко – эозинофилия, общая слабость. Передозировка: симптомы: снижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. Лечение: симптоматическое. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторые гипотензивные средства, сердечных гликозидов. Можно считать: спиропротекторными формами нитратов, другими антиангинальными средствами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином (для подыязычного применения) и гипотензивными средствами (особенно альфа-адреноблокаторами и короткодействующими формами нифедипина). Особые указания: пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Нет достаточных данных о применении препарата Милдронат® у детей до 18 лет. Беременность и период лактации: безопасность применения препарата во время беременности не установлена. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности применение препарата Милдронат® не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли мельдоний в грудное молоко. Если лечение препаратом Милдронат® для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают. Срок годности: 4 года. Условия отпуска: по рецепту. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Гриндекс Рус»: 117556, Москва, Варшавское шоссе, д.74, к.3, 5 эт. Тел: +7 (495) 7716505. Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Милдронат® (капс., р-кт), рег. №: ЛС-001115 от 12.05.2011/П N016028/02 от 23.10.2014. 2. Милдронат® в кардиологии. ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ В.В. Давыдов, И.В. Калитинский. Рига 2013. 3. Милдронат в неврологии. Обзор исследований. Логина, Каливинский, Рига 2012/4. И.В. Давыдов, Е.В. Кононенко, Л.М. Антонович, Н.Н. Коберская, Поступившие диагностические и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты, <http://www.mednovosti.ru/journal.aspx?article=771> 5. Grindex Internal Data 6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год <http://government.ru/media/files/May08mm2F0d0P7AWA8VLLp0LoShib.pdf>



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

Материалы и методы. В исследование включено 82 пациента с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II (43 человека) – III (39 человек) функционального класса ($53,3 \pm 7,5$ года, мужчин – 71, женщин – 11), из которых у 21 человека отмечалась сопутствующая артериальная гипертония (АГ) I-II стадии. Критерии включения: возрасте 40–60 лет; наличие ИБС, стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса, подтвержденной клинически (характерный болевой синдром) и при парных велоэргометрии (ВЭМ) – депрессия сегмента ST > 1 мм; получавших не менее 4 мес. до включения в исследование в индивидуальных дозовых режимах кардиоселективные β -адреноблокаторы (атенолол или метопролол) и/или пролонгированные нитраты (изосорбида-5-мононитрат), ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин; прием других классов антиангинальных средств, кроме нитроглицерина сублингвально, исключался; наличие информированного согласия. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость препарата; гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости; острый коронарный синдром в анамнезе ранее чем за 6 мес. до начала исследования; АГ III степени тяжести; хроническая недостаточность кровообращения более II_A-стадии и более II ФК; ожирение любого генеза более II степени; сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе; хроническая почечная, печеночная и дыхательная недостаточность.

Милдронат® за счет повышения уровня γ -бутиробетаина стимулирует активность NO-синтазы, в связи с чем применение препарата позволяет уменьшить выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, характерную для ИБС и гипертонической ангиопатии

Проведено перекрестное рандомизированное исследование (рис. 1). Больные были разделены на 2 группы (критерии рандомизации – пол, возраст, функциональный класс стенокардии). Пациентам 1-й группы был назначен Милдронат® (Grindex, Латвия) 750 мг/сут в

Рисунок 1. Дизайн перекрестного рандомизированного исследования

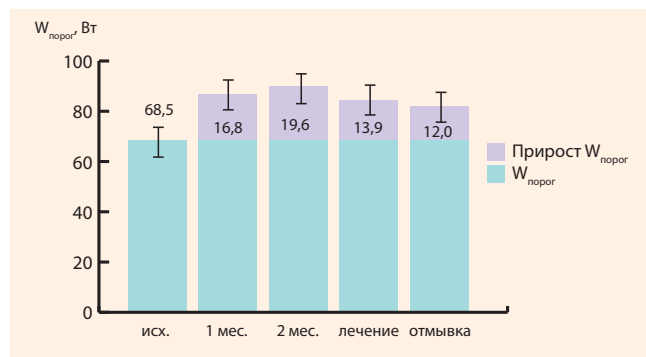


Таблица 1. Влияние терапии Милдронатом на частоту ангинозных приступов и суточную потребность в нитроглицерине у больных ИБС ($M \pm m$)

Этап лечения	Милдронат® + фоновая терапия		Фоновая терапия	
	приступов/сут.	нитроглиц./сут.	приступов/сут.	нитроглиц./сут.
до лечения	3,14±0,23	2,14±0,39	2,11±0,31	2,23±0,21
1 мес. лечения	1,12±0,32*	1,3±0,45*	1,72±0,31	1,97±0,31
2 мес. лечения	0,52±0,18*	0,67±0,27*	1,87±0,34	1,89±0,25
1 мес. отмывки	1,41±0,31*	0,91±0,29*	1,94±0,28	2,09±0,27
2 мес. отмывки	2,33±0,34	1,68±0,35	2,15±0,40	1,93±0,24
3 мес. отмывки	2,76±0,38	2,02±0,33	1,94±0,38	2,0±0,21

* $p < 0,05$ – достоверность различий с исходными данными.

течение 2 мес. Пациенты 2-й группы продолжали прежнюю антиангинальную, дезагрегантную, гиполипидемическую терапию, при этом каждому пациенту сначала осуществляли подбор дозы β -блокатора, и только в случае его неэффективности назначались пролонгированные нитраты (изосорбида-5-мононитрат). После двух месяцев комбинированной терапии Милдронат® отменяли и пациенты получали только препараты базисной терапии в течение 3 мес. (период отмывки от препарата). После периода отмывки производили ротацию пациентов: группе, не получавшей ранее Милдронат®, назначали Милдронат® 750 мг/сут в течение 2 мес., группа, прошедшая период отмывки, продолжала прием только базовых препаратов. Толерантность больных к физической нагрузке оценивали с помощью ступенчатых прерывистых парных ВЭМ-проб (длительность каждого этапа и паузы составляли 4 мин) с расчетом пороговой мощности ($W_{\text{порог}}$), а также общей мощности $W_{\text{общ}} = (W_1 + W_2 + \dots) \cdot 4 + W_{\text{пс}} \cdot T_{\text{пс}} / 60$, где W_1, W_2 – мощность полностью выполненной ступени, $T_{\text{пс}}$ – продолжительность последней ступени (мин), индекс двойного произведения ($\text{ИДП} = W_{\text{порог}} \cdot \text{САД} / 100$, где САД – систолическое АД на высоте пороговой нагрузки). Регистрировалась общая

Применение Милдроната привело к уменьшению частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине с 1-го мес. терапии, ко 2-му мес. лечения она сократилась на 64,3 и 83,4% соответственно

продолжительность нагрузки ($T_{\text{общ}}$). Оценивалась суточная потребность в сублингвальном приеме нитроглицерина и частота ангинозных приступов в сутки. Активность процессов свободнорадикального окисления в крови анализировали путем оценки концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов (МДА и ДК) с использованием реактивов «Агат-Мед» [15]. Все исследуемые параметры оценивались ежемесячно на протя-

жении всего периода наблюдения. Статистическая обработка результатов производилась с использованием Statistica 6.0 с расчетом критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

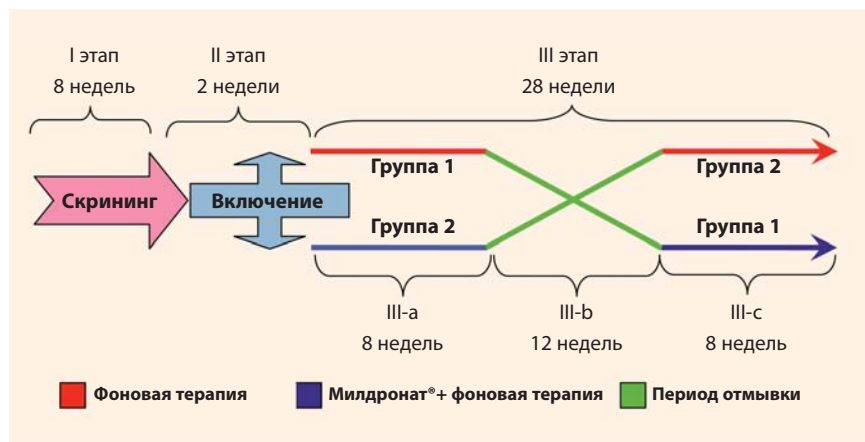
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение Милдроната привело к уменьшению частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине с 1-го мес. терапии, ко 2-му мес. лечения она сократилась на 64,3 и 83,4% соответственно (табл. 1). При фоновой терапии значимых изменений указанных параметров не наблюдалось.

Проведенное перекрестное рандомизированное исследование показало наличие у Милдроната противоишемической активности, которая проявлялась увеличением физической толерантности больных, принимавших препарат, а также снижением частоты ангинозных приступов

При оценке физической толерантности больных, принимавших Милдронат®, установлено, что величина $W_{\text{порог}}$ уже через 1 мес. лечения увеличилась на 24,4%, ко 2-му мес. – на 28,7%. Значение $W_{\text{общ}}$ также возрастало к 1-му мес. на 50,6%, ко 2-му – на 59,4%. В эти же сроки возрастало $T_{\text{общ}}$ и величина ИДТ (рис. 2, табл. 2). В период отмены Милдроната эффект последствия сохранялся в течение 2 мес. и лишь через 3 мес. после отмены Милдроната параметры физической толерантности приближалась к исходному уровню.

Рисунок 2. Динамика физической толерантности у больных ИБС на фоне приема Милдроната



Включение Милдроната в состав комплексной терапии сопровождалось снижением концентрации в сыворотке крови ДК с 1 мес. лечения на 20,1%, ко 2-му мес. терапии уровень ДК снизился на 36,7%. Концентрация МДА имела однонаправленную, но более выраженную, в отличие от ДК, динамику: к 1-му мес. лечения она снизилась на 42,4%, ко 2-му – на 55,6%. Антиоксидантный эффект последствия Милдроната, в отличие от физической толерантности, сохранялся лишь в течение 1 мес. К концу 2-го мес. периода отмывки концентрация ДК приближалась к исходному уровню, содержание МДА достигало исходных значений через 2 мес. после отмены Милдроната. Достоверной динамики содержания ДК и МДА при фоновом лечении не зафиксировано (табл. 3).

Проведенное перекрестное рандомизированное исследование показало наличие у Милдроната противоишемической активности, которая проявлялась увеличением физической толерантности больных, принимавших препарат, а также снижением частоты ангинозных при-

Таблица 2. Динамика показателей ВЭМ-пробы у больных ИБС при лечении Милдронатом ($M \pm m$)

Показатель	Группы	До лечения	Период лечения		Период отмывки		
			1 мес.	2 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
$W_{\text{порог}}$, Вт	М+Ф	68,50±3,73	85,26±4,37*	88,13±4,31*	82,44±5,74*	80,52±5,62*	70,40±3,73
	Ф	74,91±4,13	75,17±4,52	78,23±4,93	71,06±4,39	70,11±4,02	73,89±4,16
$W_{\text{общ}}$, Вт	М+Ф	461,1±24,9	694,7±31,6*	735,2±22,8*	646,1±40,9*	620,8±41,3*	473,1±27,2
	Ф	448,7±23,3	457,8±25,1	439,6±24,7	483,2±25,1	457,4±27,2	487,2±29,3
$T_{\text{общ}}$, мин	М+Ф	6,9±3,4	9,2±3,8*	9,6±3,9*	8,6±3,8*	8,5±3,8*	7,2±3,4
	Ф	7,1±3,1	7,8±3,0	7,0±2,5	6,9±2,7	8,5±3,8*	7,0±2,1
ИДП, усл.ед.	М+Ф	183,7±6,6	198,1±5,8*	202,3±6,3*	193,8±4,1*	193,5±7,9	175,7±7,6
	Ф	176,3±6,2	174,9±5,9*	187,3±6,2	180,5±5,7	178,7±5,9	175,4±6,0

Примечание. М – терапия Милдронатом, Ф – фоновая терапия. * $p < 0,05$ – достоверность различий с исходными значениями.

Таблица 3. Влияние терапии Милдронатом на содержание ДК и МДА в сыворотке крови больных ИБС ($M \pm m$)

Характер лечения	Параметры	Сроки наблюдения					
		До лечения	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмывки	2 мес. отмывки	3 мес. отмывки
Милдронат® + фон	ДК, мкмоль/л	6,57±0,31	5,26±0,43*	4,16±0,37*	4,86±0,28*	6,31±0,53	6,53±0,63
Фоновая терапия		6,32±0,35	6,41±0,34	6,31±0,35	6,58±0,35	6,24±0,29	6,54±0,41
Милдронат®	МДА, мкмоль/л	6,34±0,34	3,62±0,41*	2,78±0,42*	2,78±0,42*	5,05±0,51*	5,95±0,61
Фоновая терапия		6,74±0,48	6,51±0,47	6,18±0,43	6,87±0,43	6,97±0,37	6,78±0,47

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий с исходными данными.

ступов и потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина, что обусловлено улучшением внутриклеточного энергообмена в кардиомиоцитах больных стенокардией в результате применения Милдроната [16]. Полученные результаты свидетельствуют о снижении интенсивности свободно-радикальных процессов в организме больных ИБС, принимающих Милдронат®, и подтвержда-

ют наличие у препарата достаточно выраженной антиоксидантной активности, что, безусловно, повышает кардиоцитопротективный потенциал препарата. Применение Милдроната в составе комплексной терапии больных со стабильной стенокардией позволит повысить эффективность традиционной антиангинальной терапии и улучшить качество жизни таких пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив 2011; 83(1):7-12. / Shalnova S.A., Deev A.D. Ischemic heart disease in Russia: incidence and therapy (by data of clinical and epidemiologic studies). *Terapevtichesky Arkhiv* 2011; 83 (1): 7-12.
- Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетание ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(4):44-5. / Shalnova S.A., Oganov R.G., Deev A.D. et al. Combination of ischemic heart disease with other non-infectious the adult population: association with age and risk factors. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 14 (4): 44-5.
- Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным Всемирного Регистра CLARIFY. Кардиология 2013; 53(8):28-33. / Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg F.G., Ford J. Ischemic heart disease. Modern reality by data of World Register CLARIFY. *Kardiologia* 2013; 53 (8): 28-33.
- Михин В.П. Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы, часть 1. Архив внутренней медицины. 2014. № 1 (15). С. 44-49. / Mikhin V.P. Cytoprotection in cardiology: achieved success and prospects. Part 1. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2014. No. 1 (15). P. 44-49.
- Меньшикова, Е.Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН – 1994, С.58-77. / Menshikova E.B. Biochemistry of oxidation stress. Oxidants and anti-oxidants / E.B. Menshikova, N.K. Zenkov, S.M. Shergin – Novosibirsk. Publishing house SO RAMS – 1994, P. 58-77.
- Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001 47-139. / Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshikova E.B. Oxidative stress. M.: Nauka, 2001 47-139.
- Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.: Антекс, 1993. 254 с. / Gatsura V.V. Drug correction of energetic exchange of stunned myocardium. M.: Antex, 1993. 254 p.
- Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские медицинские вести. 2008. Том 13, № 236. С. 41-43. / Vasyuk Y.A., Kulikov K.G., Kudryakov O.N., Krikunova O.V. Mitochondrial dysfunction in pathogenesis of acute myocardial infarction: principles of diagnostics and therapy by myocardial cytoprotectors // *Rossiyskiye meditsinskiye vesti*. 2008. Volume 13, No. 236. P. 41-43.
- Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната / Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2(76). – С.54-58. / Correction of myocardium dysfunction in patients with stable angina after coronary revascularization on the background of mildronate cytoprotector / Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. // *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal*. – 2009 – No. 2(76). – P. 54-58.
- Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. Гордеев И.Г., Бекчию Е.А., Люсов В.А., Волос Н.А., Ильина Е.Е., Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л. Российский кардиологический журнал 2005 N3, с.23-29. / Evaluation of myocardial cytoprotectors effect on process of peroxide oxidation of lipids in patients with stable angina before and after surgical myocardium revascularization. Gordeev I.G., Bekchiu E.A., Lyusov V.A., Volov N.A., Ilyina E.E., Lebedeva A.Y., Klykov L.L. *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal* 2005 N3, p. 23-29.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д. «Эффективность Мексикора у больных хронической сердечной недостаточностью». «Российский кардиологический журнал», 2009 №6 – С.49-55. / Statsenko M.E., Turkina S.V., Evtтерева E.D. Effectiveness of Mexicor in patients with chronic cardiac insufficiency. *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal*, 2009, No.6 – P. 49-55.
- Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах / Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и соавт. // Российский кардиологический журнал 2009. – N4(78). – С.55-63. / Clinical effectiveness and antioxidant activity of mildronate at ischemic strokes / Maximova M.Y., Kistenev B.A., Domashenko M.A. et al. // *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal* 2009 – N4 (78) – P. 55-63.
- Калвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova. 2002. № 3. С. 3–15. / Kalvinsh I.Y. Mildronate and trimetazidine: similarity and differences in their action // *Terra medica nova*. 2002. No.3. P.3–15.
- Хлебодаров Ф.Е., Тюрников П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. – 2009. № 6 (80). – с.34-38. / Khlebodarov F.E., Tyurikov P.Y., Mikhin V.P. Dysfunction of vascular endothelium and its correction by cytoprotectors in patients with stable angina of effort and arterial hypertension. *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal* – 2009. – No.6 (80). – P. 34-38.
- Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1997 – 392 с. / Modern methods in biochemistry / Ed. by V.N. Orekhovich. M.: Meditsina, 1997 – 392 p.
- Mildronate (MET-88) – Antianginal, Cardioprotectant. Drugs Fut. – 2001. – Vol.26. – № 1. – P.82-86.