



УДК 615.22.03:616.1

Н. А. Золотарьова, Ю. С. Медянка

## МЕТАБОЛІЧНА ТЕРАПІЯ В СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

За даними ВООЗ (2004), ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає одне з перших місць серед причин інвалідизації і смертності населення розвинених країн [1–4]. Так, за даними Національного інституту здоров'я (США), на коронарні хвороби страждає 64 % чоловіків і 60 % жінок віком 60–74 роки [5; 6]. Через це питання лікування ІХС є одним із найактуальніших у сучасній кардіології.

Успіхи, досягнуті розвиненими країнами в боротьбі з серцево-судинними захворюваннями, свідчать, що здорове харчування, фізична активність і відмова від куріння, доповнені адекватною антигіпертензивною і гіполіпідемічною терапією, є абсолютно необхідними профілактичними заходами, без яких не можна сподіватися на реальне зниження захворюваності і смертності від коронарної патології.

Але що можна зробити, коли прояви захворювання вже наявні?

Зважаючи на ключову роль атеросклерозу в патогенезі переважної більшості серцево-судинних захворювань, слід визнати, що відновлення порушеного кровопостачання — найрадикальніший засіб допомоги цим хворим. Проте можливості хірургічної реконструкції атеросклеротично змінених судин мають свої межі, обмеження і небажані ефекти, як і можливості традиційної протиішемічної терапії гемодинамічно активними препаратами (вазодилататори,  $\beta$ -адреноблокатори та ін.).

Стандартна медикаментозна терапія ІХС направлена на зменшення потреби міокарда в кисні або на збільшення його доставки за допомогою вазодилатації, причому алгоритми цієї терапії, завдяки великій кількості клінічних досліджень, загальновідомі і набули характеру постулату. Водночас достатньо тривала зміна метаболізму міокарда при ішемії і реперфузії дає певні можливості для його корекції. Особливе

значення останнім часом почали надавати метаболічній терапії ІХС, у зв'язку з введенням у клінічну практику понять «гібернації» й «оглушення» міокарда [7–10]. «Сплячі», або гібернуючі, кардіоміоцити є своєрідним резервом: при появі кисню вони можуть повернутися до активної роботи. Виходячи з цього, одним з основних завдань кардіологів у медикаментозній терапії ІХС сьогодні є зменшення процесів некрозу і апоптозу клітин серця, а також виведення зі «сплячки» гібернуючих кардіоміоцитів [8; 9].

Отже, незадоволеність практичної кардіології сучасними наявними лікарськими засобами фармакотерапії ІХС зумовлює необхідність пошуку нових препаратів.

Нині доведена і ні у кого не викликає сумнівів концепція про значну роль перекисного окиснення ліпідів у генезі атеросклеротичного процесу [10–12], тобто і у формуванні ІХС. Відомо, що для забезпечення своїх енергетичних потреб і синтезу АТФ серце здатне утилізувати різні субстрати, основні з яких — жирні кислоти (ЖК) і вуглеводи. У фізіологічних умовах їх утилізація збалансована і залежить від доступності даних речовин. Але потрібно враховувати, що, порівняно з вуглеводами, ЖК потребують приблизно на 10 % більше кисню для утворення однієї і тієї ж кількості молекул АТФ, що в ситуації, супроводжуваній ішемією, може бути не вигідно для міокардіоциту.

Під час ішемії міокарда, без повного припинення кровоплину, окиснення ЖК сповільнюється, при цьому гліколіз стає основним джерелом продукції енергії. Для підтримки гліколітичного процесу використовується глюкоза із запасів глікогену. При більш вираженій ішемії АТФ утворюється виключно за рахунок гліколізу. Запаси глікогену швидко виснажуються, відбувається зменшення утворення ацетил-КоА — головного компонента циклу Кребса. У клітині на-



громаджуються протони водню і молочна кислота (лактат). У результаті ацидозу, що розвивається, кардіоміоцит починає обмінювати іони водню на інші катіони, зокрема на кальцій, яким переважаною клітина. При оборотному ушкодженні при поновленні кровоплину відновлення скоротливої здатності відбувається тільки після нормалізації енергопродукції і зниження концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Після реперфузії іонообмінні механізми відновлюються, але активуються і процеси утворення вільних радикалів [13].

Фізіологічна роль вільних радикалів достатньо значна. Велика частина вільних радикалів генерується фагоцитами і Т-лімфоцитами. Також при запальних реакціях вони виконують захисну роль, лізуючи патогенні мікроорганізми, мутуючі (ракові) клітини. Вільнорадикальні процеси лежать в основі синтезу циклічних і аліфатичних гідроперексидів, які є інтермедіаторами ферментативного синтезу простагландинів і лейкотрієнів [14; 15].

Самі по собі вільні радикали, перекиси вкрай токсичні. Вони окиснюють фосфоліпіди і білки клітинних мембран, порушуючи їх цілісність, інактивують клітинні і мембранні ферменти [15].

На противагу вільнорадикальним процесам, в організмі існує антиоксидантна система, представлена, в першу чергу, системою антиоксидантних ферментів: супероксиддисмутазою, що зв'язує активні форми кисню з утворенням перекису водню; каталазою, що деструктує перекиси в ліпідні гідропероксидази; глутатіонпероксидазою, що редукує ліпідні гідропероксидази за рахунок окиснення глутатіону; глутатіонредуктазою, яка відновлює глутатіон шляхом окиснення НАДФН, останній відновлюється через цитохромний ланцюг і систему природних антиоксидантів ( $\alpha$ -токоферол, аскорбінова кислота, флавоноїди) [14; 16].

Таким чином, про- й антиоксидантна системи знаходяться в стані динамічної рівноваги, що підтримується певною організацією плазмових і клітинних ліпідів, динамічною системою обміну мембранних фосфоліпідів і холестерину, які визначають початковий рівень жорсткості і окиснюваності клітинних мембран.

Надмірна активація вільнорадикальних процесів спричинює цілий каскад негативних реакцій і патологічних процесів, які лежать в основі деяких захворювань. Атеросклероз, ІХС, артеріальна гіпертензія, у розвитку яких великого значення набуває неконтрольована генерація пероксидів, є найбільш вивченими сьогодні вільнорадикальними патологіями. Початкова активація вільнорадикальних процесів при атеросклерозі зумовлена зниженням активності природних антиоксидантних ферментів і дефіцитом природних антиоксидантів, а також наявністю

дисліпідемії, при якій атерогенні ліпіди, що містяться у високій концентрації, служать легким субстратом для перекисного окиснення [15; 17]. Виражена активація процесів вільнорадикального окиснення і наступна за ним реакція тканин і систем організму називаються оксидативним стресом.

Препаратами, здатними протистояти оксидативному стресу, є антиоксидантні засоби, які інактивують вільні радикали, перешкоджають їх утворенню і беруть участь у відновленні антиоксидантів, або препарати, що мають опосередковану антиоксидантну дію. Останні безпосередньо не є антиоксидантами, але здатні або активувати антиоксидантну систему, або підвищувати ефективність природних антиоксидантів, або перешкоджати окисненню потенційних субстратів.

Як зазначалося вище, система антиоксидантного захисту має кілька «ешелонів оборони» і містить цілий комплекс ферментативних систем і природних сполук, що дозволяють утилізувати вільні радикали, запобігши їх негативній дії на організм. Проте терапевтичне використання таких сполук на практиці для лікування пацієнтів у багатьох випадках є нереальним унаслідок їх нестійкості або через те, що вони не засвоюються організмом. Крім того, деякі антиоксиданти ідеально ефективні в біохімічному плані як утилізатори пероксидів в експериментах *in vitro*, але при парентеральному або пероральному застосуванні спричинюють серйозні побічні ефекти, що виключає їхнє застосування в клінічній практиці (нудота, блювання, розлад шлунка, потенціювання коагулопатій, зниження фагоцитарної активності макрофагів, тромбофлебіт, тромбоемболія, терато- і мутагенність, сухість і депігментація шкіри, ураження печінки, анемія та ін.) [18].

Таким чином, недостатня популярність антиоксидантних засобів і відсутність традицій їх широкого застосування в практичній медицині зумовлені низкою причин: недостатнім вивченням цього питання, складністю адекватної оцінки стану параметрів перекисного окиснення в організмі, відсутністю ефективних медикаментозних засобів, які мають антиоксидантну дію і здатність швидко зменшити наслідки оксидативного стресу.

Спроби використання препаратів, нормалізуючих обмін речовин у міокарді, робилися неодноразово. Список цих речовин і сьогодні достатньо значний:

- калій;
- магній;
- поліненасичені ЖК;
- природні компоненти дихального ланцюга:
  - цитохром З;
  - убіхінон (коензим Q10);
  - ідебенон;



— неспецифічні модулятори метаболізму міокарда:

- поляризуюча суміш;
- нікотинова кислота;
- бета-адреноблокатори;

— специфічні модулятори метаболізму міокарда:

- сукцинатвмісні речовини (мексикор, реамберин);
- похідні піперазину (триметазидин, ранолазин, пергексилін);
- інгібітори гамма-бутиробетаїн-гідроксилази (мілдронат);
- антагоністи карнітин-пальмітоїлтрансферази-1 (етомоксир, оксфеніцин, метилпальмоксират);
- прямі активатори піруватдегідрогеназного комплексу (дихлороацетат);
- модулятори мітохондріального ацетил-КоА (L-карнітин, пропіоніл-L-карнітин).

На жаль, сьогодні не існує загальноприйнятої класифікації антиоксидантних препаратів. Як правило, антиоксиданти розділяють на природні та синтетичні. До природних антиоксидантів належать  $\alpha$ -токоферол (вітамін Е),  $\beta$ -каротин. Їх застосування зменшує ризик розвитку і прогресування атеросклерозу, дещо знижує високий рівень ліпопероксидів крові хворих із хронічними формами ІХС, артеріальної гіпертензії. Проте для досягнення ефекту їх застосування має бути достатньо довгим (місяці), у зв'язку з чим вказані засоби являють інтерес тільки як профілактичні препарати [19; 20].

Певні антиоксидантні властивості має аскорбінова кислота [15; 16; 19; 20]. Вона здатна відновлювати окиснені  $\alpha$ -токоферольні радикали, повертаючи  $\alpha$ -токоферолу його антиоксидантні властивості, а також безпосередньо зв'язувати супероксидіони й активні радикали [14]. Проте її антиоксидантна активність незначна і виявляється лише у малих концентраціях. У високих концентраціях вона виступає як прооксидант. Вказані властивості аскорбінової кислоти дозволяють використовувати її переважно як профілактичний засіб [19; 20].

Останніми роками досить активно почали використовуватися як харчові добавки або у складі вітамінних комплексів іони металів зі змінною валентністю (селен, марганець, мідь, цинк), які входять до складу активних центрів деяких природних антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази) і тому здатні істотно збільшувати їхню активність. Особливого значення використання таких препаратів набуває в географічних зонах із низьким вмістом вказаних елементів у воді та їжі [14; 16].

До інших природних антиоксидантних речовин належать флавоноїди, що у великій кількості містяться у виноградних кісточках, ягодах чорниці, листі гінкго білоби, сухому червоному вині.

Флавоноїди гальмують вільнорадикальні процеси на рівні ініціації, взаємодіючи з активними радикалами. Проте нині доведена їх ефективність тільки *in vitro*, переконливих даних щодо антиоксидантної активності флавоноїдів *in vivo* поки що не отримано [14–16].

Певну антиоксидантну активність мають SH-вмісні амінокислоти (цистеїн, цистин, метіонін), при цьому SH-групи конкурують з іншими субстратами як об'єкти окиснення, не дають вільних радикалів, що фактично гасить ланцюгову вільнорадикальну реакцію. SH-вмісні речовини здатні пролонгувати період «життя» молекули NO. Проте терапевтичне застосування речовин, що містять SH-групи (глутатіон, тіолова кислота, N-ацетилцистеїн), обмежується внаслідок їх невисокої здатності проникати через мембрани цитоплазми, де вони можуть бути захисниками від внутрішньоклітинного оксидативного стресу, а також через здатність активувати перекисні реакції в позаклітинному середовищі [15; 16].

Помірну антиоксидантну активність мають жіночі статеві гормони (естрадіол, естрагон, естріол), чим, ймовірно, зумовлена непоширеність атеросклерозу у жінок репродуктивного віку. Описана опосередкована антиоксидантна активність у мелатоніну. Проте клінічне використання гормональних засобів як антиоксидантів є дуже проблематичним [15; 16].

Останніми роками робляться небезуспішні спроби клінічного використання коензиму Q (убіхінону) — однієї з найпоширеніших речовин у клітинах бактерій і тварин, схожої за хімічною структурою з  $\alpha$ -токоферолом. Проте можливості коензиму Q і доцільність його застосування є нині предметом вивчення [14; 16].

Певну опосередковану антиоксидантну активність мають деякі ліпідкоригуючі препарати — статини (симвастатин), триметазидин, деякі інгібітори АПФ, а також  $\beta$ -адреноблокатори. Механізм дії останніх зумовлений обмеженням катехоламінемії, зниженням інтенсивності ліполізу і зменшенням вмісту в крові легкоокиснюваних вільних ЖК [15; 16]. Проте позитивні антиоксидантні ефекти вказаних засобів, хоча і дозволяють віддати їм перевагу у хворих з атеросклерозом і артеріальною гіпертонією, все ж таки є другорядними, що слід враховувати при їх призначенні за основними показаннями.

Тривалий час перспективним антиоксидантним препаратом вважався пробукол [15], проте відсутність ін'єкційної форми, пізній розвиток антиоксидантного ефекту (місяці), наявність ускладнень (подовження сегмента QT) не дозволили використовувати цей препарат достатньо широко.

До сьогодні метаболічними препаратами, найчастіше використовуваними в кардіології, були триметазидин і мілдронат, але слід пам'ятати,



що їх позитивна фармакодинаміка лише деякою мірою пов'язана з пригніченням в ішемізованих тканинах вільнорадикальних процесів, основною ж метою використання цих препаратів є оптимізація клітинного енергетичного обміну і зменшення потреби ішемізованої тканини в кисні [7; 8; 10; 11; 16].

Нині найбільший клінічний інтерес викликають синтетичні антиоксиданти або препарати з антиоксидантною активністю. Найбільшою ефективністю, відсутністю токсичності і мінімальними побічними ефектами характеризуються похідні 3-оксипіридину — емоксипін, мексикор [7; 11; 21–23]. Емоксипін — один із перших синтетичних антиоксидантних засобів, що увійшли до широкої клінічної практики. Досвід застосування розчину емоксипіну у хворих із гострим інфарктом міокарда на фоні традиційної терапії показав, що препарат істотно покращував клінічний перебіг захворювання, знижував частоту фатальних ускладнень, збільшував виживаність хворих у гострий і підгострий періоди інфаркту [11].

Сьогодні ще перспективнішим здається використання нового препарату мексикор (Екофарм-інвест, Росія), що має значно більшу антиоксидантну активність і складається з антигіпоксанту сукцинату й антиоксиданту емоксипіну. Емоксипін є «скевенджером» (поглиначем) з широким спектром біологічної дії: інгібує вільнорадикальне окиснення, активно взаємодіє з перекисними радикалами ліпідів, гідроксильними радикалами пептидів, стабілізує клітинні мембрани. Крім того, він знижує агрегацію тромбоцитів і нейтрофілів, зменшує полімеризацію фібрину, гальмує перехід фібрину-мономера у фібрин-полімер, інгібує фосфодіестеразу циклічних нуклеотидів, збільшує вміст циклічних аденозинмонофосфату і гуанідинмонофосфату в клітинах [7; 11; 24–26].

Враховуючи, що екзогенний сукцинат погано проникає крізь біологічні мембрани, його сполука з емоксипіном дозволила різко підвищити проникну здатність комплексу через біомембрани, оскільки емоксипін має не тільки властивості антиоксиданта, але й пенетранту. Таким чином, мексикор, залишаючись інгібітором вільнорадикальних процесів, чинить значно більш виражену, порівняно з емоксипіном, антигіпоксичну дію.

Також потрібно відзначити, що перевага мексикору як засобу вибору при лікуванні гострої серцево-судинної патології зумовлена наявністю парентеральної форми препарату, застосування якої дозволяє швидко створити терапевтичну концентрацію й отримати клінічний ефект.

Позитивні ефекти препарату вперше були підтверджені експериментальними дослідженнями російських учених, що продемонстрували посилення вазодилатуючих ефектів нітрогліце-

рину на ізолюваних сегментах артерій собак [27] і підвищення швидкості коронарного кровоплину при позитивній дії на його фазову структуру при експериментальній моделі оклюзійного інфаркту міокарда [28].

Клінічні дослідження із застосування мексикору у хворих із серцево-судинною патологією представлені переважно російськими джерелами. Вони довели прискорення стабілізації стенокардії [24; 29], скорочення частоти шлуночкових порушень ритму [30], поліпшення сегментарної скоротливості лівого шлуночка у хворих із гострим інфарктом міокарда [31; 32], підвищення ефективності гіпотензивної терапії [33; 34].

За нашими даними, застосування мексикору дозою 300 мг на добу (у перший тиждень — в/м введення 5%-го розчину по 2,0 мл тричі на добу, протягом другого і третього тижня — прийом *per os* по 100 мг тричі на добу) у хворих із стабільною стенокардією II–III функціонального класу дозволило скоротити кількість прийнятих таблеток нітратів (нітрогліцерину) на 15,92 % на другому тижні захворювання і в сумі на 57,50 % — на третьому тижні захворювання, тоді як у хворих, до комплексу лікування яких не входила метаболічна терапія, ці показники становили 14,32 і 30,32 % відповідно.

Насамкінець слід зазначити, що через необхідність великих фінансових витрат багатоцентрових рандомізованих досліджень щодо мексикору не проводилося. Проте теоретичні передумови, експериментальні і перші клінічні дослідження зберігають стабільним інтерес до даного виду метаболічної корекції і диктують необхідність подальших досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Зербіно Д. Д. Раптова смерть внаслідок хвороб системи кровообігу, гострої коронарної недостатності та інфаркту міокарда: вік, стать і професія померлих (аналіз динаміки за 18 років) / Д. Д. Зербіно, Т. М. Соломенчук, О. Р. Малик // Український медичний часопис. — 2004. — № 5 (43). — С. 106-109.
2. *Inequity in recording of risk in a local population-based screening program for cardiovascular disease* / S. Bartys, D. Baker, P. Lewis, E. Middleton // *European J. Cardiovascular Prevention Rehabilitees*. — 2005. — Vol. 12. — P. 63-67.
3. *Bello N. Epidemiology of coronary heart disease in women* / N. Bello, L. Mosca // *Program Cardiovascular Disease*. — 2004. — Vol. 46. — P. 287-295.
4. *Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular disease* / N. Jochmann, K. Stangl [et al.] // *European Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1585-1595.
5. *Kannel W. Coronary heart disease risk factors in the elderly* / W. Kannel // *American J. Geriatric cardiology*. — 2002. — Vol. 9 (2). — P. 101-108.
6. *Weber G. The Changing Pattern of coronary Heart Disease in the Elderly* / G. Weber // *Am. J. Geriatr. Cardiol.* — 2002. — Vol. 11. — P. 325-331.
7. *Акимов А. Г. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике* / А. Г. Акимов, В. Ю. Полумисков // *Terra medica nova*. — 2005. — № 4. — С. 6-9.



8. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия поврежденного миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова // Украинский кардиологический журнал. — 2000. — № 4. — С. 86-92.
9. Бобров В. О. Адаптаційні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В. О. Бобров, С. К. Кулішов. — Полтава : Дивосвіт, 2004. — 240 с.
10. Сравнение эффективности ревазуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазидина в восстановлении функций спящего миокарда / В. И. Маколкин, Ю. И. Бузиашвили, К. К. Осадчий, Э. У. Асымбекова // Кардиология. — 2001. — № 5. — С. 18-25.
11. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков // Лечащий врач. — 2003. — № 4. — С. 4-12.
12. Мазур Н. А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца / Н. А. Мазур // Терапевтический архив. — 2003. — № 75 (3). — С. 84-86.
13. Интегральная оценка баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Клиническая лабораторная диагностика / Б. В. Давыдов, В. Ю. Полумисков, П. П. Голиков, А. П. Голиков // 4-й всесоюзный съезд специалистов по лабораторной диагностике : тез. докл. — М., 1991. — С. 48-49.
14. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. — М. : Наука, 1972. — 256 с.
15. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В. З. Ланкин, А. К. Тихадзе, Ю. Н. Беленков. — М., 2001. — 78 с.
16. Зенков Н. К. Окислительный стресс / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. — М. : Наука, 2001. — 342 с.
17. Ланкин В. З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза / В. З. Ланкин, А. К. Тихадзе, Ю. Н. Беленков // Pro et Contra Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 72-81.
18. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С. В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. — 2003. — Вып. 5. — С. 85-111.
19. Арутюнов Г. П. Витамины С, Е и β-каротин в терапии больных ИБС. Крах иллюзий и формирование нового стандарта / Г. П. Арутюнов // Сердце. — 2002. — № 3. — С. 135-137.
20. Грацианский Н. А. Очередное (окончательное?) подтверждение неэффективности антиоксидантных витаминов в профилактике коронарной болезни сердца и ее осложнений / Н. А. Грацианский // Кардиология. — 2002. — № 4. — С. 85-86.
21. Кардиопротекторы мексикор и эмоксипин при лечении ИБС и гипертонического криза / В. Ю. Полумисков, А. П. Голиков, В. П. Михин [и др.] // Рязанский медицинский вестник. — 2004. — № 21 (161). — С. 14-18.
22. Stanley W. C. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions? / W. C. Stanley, M. P. Chandler // Cardiovasc. Res. — 2002. — Vol. 7. — P. 115-130.
23. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinician's perspective / A. A. Voff, H. H. Rotmensch, W. C. Stanley, R. Ferrari // Heart Failure Reviews. — 2002. — Vol. 7. — P. 187-203.
24. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения / А. П. Голиков, В. Ю. Полумисков, В. П. Михин [и др.] // Агрокурорт. — 2005. — № 2 (20). — С. 13-20.
25. Мексикор — новый подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний / В. Ю. Полумисков, А. П. Голиков, С. А. Бойцов [и др.] // Агрокурорт. — 2006. — № 2 (24). — С. 20-32.
26. Влияние мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки / В. В. Савельева, В. П. Михин, Т. А. Николенко [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. — 2006. — № 5. — С. 143-147.
27. Применение кардиоцитопротекторов при неотложной сердечно-сосудистой патологии на этапах скорой медицинской помощи / В. П. Михин, В. Ю. Полумисков, М. А. Лукьянов [и др.] // Врач скорой медицинской помощи. — 2007. — № 5. — С. 40-50.
28. Котляров А. А. Особенности комбинированного применения мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте / А. А. Котляров, Л. Н. Сернов // Российский кардиологический журнал. — 2003. — № 5. — С. 77-82.
29. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора / В. П. Михин, Т. Ю. Михайлова, А. В. Харченко, А. В. Прасолов // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2003. — № 2. — С. 23-26.
30. Возможности метаболической терапии у больных с ишемическими желудочковыми аритмиями / Е. В. Шляхто, Т. В. Трешкур, Е. В. Пармон [и др.] // Вестник аритмологии. — 2006. — № 44. — С. 5-11.
31. Бойцов С. А. Клиническое изучение противоишемического препарата Мексикор у больных с неосложненными формами инфаркта миокарда с зубцом Q / С. А. Бойцов, А. А. Фролов, В. Ю. Полумисков // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2004. — № 2. — С. 28-32.
32. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии / А. П. Голиков, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков [и др.] // Терапевтический архив. — 2004. — Т. 76, № 4. — С. 60-65.
33. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью / А. П. Голиков, М. М. Лукьянов, В. А. Рябинин [и др.] // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2003. — № 3-4. — С. 56-59.
34. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией / Ф. Е. Хлебодаров, В. П. Михин, Н. Л. Мезенцева, И. В. Забелина // Медицинский вестник МВД. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 5-8.

