

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ: СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Москва
2015

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Классификация цитопротекторов по локализации фармакологического эффекта	4
Механизм действия цитопротекторов	5
Роль цитопротекторов в лечении ишемической болезни сердца	7
Применение цитопротекторов при нарушениях ритма	9
Цитопротекторы в неврологии	10
Эндокринологические аспекты применения цитопротекторов	13
Цитопротекторы в спортивной медицине	15
Перспективы применения цитопротекторов	16
Список литературы	18

ВВЕДЕНИЕ

Цитопротекторы – буквально «защищающие клетку», класс фармакологических препаратов, прочно занявший свое место в лечении внутренних болезней. Следует отметить, что до сих пор нет четкой дифференциации, какие препараты следует относить к цитопротекторам. Так, гастроэнтерологи, говоря о цитопротекции имеют, прежде всего, ввиду препараты улучшающие свойства желудочной слизи, гепатологи – препараты улучшающие метаболизм печени (эссенциальные фосфолипиды, флавоноиды и.т.д.). В более широком смысле к цитопротекторам относятся лекарственные средства, действующие на метаболизм всего организма, что позволяет оказывать влияние не на следствие патологического процесса, а на его причины, на клеточном уровне.

К сожалению, до настоящего времени не существует единой классификации цитопротекторов [22]. Учитывая современный уровень знаний в области биохимии и патофизиологии клетки, развитие технологий синтеза органических соединений и возможности фармацевтической промышленности, представляется, что наиболее удобна классификация, предложенная В.П.Михиным (2011):

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы:

1.1. Торможение окисления жирных кислот:

- подавление бета-окисления жирных кислот (триметазидин);
- подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (милдронат);

1.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина);

1.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10).

2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии (фосфокреатин, глюкозо-инсулиновая смесь, янтарная кислота).

3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин) — мало разработана и малоэффективна.

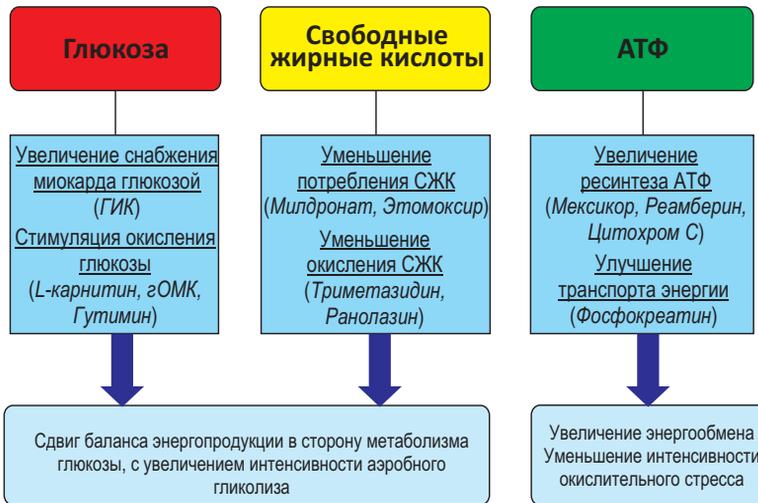
4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

Из перечисленных препаратов наибольшее применение нашли так называемые внутримитохондриальные цитопротекторы [1,5]. Основа их действия – оптимизация метаболизма клетки, находящейся в условиях ишемии и оксидативно-

го стресса [17,33,41.44] - рис.1. Неудивительно, в этой связи, что основное свое применение они нашли в кардиологии, главным образом для лечения ишемической болезни сердца, причем стали настолько популярны, что такие термины как «кардиоцитопротекторы», «миокардиальные» и «внутримитохондриальные» цитопротекторы стали фактически синонимами [1,8,45].

Рисунок 1.

Принципиальные возможности оптимизации клеточной энергопродукции в условиях ишемии.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ

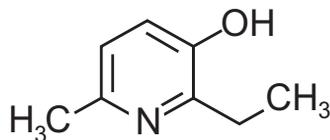
«Пионером» данной фармакологической группы стал препарат триметазидин [39]. Действие препарата основано на блокировании бета-окисления жирных кислот в митохондриях за счет ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы, что позволяет с одной стороны не допустить повреждающего действия недоокисленных фрагментов жирных кислот на клеточные структуры, а с другой перераспределить ограниченное количество кислорода в клетке миокарда в условиях ишемии на аэробное окисление глюкозы [2,42,43]. Препарат не рекомендован для лечения острого коронарного синдрома, не имеет инъекционной

формы, однако до сих пор является достаточно популярным лекарственным средством в лечении стенокардии напряжения.

Сходный фармакологический эффект в ишемизированном миокарде достигается применением другого лекарственного средства – мельдония. Мельдоний инактивирует образование карнитина (из бета-бутир-о-бета-таингид-ро-ксилазы), который, в свою очередь, обеспечивает транспорт свободных жирных кислот (СЖК) в митохондрии клетки [14]. В результате также ограничивается поступление в митохондрии СЖК, на окисление которых, требуется много кислорода.

Возможности применения цитопротекторов существенно расширились с открытием **этилметилгидроксипиридина сукцината (мексикора)**.

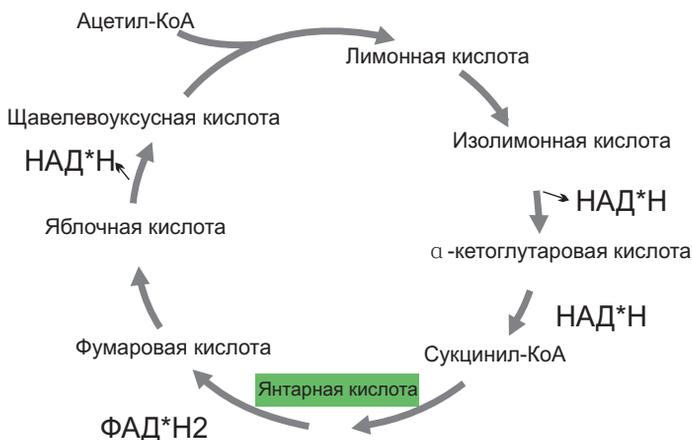
Преимущество этого препарата – в уникальном сочетании антигипоксанта и антиоксидантного действия его компонентов. Мексикор содержит в своем составе метаболит цикла трикарбоновых кислот – сукцинат, который способен поддерживать при гипоксии активность сукцинатоксидазного звена [25]. Это важно, так как ФАД-зависимое звено цикла Кребса угнетается при гипоксии и ишемии значительно позднее по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами и может достаточно длительно поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене – сукцината (янтарной кислоты) - **рис.2**.



Антирадикальная составляющая мексикора – препарат из класса 3-окси-пиридинов эмоксипин, который является синтетическим антирадикальным средством, обладающим широким спектром биологического действия [18]. Он ингибирует свободнорадикальное окисление, активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны.

Рисунок 2.

Цикл трикарбоновых кислот. Место янтарной кислоты в окислительной цепи.



Соединение в мексикоре янтарной кислоты с оксипиридином позволяет резко повысить проницаемость комплекса через биомембраны и доставку сукцината непосредственно в митохондрии, так как оксипиридин обладает не только свойствами антиоксиданта, но и пенетранта.

В условиях умеренной гипоксии или ишемии сукцинат, входящий в состав препарата, препятствует развитию недостаточности окислительного фосфорилирования, повышает утилизацию лактата и пирувата, что предотвращает возникновение или усугубление энергодифицита кардиомиоцитов и соответствующее расстройство их функций. Если выраженность гипоксии значительна, определяющей в цитопротективном действии препарата становится его антиоксидантная активность, благодаря которой снижается накопление высокоактивных форм и соединений кислорода, уменьшается проницаемость и разрушение биомембран, предупреждается гибель клетки [21,25].

РОЛЬ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

При лечении стенокардии напряжения применение цитопротекторов позволяет достичь эффектов, связанных с улучшением качества жизни пациентов,

снижения риска осложнений и прогрессирования функционального класса стенокардии [1,10,13] - **таблица 1** .

Таблица 1. Влияние мексикора на клиническое течение ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии. Основные клинические эффекты

Острый коронарный синдром	Стенокардия напряжения	Артериальная гипертония
<p>Уменьшение проявления окислительного стресса</p> <p>Снижение степени диастолической дисфункции</p> <p>Сокращение количества эпизодов нарушения ритма</p> <p>Сокращение зон акинезии</p> <p>Восстановление нарушенной сегментарной сократимости</p>	<p>Увеличение физической толерантности</p> <p>Уменьшение резистентности к пролонгированным нитратам</p> <p>Улучшение параметров эндотелиальной дисфункции</p>	<p>Ускорение стабилизации АД на фоне стандартной терапии</p> <p>Уменьшение числа предкризовых состояний</p> <p>Сокращение сроков посткризовой стабилизации состояния</p> <p>Снижение риска рецидивов гипертонического криза</p>

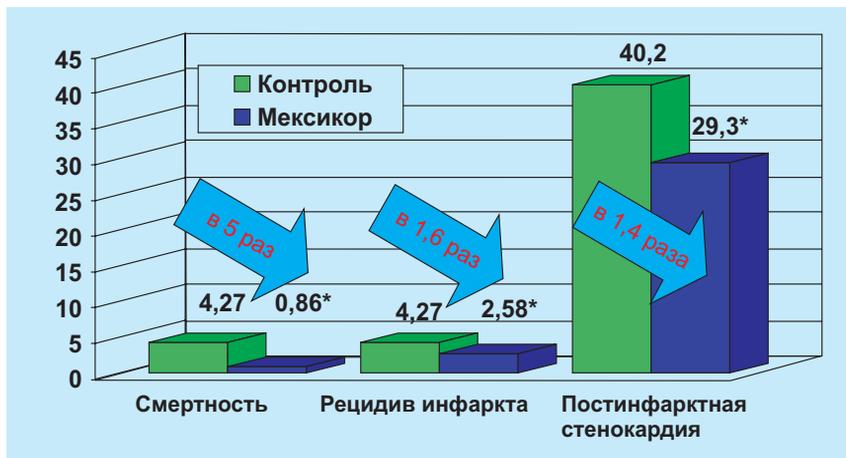
Использование препаратов класса цитопротекторов направленное на восстановление метаболизма кардиомиоцитов способно привести к нормализации электрофизиологических функций миокарда [16, 19,33].

Двойное (антигипоксантающее и антирадикальное) действие мексикора сделало возможным успешное его применение в неотложной кардиологии, в частности при остром коронарном синдроме [9,28].

В исследованиях, проведенных у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) выявлено, что мексикор, способствует улучшению клинического течения заболевания, что проявляется снижением частоты встречаемости и продолжительности эпизодов ишемии миокарда в периинфарктной зоне, уменьшением количества наджелудочковых экстрасистол, большим приростом фракции выброса левого желудочка, улучшением прогноза в подостром периоде ИМ– **диаграмма 1**.

Диаграмма 1.

Оценка течения подострого периода инфаркта миокарда у пациентов, получавших мексикор



Применение мексикора в протоколе лечения инфаркта миокарда по сравнению со стандартной терапией позволяет снизить смертность в 5 раз, сократить число рецидивов в 1,6 раза, уменьшить частоту развития постинфарктной стенокардии в 1,4 раза [7].

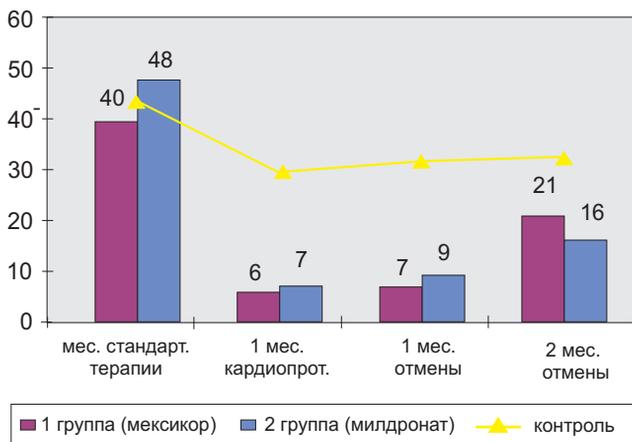
ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА

Антиаритмическое действие цитопротекторов наиболее наглядно проявляется при коррекции желудочковых экстрасистол, в том числе высоких градаций – **диаграмма 2.**

В проведенных исследованиях комплексная терапия цитопротекторами у больных ИБС привела к купированию залповой аритмии и отсутствию её рецидивов в течение одного месяца после отмены цитопротектора. Эффект последствия цитопротекторов сохранялся в исследуемых группах в течение 2-х месяцев после их отмены [32].

Диаграмма 2.

Эффективность применения цитопротекторов в составе комплексной терапии нарушений ритма у больных ИБС (число эпизодов групповой желудочковой экстрасистолии/сут) (ЖЭ)



Месяц терапии цитопротекторами в сочетании с базовой терапией привел к снижению количества групповых ЖЭ более чем в 5 раз ($p < 0,001$) по сравнению с контролем

Больные коронарной болезнью в половине случаев умирают внезапно, при этом основной причиной **внезапной сердечной смерти (ВСС)** являются желудочковые аритмии высоких градаций.

Коррекция нарушений ритма у больных ИБС при приеме цитопротекторов – важный показатель объективизации эффективности применяемого лечения, доступный для оценки даже в амбулаторных условиях стандартной поликлиники (холтеровское мониторирование) [20].

ЦИТОПРОТЕКТОРЫ В НЕВРОЛОГИИ

Совокупность фармакологических эффектов цитопротекторов формируют предпосылки для их широкого применения в лечении не только в кардиологии, но и при патологии нервной системы [12]. С учетом особенности метаболизма клеток головного мозга (жирные кислоты не проникают сквозь гематоэнцефалический барьер, что делает малоэффективным действие препаратов, основанных на ингибировании их окисления) наиболее широкий спектр показаний, при которых достоверно исследован положительный эффект метаболитических препаратов, также принадлежит 2–этил–6–метил–3–оксипиридина сукцинату (мексикору).

Данный препарат с успехом применяется при лечении неврологических заболеваний таких как дисциркуляторная энцефалопатия, легкие и умеренные когнитивные расстройства, в комплексной терапии ишемического инсульта [4,35].

В серии клинических исследований было установлено, что мексикор повышает устойчивость кровообращения головного мозга в условиях гипоперфузии, предупреждает снижение кровотока в реперфузионном периоде после ишемии. Препарат способствует адаптации к повреждающему действию ишемии, тормозя истощение углеводных запасов, блокируя постишемическое падение утилизации глюкозы и кислорода головным мозгом и препятствуя прогрессивному накоплению лактата.

Сравнительный анализ динамики изменений неврологического статуса у больных перенесших инсульт показал, что при применении мексикора наблюдается более значительный регресс очаговых и общемозговых симптомов; уменьшение пирамидных и атактических нарушений, глазодвигательных расстройств, сенсорного дефицита [36, 37] – **таблица 2.**

Таблица 2.

Показатели Американской шкалы степени тяжести инсульта у больных с ишемическим инсультом на фоне лечения Мексикором и в контрольной группе [Фирсов А.А., 2011]

Группы	1 сутки	21 сутки
Мексикор	13,9±1,5	5,8±0,9*
Контроль	14,5±1,1	8,5±0,8*

*-P<0,001

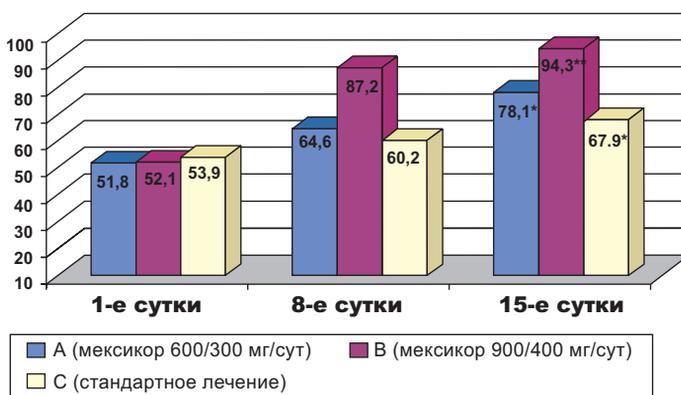
Важнейшим критерием оценки качества лечения ишемического инсульта является определение степени инвалидизации пациента/ Согласно результатам проведенного обследования с помощью индекса Бартела более половины пациентов на фоне применения мексикора добились уровня легкой зависимости или полной независимости от посторонней помощи, тогда как в группе контроля данное состояние имело место лишь у 17,5% пациентов [36]. В ходе проведенных исследований было установлено, что эффект в отношении снижения степени инвалидизации пациента после перенесенного ишемического инсульта достоверно дозозависим. За 2 недели терапии в группе получавших мексикор в начальной дозе 600 мг/сут, среднее увеличение показателя индекса Бартела составило 50%, в группе В, получавших мексикор в дозе 900

мг/сут - 81%, что оказалось выше чем в контроле в 2 и 3,2 раза соответственно [38] - **диаграмма 3.**

Терапия ишемического инсульта препаратом «Мексикор®» хорошо переносится пациентами. Препарат не вызывает серьезных нежелательных явлений, не вызывает нарушения жизненных функций организма, не оказывает отрицательного влияния на соматический и неврологический статус пациентов.

Диаграмма 3.

Динамика степени зависимости пациента от посторонней помощи. Индекс Бартела, средний балл.



Хронические нарушения мозгового кровообращения, (хроническая церебральная ишемия) также являются показаниями для эффективного применения этилметилгидроксипиридина сукцината. Особенно это касается тех случаев, когда дисциркуляторная энцефалопатия связана с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга, либо необратимым изменением их архитектоники различного генеза. Клинически эффект мексикора при дисциркуляторных энцефалопатиях объективизируется по соответствующим неврологическим шкалам и индексам [11]. При его применении достоверно отмечаются регресс статолокомоторных расстройств и улучшение координации движений, улучшение гностико-мнестических функций и памяти на текущие события, уменьшение экстрапирамидных расстройств, снижается число субъективных жалоб (головокружение, шум в ушах, нарушения сна и т.д.).

Применение мексикора позволяет улучшить клиническое течение изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмы за счет позитивного влияния препарата на восстановление витальных функций, регресс гемодинамических

и неврологических нарушений [6]. Инфузия мексикора у таких больных оказывает положительное влияние на процессы оксигенации крови, транспорта и потребления кислорода в клетках нервной и сердечно-сосудистой систем, позволяет уменьшить степень влияния свободнорадикальных процессов на патофизиологические механизмы, отягчающие динамику черепно-мозговой травмы.

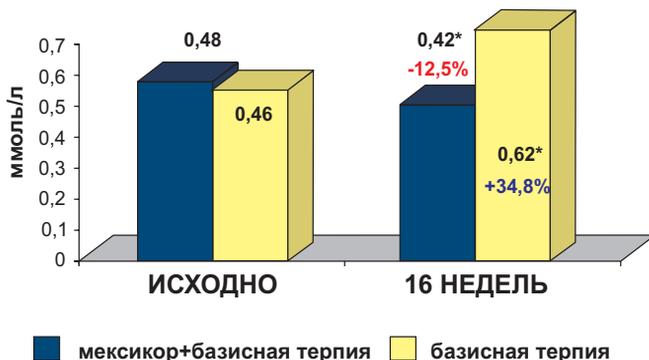
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Назначение цитопротекторов оказалось эффективным и при лечении сочетанной кардиоэндокринной патологии [30,34]. Отмечено их позитивное влияние на углеводный и липидный обмен, снижение скорость прогрессирования атеросклероза, уменьшение выраженности оксидативного стресса. Опыт применения мексикора у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне сахарного диабета 2 (СД 2 типа) типа показал, что в сравнении с контролем у пациентов основной группы отмечались лучшие показатели клинического состояния пациентов, толерантности к физической нагрузке, отмечалась достоверно положительная динамика показателей качества жизни по данным Миннесотского опросника [30].

Важно также и то, что в ходе исследований был выявлен фармакологический синергизм комбинации мексикор+аторвастатин. Применение аторвастатина и мексикора у пациентов с ХСН и СД 2 типа в течение 16 недель в составе комбинированной терапии сопровождалось увеличением сократимости миокарда и уменьшением выраженности диастолической дисфункции, достоверным положительным влиянием на состояние процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов. Отмечен и гепатопротективный эффект данной комбинации, показатели цитолиза, закономерно увеличивающиеся при приеме статинов, в случае дополнительного приема мексикора напротив снижались, достигая нормальных значений [29] – **диаграмма 3**.

Диаграмма 3.

Влияние терапии с включением аторвастатина и мексикора на уровень АЛТ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа.

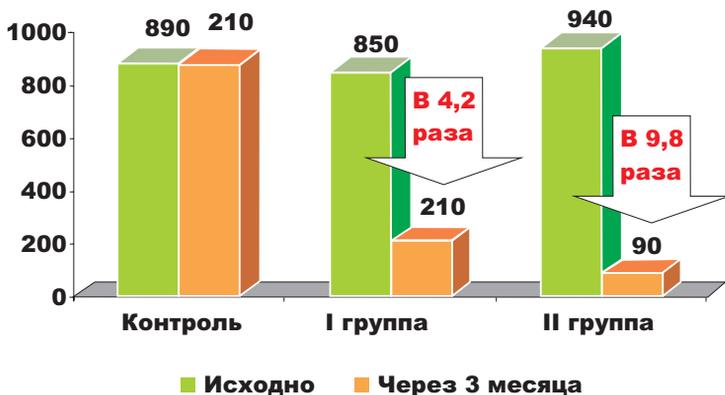


Спектр применения цитопротекторов в эндокринологии безусловно может быть расширен. Так, при аутоиммунном тиреозите (АИТ) применение мексикора в комплексе лекарственной терапии оказывает позитивное влияние на течение заболевания, которое выражается в снижении степени процессов аутоиммунной деструкции ткани щитовидной железы, восстановлении её функциональной активности [31]. Результаты оценки динамики АТ-ТПО (антитела к тиропероксидазе), основного маркера иммунопатологического процесса при АИТ приведены на **диаграмме 4**.

Положительные эффекты мексикора усиливались при совместном назначении цитопротектора с симвастатином «Вазилип». Использование комбинации статин+цитопротектор при аутоиммунном тиреозите можно рассматривать как эффективный и перспективный метод лечения этого заболевания (возможно патогенетический), позволяющий добиться стойкого (не менее 1 года) терапевтического эффекта.

Диаграмма 4.

Динамика АТ - ТПО в исследуемых группах, мМЕ/л



Положительные эффекты мексикора усиливались при совместном назначении цитопротектора с симвастатином «Вазилип». Использование комбинации статин+цитопротектор при аутоиммунном тиреоидите можно рассматривать как эффективный и перспективный метод лечения этого заболевания (возможно патогенетический), позволяющий добиться стойкого (не менее 1 года) терапевтического эффекта.

ЦИТОПРОТЕКТОРЫ В СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Оптимизация клеточной энергопродукции, достигаемая, при приеме цитопротекторов позволяет рассматривать их как перспективное направление развития спортивной медицины. Так, по данным различных исследователей, отмечено позитивное влияние этилметилгидроксипиридиносукцината на функциональное состояние спортсмена, а именно его работоспособность, выносливость, состояние адаптационных резервов [3,27]. При синдроме перетренировки у спортсменов цитопротективная терапия мексикором оказалась способна улучшить диастолическую функцию левого желудочка, уменьшить проявления окислительного стресса, снижать аритмическую активность миокарда, восстанавливать процессы реполяризации в миокарде. У молодых спортсменов применение препарата позволило предотвратить

развитие «патологического спортивного сердца», снизить риски связанные с нестабильностью миокарда в ходе повышенных соревновательных и тренировочных нагрузок [3].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Спектр применения современных цитопротекторов в клинической практике, таким образом, достаточно широк. Накопленный опыт клинических исследований позволяет рекомендовать их назначение в составе комплексной терапии ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, эндокринных и дисметаболических нарушениях, дисциркуляторных расстройствах. - **таблица 3.**

Таблица 3.
Области эффективного применения цитопротекторов
(по материалам опубликованных исследований)

	Триметазидин	Милдронат	Мексикор
Острый коронарный синдром	-	+	++
Стабильная стенокардия	+	+	+
Артериальная гипертония	+	+	+
Нарушения ритма	-	+	++
ОНМК	-	+	+
Дисциркуляторная энцефалопатия	-	+	+
Когнитивные расстройства	-	+	+
Аутоиммунный тиреоидит	-	-	+

Исчерпаны ли вышеперечисленным возможности митохондриальных цитопротекторов на сегодняшний день? Очевидно нет. Особенности патогенеза некоторых актуальных заболеваний дают веские основания ждать терапевтического эффекта, как от антиоксидантного, так и от антигипоксикантного компонента применяемых лекарственных средств – **таблица 4.**

Таблица 4.

Вероятные направления исследований эффективности цитопротекторов в зависимости от их основного эффекта

Антиоксидантное действие	Антигипоксантное действие
Токсические энцефалопатии	Облитерирующий эндартериит
Аутоиммунные заболевания (в т.ч. гломерулонефрит, ревматоидный артрит, узелковый периартериит, и.т.д.)	Фетоплацентарная недостаточность
Хронические гепатиты (в т.ч. вирусной этиологии)	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
Атеросклероз	Анемии различного генеза
Бронхиальная астма	

Перед медицинской наукой сегодня стоит актуальная задача по расширению базы клинических исследований по этим направлениям. Низкая токсичность, малое количество побочных эффектов, широкий терапевтический диапазон цитопротекторов создают для этого необходимые предпосылки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов А.Г., Полумисков В.Ю. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике // Terra medica nova. –2005. –№4(40) – С.6-9.
2. Алмазов, В.А. Антиишемическая эффективность триметазида у больных со стабильной стенокардией // В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, Е.М. Никифоров //Кардиология.-2000.- №6.- С.40-42.
3. Балькова Л.А., Ивянский С.А. «Опыт использования цитопротектора Мексикор в детско-юношеском спорте»// Поликлиника».–2008. – №4 - С.65-67.
4. Болдина Н.В., Михин В.П., Черныatina М.А. Эффективность некоторых кардиоцитопротекторов у больных артериальной гипертонией, осложненной ишемическим инсультом // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. – 2008. – №2. – С. 18–23.
5. Бородина В.И., Алехнович А.В., Бородина М.А. Антигипоксанты в клинике внутренних болезней – новый стандарт метаболической терапии. Метод. пособие для врачей. – М., 2007. – 15 с.
6. Бояринов Г.А. «Изучение влияния препарата мексикор в комплексе интенсивной терапии на динамику состояния пациентов с тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травмой». Отчёт о результатах проведения клинического исследования. - Н.Новгород, 2012. - 55с.
7. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Бойцов С.А. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза // ЦЭМПИНФОРМ. – 2002. – № 6(54). – С. 14-23.
8. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П., Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Фролов А.А., Богословская Е.Н. Антиоксиданты–цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –2004.–№6.–часть 2. С.66-74.
9. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Клычникова Е.В., Быкова Н.С., Рябинин В.А., Полумисков В.Ю., Николаева Н.Ю., Голиков П.П. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда.// Кардиология. – 2005.–том 45, №7.–С.21-26.
10. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечнососудистая патология: коррекция антиоксидантами //Лечащий врач.–2003.–№4. –С.70-74.
11. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Ласков В.Б., Шутеева Т.В., Сидорова С.А. «Использование Мексикора для коррекции двигательных и когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии». «Неврологический журнал», №1 - С.38-43.
12. Дюмаев, К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС / К.М. Дюмаев, Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. М.: Изд-во ин-та биомед. химии РАМН.- 1995. - 114 с.
13. Задонченко, В.С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности / В.С. Задонченко, Т.В. Адашева, А.П. Сандомирская // Рус. мед. журн. – 2002. – Т.10,№1. – С. 11-15.
14. Калвиньш И. Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Рига: ПАО «Grindex», 2001. 5 с.

15. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М., 2007.
16. Котляров А.А., Аросланкина О.И. Влияние метаболической терапии мексикором на течение брадиаритмий // Медицинский совет.–2007.–№4.–С.71-75.
17. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно сосудистой системы //Кардиология. 2000. № 7. С. 58-71
18. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. Хим. фарм. Журнал 1990; 8: 8-11.
19. Люсов, В.А. Влияние милдроната на электрическую нестабильность миокарда / В.А. Люсов, В.И. Савчук, В.А. Дудаев // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига: Зинатне, 1991. - №19. - С. 153-158.
20. Макаров, Л.М. Характеристика дополнительных критериев оценки ритма сердца при Холтеровском мониторировании / Л.М.Макаров // Вестник аритмологии. 1998. - №10. - С. 10-16
21. Михайлов А.А., Спасский А.А. «Перспективы применения цитопротектора Мексикор в клинике внутренних болезней». «Медицина», № 2(12) - С.18-20.
22. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // Архив внутренней медицины. – 2011.–№1.
23. Михин В.П. «Изучение эффективности применения препарата для лечения нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца». Отчёт о результатах проведения клинического исследования. - Курск., 2008. - 71с.
24. Неверов, И.В. Место, антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС / И.В. Неверов // Русский медицинский журнал. 2001. -Т. 9, №18.- С. 3-8.
25. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Шляхто Е.В.,Трешкур Т.В., Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Балаболкин М.И., Лукьянов М.М., Руднев Д.В., Спасский А.А., Мексикор – новый подход к терапии сердечно–сосудистых заболеваний // Агрокурорт (Научно–практический журнал).– 2006. –№2 (24). –С.20-32.
26. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов // ФАРМиндекс–Практик, 2004. – Вып. 6. – С. 30–39.
27. Савостьянов В.В., Алехнович А. В. «Экспериментальное исследование препарата мексикор (этилметилгидроксипиридина сукцинат) производства ООО «Экофарминвест» по улучшению аэробно-силовой подготовленности - аэробной мощности спортсменов спорта высших достижений в хоккее». Отчёт о результатах проведения клинического исследования. - Москва., 2013. - 54с.
28. Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико–экспериментальное исследование противоишемической и гиполлипидемической активности мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. – №1. – С.24-28.
29. Стаценко М.Е., Туркина С.В.»Гепатопротекторные эффекты препарата Мексикор при лечении больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа». «Архивъ внутренней медицины», № 3(11) - С.63-69.
30. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. «Возможности Мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа». «Клиническая медицина», № 5 - С.59-64.
31. Шевчук В.Е., Бруева.Н., Кацай В.В., Костюкович Т.И. Оценка эффективности приме-

нения цитопротекторов и статинов в терапии аутоиммунного тиреоидита.–2009.– №6.– С.122-124.

32. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Е. В. Пармон и соавт. Возможности метаболической терапии у больных ишемическими желудочковыми аритмиями. Вестник аритмологии.–2006.– №4.– С.5-11.

33. Шляхто, Е.В. Метаболизм миокарда при ишемической болезни сердца: возможности метаболической коррекции / Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов, Д.В.Рыжкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №1. –С. 21-28.

34. Шляхто, Е.В. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии / Е.В. Шляхто,М.М. Галагудза, Е.М. Нифонтов // Сердечная недостаточность. – 2005. – №4. – С. 148-155.

35. Фирсов А.А., Смирнов М.В. «Эффективность цитопротекторной терапии при инсульте». «Архив внутренней медицины», №2 - С.39-43.

36. Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А., Пятаев Н.А.,»Когнитивная дисфункция в остром периоде ишемического инсульта и эффективность цитопротекторной терапии». «Медицинский альманах», №4.

37. Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А. «Метаболическая цитопротекторная терапия в острый период ишемического инсульта». «Поликлиника», №1 - С.7-9.

38. Фирсов А.А., Смирнов М.В. «Влияние парентерального применения препарата Мексикор на состояние когнитивных функций у больных с хронической ишемией головного мозга». «Поликлиника», №2 - С.24-26.

39. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // Rev. Port. Cardiol. 2000. № 19 (Suppl. 5). P. 35-39.

40. Brenner C. Ventura–Clapier R., Jacotot E. Mitochondria and Cytoprotection/ Biochemistry Research International.Volume 2012 (2012).Article ID 351264

Denisov E.T., Denisova T.G. Handbook of Antioxidants. NY: CRC Press, 2002. 185 p.

41. Chierchia, S.L. Cardiac metabolism in angina / S.L. Chierchia // Medico-graphia. 1999. - №21 (2). - P. 131-135.

42. Kantor P. F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G. D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial longchain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // Circ Res. 2000; 86: 580–588.

43. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris // Heart.– 1997.– Vol. 78.– P. 353–357.

44. Stanley W. C., Recchia F. A., Lopaschuk G. D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // Physiol Rev. 2005; 85: 1093–1129.

45. Szczepaneka K., b, Qun Chenb, Andrew C. Larnera, Edward J. Cytoprotection by the modulation of mitochondrial electron transport chain: The emerging role of mitochondrial STAT3 MitochondrionVolume 12, Issue 2, March 2012, Pages 180-189

