



С.А. Румянцева ¹, Р.Г. Оганов ², В.А. Ступин ¹, Е.В. Силина ³,
А.С. Орлова ³, С.Б. Болевич ³, В.В. Афанасьев ⁴,
Е.Н. Кабаева ¹, С.А. Волик ¹

Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью

Несмотря на значительные успехи в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), они по-прежнему являются причиной почти 75% летальных исходов в популяции, а также одной из основных причин инвалидизации населения [1-3]. Существующее сегодня разделение заболеваний единой сосудистой системы по сферам «интересов врачей» на церебральную, кардиальную и патологию периферических сосудов с патофизиологической точки зрения не имеет биологического смысла. Чаще всего в организме развиваются параллельные поражения сосудистой системы, обусловленные единым патологическим процессом и получившие название причинной сосудистой коморбидности [1]. Отсутствие комплексного подхода к лечению больных с поражениями различных сосудистых областей приводит к симптоматическому лечению отдельных клинических проявлений, отодвигая сроки реализации комплексной патофизиологической терапии и, тем более, профилактики. Это хорошо иллюстрируется цифрами растущей инвалидизации пациентов с болезнями системы кровообращения (инсульт, инфаркт миокарда [ИМ], другие виды сосудистой патологии), по поводу которых в РФ только в 2011 г. инвалидами впервые было признано 349 700 человек [4].

Тканевая ишемия и ее маркеры

Естественным клиническим маркером нарастающей органной ишемии при сосудистой коморбидности является синдром артериальной гипертонии (АГ), который имеет место у 94,5% сосудистых больных, в том числе пациентов с острым инсультом [4]. Именно поэтому решить

проблему АГ за последние 20 лет в РФ не удалось, несмотря на появления огромного числа антигипертензивных препаратов, «нормализующих» артериальное давление (АД), и этот сосудистый синдром по-прежнему встречается практически у 41% российской популяции [1]. Расценивая АГ как «абсолютное зло», мы, возможно, забыли об адаптационно-компенсаторном характере, ведь за счет повышения АД увеличивается объем крови, проходящей через микроциркуляторное русло, а значит, улучшается и питание клеточной массы органов, страдающих от энергодифицита, развивающегося уже на начальных этапах тканевой ишемии.

Таблица 1. ССЗ у пациентов с инсультом (n = 614)

ССЗ, %	
АГ	94,5
ИБС, в т. ч.	61,3
Стенокардия	24,8
Постинфарктный кардиосклероз	19,3
ФП	26,5
Инсульт в анамнезе	23,3
СД	22,3
АГ + ИБС	59,8
АГ + ФП	25,8
АГ + ИБС + ФП	24,8
АГ + СД	21,5
АГ + ПИКС	18,0
АГ + ИБС + ФП + СД	5,8
АГ + ИБС (стенокардия+ ПИКС) + ФП	3,3
АГ + ИБС (стенокардия + ПИКС) + ФП + СД	1,8
Нет фоновой сосудистой патологии	5,4

Примечания: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий.

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова.

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

³ Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова.

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова.

Тканевая ишемия приводит, прежде всего, к нарушениям промежуточного метаболизма (обмена), лежащего в основе жизни закономерного порядка превращения веществ и энергии в живых системах, направленного на их сохранение и самовоспроизведение. Эти процессы идут через биохимический распад молекул глюкозы, жиров и сопровождаются выработкой энергии в виде главного энергоносителя – молекул АТФ.

Именно энергетическими запросами клеток объясняются все механизмы регуляции работы сердечно-сосудистой и дыхательных систем. Клиническими проявлениями тканевого коронарного энергодефицита могут служить: одышка и частота сердечных сокращений при физической нагрузке и даже чувство голода. Пожалуй, самым точным маркером нарушения синтеза энергии в тканях являются уровни глюкозы и лактата в сыворотке крови [5]. Доказательством справедливости подобных подходов является нарастание уровней маркеров окислительного стресса или дисбаланса свободно-радикальных процессов (СРП). Как известно, именно дисбаланс СРП, обусловленный первичным дефицитом субстратов окисления и кислорода, считается ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при всех патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и ведущих к апоптозу [3, 7]. В тоже время, необходимо отметить, что изменения активности нейрогуморальной системы, возникающие при тканевой ишемии, активация процессов перекисного окисления липидов, прогрессирование дисбаланса СРП рассматриваются сегодня фундаментальной наукой как первичные адапционно-компенсаторные процессы, что сближает их с синдромом АГ. Индикаторами начальных стадий энергодефицита, то есть объективным маркером «запускающих» или адаптивных стадий дисбаланса СРП, являются уровни генерации активных форм кислорода лейкоцитами (показатели интенсивности хемилюминисценции лейкоцитов в базальных условиях и при стимуляции [ПИХЛс] зимозаном). Достоверный маркер выраженности тканевого повреждения – изменение уровня малонового диальдегида (МДА), а в качестве маркера активации защитно-адаптационных реакций рассматривается уровень антиперекисной активности плазмы (АПА) [3, 6, 7].

Маркеры тканевого повреждения при ССЗ

Данные фундаментальных исследований, посвященных дисбалансу СРП, были подтверждены нами в проспективном сравнительном исследовании с участием 614 больных (51,1% мужчин и 48,9% женщин) в возрасте от 28 до 94 лет (средний возраст – $65,5 \pm 13,4$ года), госпитализированных по поводу острого инсульта с

сопутствующими ССЗ (АГ, ишемическая болезнь сердца [ИБС], сахарный диабет [СД] 2-го типа) в нейросудистые отделения городской клинической больницы № 15 г. Москвы. Данные о сосудистой коморбидности у пациентов представлены в таблице 1.

Наши данные о развитии острого инсульта на фоне уже сформировавшихся функционально-морфологических изменений в других сосудистых бассейнах совпадают с данными литературы о том, что 82% больных инсультом имеют ярко выраженный сердечный анамнез, у 75% выявляются кардиальные эмболии, в том числе у 56% – микроэмболы [3, 4, 6, 8].

Это объясняется, прежде всего, тем, что больший диаметр просвета артерий каротидной системы (5-7 мм) по сравнению с коронарными сосудами (3-4 мм) позволяет организму более длительно компенсировать атеросклеротические, а значит, и гемореологические изменения в эндотелии церебральных сосудов. Данная компенсация приводит к тому, что клиническая реализация факторов этиопатогенеза инсульта обычно отодвинута по времени от сроков возникновения коронарной и другой сосудистой патологии [4]. У всех больных был выявлен дисбаланс СРП, тяжесть которого достоверно и прогрессивно нарастала на фоне сосудистой коморбидности (табл. 2).

Сохранение факторов риска и отсутствие хирургической или комплексной фармакологической коррекции приводят к срыву компенсаторных механизмов, что в клинической практике реализуется развитием острых сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ и острый инсульт, которые, собственно, и обуславливают высокий уровень сосудистой смертности в РФ. С патофизиологической точки зрения именно в этот момент СРП, ранние стадии которых активируют энергосинтез, меняют свой характер с адапционного на деструктивный [6].

Модель прогноза ишемического инсульта

Как было показано в нашем исследовании, граница между жизнью и смертью проходит по предельным уровням лабораторных маркеров СРП, поздние стадии которых не просто отражают тяжесть энергодефицита, но и активно его стимулируют. Данное исследование включало 826 лиц с критическими состояниями различного генеза, включая 381 (46,1%) пациента с острым инсультом, у 302 из которых был диагностирован инфаркт мозга и у 79 – внутримозговое кровоизлияние [3, 6, 9].

Критический уровень АПА был отмечен у пациентов с инфарктом мозга < 5,6 и < 6,1 – для внутримозгового кровоизлияния. Критические значения МДА, являющегося отражением уровня тканевого некроза

Таблица 2. Показатели СРП у больных с различными формами сосудистой коморбидности

Параметр	Норма (n = 33)	ЦВБ (n = 308)	ЦВБ + ИБС (n = 84)	ЦВБ + ПИКС (n = 22)	ЦВБ + ФП (n = 31)	ЦВБ + СД (n = 136)
ПИХЛс, мВ/сек x 10 ⁶ лейкоцитов	435,8 ± 32,5	716,2 ± 93,4	1106,7 ± 107,3*	1114,5 ± 202,4*	888,5 ± 171,5	1280,9 ± 191,8**
АПА	4,06 ± 0,22	3,39 ± 0,19**	3,46 ± 0,15*	2,92 ± 0,24*	3,5 ± 0,3	3,54 ± 0,32
МДА, мкмоль/л	2,92 ± 0,17	3,59 ± 0,24	3,8 ± 0,42	3,82 ± 0,28**	3,28 ± 0,19*	3,37 ± 0,27*

Примечания: Данные представлены в виде M ± m; * – p < 0,05, ** – p < 0,01 по сравнению с нормальными значениями.



Рис. 1. Математическая модель прогноза ишемического инсульта

Примечание: X_1 – уровень сознания (0 – не нарушено; 1 – сонливость; 2 – оглушение; 3 – сопор; 4 – кома); X_3 – уровень глюкозы крови; X_4 – лейкоциты крови ($\times 10^9/l$); X_5 – индуцированная/ спонтанная хемилуминесценция лейкоцитов; X_5 – МДА (мкмоль/л).

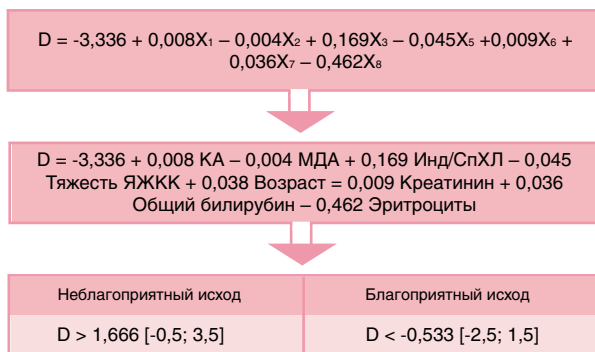


Рис. 2. Математическая модель прогноза исхода желудочно-кишечных кровотечений

Примечание: X_1 – КА; X_2 – МДА (мкм/л); X_3 – 1/АПА = индуцированная/спонтанная хемилуминесценция лейкоцитов; X_4 – степень тяжести желудочно-кишечного кровотечения из язвы (1 – легкое, 2 – средняя, 3 – тяжелая); X_5 – возраст (годы); X_6 – креатинин (ммоль/л); X_7 – общий билирубин (мМоль/л); X_8 – эритроциты крови ($\times 10^{12}/l$).

и апоптоза, составили $> 6,69$ для инфаркта мозга и $> 6,09$ – для внутримозгового кровоизлияния. На основании многофакторного анализа 190 параметров была разработана математическая модель прогноза ишемического инсульта, с помощью которой удалось доказать, что использование показателей АПА, МДА, уровня сознания, глюкозы и лейкоцитов крови позволяет с точностью до 91,1% прогнозировать исход острого инсульта в первые сутки.

Проведенный анализ бинарной логистической регрессии подтвердил высокую прогностическую значимость модели. В результате определена формула:

$$z = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + a,$$

где $x_1 \dots x_n$ – значения переменных, соответствующих рассматриваемым случаям; $b_1 \dots b_n$ – коэффициенты, рассчитываемые в процессе бинарной регрессии; a – константа. Далее для определения вероятности наступления события для некоторого случая полученный результат использовался в формуле $p = 1/(1 + e^z)$. Если $p < 0,5$ – можно предположить, что событие не наступит, в противном случае предполагается наступление события.

Наибольший вклад в ранний прогноз церебрального инсульта делают такие показатели, как уровень сознания и МДА. Определена значимая корреляция средней силы ($r = 0,679$; $p < 0,001$).

При значении индекса $D > 1,350$ пациент попадает в группу с «неблагоприятным исходом», при $D < -0,622$ – с «благоприятным исходом». Точность

прогнозирования при недифференцированном инсульте составляет 85,9%.

Аналогичные переменные при пошаговой минимизации их числа установлены при инсульте, что позволило с достоверной точностью провести анализ и сформулировать математическую модель исхода ишемического инсульта (рис. 1).

Кроме того, следует отметить, что синдром кровотечения, развивающегося у больных в критических состояниях, в том числе при ССЗ, является хорошей моделью острой органной ишемии, что и отражается в увеличении летальности у таких пациентов в 2-4 раза. При этом и по лабораторным данным, и по данным аутопсии, потеря крови не значима. Однако маркеры СРП и здесь подтверждают свое прогностическое значение.

Так, снижение АПА $> 7,35$ и повышение МДА $< 7,58$ всегда указывают на неблагоприятный прогноз у больных с кровотечениями из острых язв при ССЗ (при остром инсульте, тяжелом течении ИМ, осложненном течении послеоперационного периода после операций коронарного шунтирования). Точность представленной концепции подтверждает и математическая модель, при использовании которой достоверность прогноза при кровотечениях из острых язв на основании показателей СРП (АПА, МДА) в сочетании с данными возраста, креатинина и билирубина составила 88,2%. Для разработки более точного прогноза при кровотечениях из острых язв на основе маркеров СРП была выбрана диагностическая модель применения главных компонент, куда вошли и исследуемые нами параметры оксидативного статуса, а также такие показатели, как тяжесть состояния, возраст, количество эритроцитов, уровень креатинина и общего билирубина.

По итогам дискриминантного анализа, при результате $D > 1,666$ пациент попадает в группу с «неблагоприятным исходом» при кровотечениях из острых язв, при $D < -0,533$ – с «благоприятным исходом». Точность прогнозирования составляет 87,8% ($p < 0,05$).

Полученная формула, позволяющая прогнозировать исход при кровотечениях из острых язв уже на первые сутки госпитализации, представлена на рисунке 2.

Таким образом, дисбаланс СРП, который реализуется повышением активности их кислородного этапа (ПИХЛс) с одновременным снижением уровня АПА и нарастанием МДА, характеризует дезадаптационный тип реакций организма на энергодефицит, что предопределяет более тяжелое течение и указывает на плохой прогноз различных заболеваний [6, 9-11].

Возможности коррекции тканевой ишемии

Терапия, начатая на поздних стадиях ССЗ, не может радикально повлиять на патофизиологическую ситуацию, поскольку патологический процесс уже затронул непосредственно внутриклеточные и внутриядерные структуры, включив генетически детерминированную систему гибели клетки (апоптоза и некроза). Именно поэтому так важно начинать лечение своевременно. При ранних проявлениях энергодефицита, какими бы клиническими или лабораторными

симптомами-маркерами он не манифестировал, обязательно необходимо подключать терапию, стимулирующую энергосинтез. Из множества выработанных в процессе эволюции механизмов синтеза энергии наибольшее значение для сохранения жизнедеятельности живого организмы имеют гликолиз (окисление глюкозы) и окисление жирных кислот (β -окисление). Оба механизма имеют свои плюсы и минусы. Гликолиз дает меньшее количество энергии по сравнению с β -окислением, но при этом в единицу времени расходуется и достоверно меньшее количество кислорода, предохраняя, таким образом, и организм, и клетку от перехода метаболической системы в вышеописанный окислительный стресс. Проблема заключается в том, что сердечная мышца, не имея физиологического покоя, 60-80% энергии получает путем β -окисления, становясь особенно уязвимой в условиях даже минимального кислородного голодания. В митохондриях в результате β -окисления жирных кислот образуется ацетилкоэнзим А, который поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ.

Когда же клетки испытывают дефицит кислорода, что бывает в условиях гипоксии, метаболизм миокарда меняется. Короткоцепочечные и длинноцепочечные жирные кислоты поступают в митохондрии, но для их окисления кислорода в клетке не хватает. В результате недоокисления в кардиомиоцитах накапливаются недоокисленные активные формы жирных кислот в виде ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. Именно эти метаболиты способны разрушать клеточные мембраны и блокировать доставку АТФ органеллам клетки. В результате может наступить гибель клеток. Недоокисленные продукты длинноцепочечных жирных кислот, ацилкарнитин и ацилкоэнзим А, блокируют Ca^{2+} -АТФазу саркоплазматического ретикулума (кальциевый насос), Na^+K^+ -АТФазу сарколеммы (натриевый и калиевый насосы) и аденин-нуклеотидтранслоказу (АТФ-насос). Накопление недоокисленных жирных кислот в условиях недостатка кислорода блокирует также окисление глюкозы, как это имеет место в случае реперфузии ишемизированного миокарда. Длинноцепочечный ацилкарнитин способен вызвать контрактуру ишемизированного миокарда. Интенсивное окисление жирных кислот в миокарде в постшемический период резко снижает функциональные возможности сердца [3, 9].

Зная о том, что сердце получает нутритивную подпитку только в период диастолы, усилия кардиологов направляются главным образом на ее удлинение. Именно этот эффект достигается при использовании препаратов, урежающих сердечный ритм (гликозиды, β -адреноблокаторы и т.д.). Однако имеется еще один механизм, недостаточно полно используемый сегодня как в кардиологической и неврологической, так и в общеврачебной практике [12]. Этот механизм, как ни странно, одновременно снижает внутриклеточный уровень синтеза энергии и обеспечивает использование клеткой энергетически «выгодных» субстратов. Однако сразу возникает вопрос: а зачем клетке такой сложный путь поддержания энергетической безопасности? Ответ кроется в физиологии работы сердца,

обеспечивающего нормальное функционирование всей сердечно-сосудистой системы. Для сохранения жизнеспособности ткани сердца при ишемии следует всеми доступными методами ограничить выброс жирных кислот в кровь и их проникновение в митохондрии, снижая выраженность кислородо-затратного β -окисления. В то же время для выживания кардиомиоцитов необходимо обеспечить доставку внутрь клетки повышенного количества глюкозы, активировать ее окисление и обеспечить вовлечение пирувата в цикл Кребса. Только этот механизм, которым обладают единичные цитопротекторы, например мельдоний (милдронат®; Гриндекс, Латвия), обеспечивает защиту клеток и их энергосинтезирующего аппарата в условиях ишемии и повышенной нагрузки [12, 13].

Кислородное голодание, которое испытывает организм при попытках использовать для энергосинтеза свободные жирные кислоты, может усугубляться на фоне нерациональных фармакологических воздействий, например при попытках в условиях тканевой гипоксии применять стимуляторы β -окисления, к каковым относится L-карнитин [14]. В противовес этому, милдронат® (Гриндекс, Латвия), являющийся блокатором окисления жирных кислот, обладает многокомпонентным действием, стабилизирующим микроциркуляторный кровоток и энергогомеостаз.

Милдронат® (Гриндекс, Латвия) по своей химической природе является структуральным аналогом γ -бутиробетаина, близкого по строению к ключевому медиатору сосудистой и нервной системы – ацетилхолину. Стимулирующее действие на рецепторы ацетилхолина, которым обладает препарат в условиях ишемии, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы, за счет чего увеличивается синтез оксида азота (NO) и снижается содержание внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного русла и артерий мышечного типа, вызывая мягкую рецепторно-индуцированную вазодилатацию, крайне важную в условиях тканевой ишемии у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, в том числе и на ранних стадиях. Так, по данным литературы, назначение мельдония (милдронат®; Гриндекс, Латвия) в дополнение к средствам базисной терапии, включая больных с коронарным шунтированием и эндоваскулярными вмешательствами на коронарных артериях, способствовало снижению внутримиекардиального напряжения, нормализации состояния эндотелиальной и гуморальной регуляции (по параметрам обмена оксида азота), уменьшению содержания перекисного окисления липидов и повышению уровня защитных антиоксидантных систем (АПА) [10].

Кроме того, милдронат® (Гриндекс, Латвия) снижает синтез и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток и их карнитинзависимое окисление, «экономя» кислород и препятствуя накоплению в клетках активных радикалов ацилкарнитина. За счет двойного механизма действия милдронат® (Гриндекс, Латвия) в условиях ишемии и гипоксии

восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления, предупреждает нарушение транспорта АТФ, а также устраняет накопление токсических продуктов обмена, защищая клетки от повреждения, одновременно заставляя их активно использовать в гликолитическом цикле энергетически выгодный пируват. Доказательством выраженного кардиопротективного действия милдроната (Гриндекс, Латвия) стало мультицентровое двойное слепое контролируемое плацебо испытание MILSS (МИЛдронат при Стабильной Стенокардии), которое проводилось в 37 исследовательских центрах Латвии, Литвы, России и Украины [13]. Исследование, выполненное в строгом соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP), было посвящено изучению влияния милдроната (Гриндекс, Латвия) на толерантность к физической нагрузке у больных стенокардией. Его результаты убедительно показали, что включение препарата в комплекс стандартных средств терапии достоверно улучшает качество жизни лиц со стенокардией, уменьшая выраженность и длительность болевых синдромов, давая пациентам возможность увеличивать объем физических нагрузок, стимулируя как физическую активность, так и параметры психологического статуса [15].

Доказательная база кардиопротективного действия милдроната (Гриндекс, Латвия) включает также большое число других исследований, подтверждающих замедление образования некротической зоны и укорочения реабилитационного периода у больных ИМ при его использовании [16-18]. При сердечной недостаточности препарат повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии [13, 19]. Эти же механизмы срабатывают и при острых, и при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга [8, 20, 21]. Последние фундаментальные исследования подтверждают общность механизмов реализации ишемического повреждения у лиц с ИМ, а также с ишемическим атеротромботическим инсультом. Об этом свидетельствуют сходные уровни и однотипные корреляции с тяжестью течения заболевания и прогнозом как ИМ, так и остро инсульта таких маркеров тканевого апоптоза, как белки теплового шока, матриксные металлопротеиназы, интерлейкины, фактор некроза опухоли и fas-лиганды [22, 23].

Целесообразность применения милдроната (Гриндекс, Латвия) с точки зрения его влияния на качество жизни пациентов с ССЗ абсолютно ясна. Именно по причине высокой коморбидности пациентов с ССЗ и цереброваскулярной болезнью возникает необходимость иметь в арсенале универсальный цитопротектор с выраженной нейро-, кардио- и ангиопротекцией, обладающий антиоксидантными свойствами, который бы мог хорошо сочетаться как с препаратами основной терапии, так и с цитопротекторами. Среди существующих цитопротекторов таковым является милдронат® (Гриндекс, Латвия).

Высокая эффективность и антиоксидантное действие милдроната (Гриндекс, Латвия) доказаны у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения [24-26].

Обладая особым механизмом действия, не связанным с конкуренцией за обеспечение энергией из субстратов в цикле Кребса, мельдоний (милдронат®; Гриндекс, Латвия) можно применять совместно с сукцинатами и препаратами с нейротрофическими и нейромодуляторными свойствами. Учитывая, что препараты янтарной кислоты обладают прямым энергизирующим эффектом, связанным с активацией работы дыхательной цепи в условиях дефицита кислорода за счет окисления сукцината, входящего в состав молекулы, более раннее применение мельдония (милдронат®; Гриндекс, Латвия) способствует более эффективной работе сукцината.

В тоже время, следует помнить, что милдронат® (Гриндекс, Латвия) усиливает действие некоторых гипотензивных и коронародилатирующих средств, сердечных гликозидов [26]. Несмотря на то, что этот цитопротектор не является односистемным коэргистом указанных групп препаратов, при их длительном совместном использовании становится возможным снижение стандартных дозировок антигипертензивных средств и других кардиопротекторов. По данным последних исследований в области кардиологии и неврологии, наиболее эффективной дозой считается 1000 мг/сут. В случае перенесенных острых коронарных и церебральных событий, а также в последующей реабилитации пациентов, лечение необходимо проводить, начиная с инъекций по 500 мг/сут (1 ампула) в течение 10-14 дней с последующим переходом на пероральную форму в суточной дозе 1000 мг (по 500 мг два раза в сутки). Общий курс составляет не менее 6 недель. В случае необходимости коррекции хронических нарушений мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, ИБС без острых событий в анамнезе, милдронат® (Гриндекс, Латвия) применяется по 500 мг дважды в сутки в составе комплексной терапии. В нескольких рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях доказаны преимущество длительной (минимум на протяжении года) терапии перед курсовой (прерывистой) терапией, а также безопасность продолжительного лечения милдронатом (Гриндекс, Латвия) [15, 20].

Выводы

Таким образом, в ходе многочисленных исследований подтверждены саногенетические механизмы и целесообразность применения блокаторов β-окисления в комплексной терапии сосудистых поражений сердца и головного мозга. Милдронат® (Гриндекс, Латвия) наиболее соответствует требованиям к универсальному цитопротектору для комплексного лечения коморбидных пациентов с заболеваниями системы кровообращения в целом.

Список литературы, включающий 27 пунктов, находится в редакции.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – 9 (3). – С. 316-322.