

УДК 616.831-005.1-085

Н.М. ГОРОБЕЦЬ, к. мед. н.

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Нові стратегічні підходи до корекції ендотеліальної дисфункції

Резюме

На сьогодні проблемою ангіології є поєднана (коморбідна) патологія, яка має взаємопов'язані патогенетичні механізми розвитку, взаємообтяжуючий перебіг і як наслідок – особливості підходів до лікування. В розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань ключову роль відіграє ендотеліальна дисфункція. Тканинна ішемія сприяє розвитку порушень проміжного метаболізму, що забезпечує перетворення речовин і енергії в організмі та спрямований на підтримку його життєдіяльності. Метамакс (мельдоній) – препарат з універсальною та специфічною дією, оптимізує процеси енергопродукції в ішемізованій тканині і вже тим самим знижує ступінь вільно радикального окислення, крім іншого стимулює вироблення оксиду азоту. Тому поєднання Тівомакса (субстрат для синтезу оксиду азоту) з Метамаксом надає комплексний нормалізуючий вплив на ішемізовані тканини, і саме таким чином досягається нормалізація енергопродукції і вазодилатація в ішемізованих тканинах.

Ключові слова: ангіологія, коморбідність патологій, ендотеліальна дисфункція, ішемія, Метамакс, Тівомакс

На сьогодні в медичному світі існує серйозна проблема поєднаної патології, яка має взаємопов'язані патогенетичні механізми розвитку, взаємообтяжуючий перебіг і як наслідок – особливості підходів до лікування. Досить значну увагу медична наука приділяє вивченню стану серцево-судинної системи, прогнозуванню та запобіганню ризику судинних катастроф.

Проблемним питанням сучасної ангіоневрології присвячено багато досліджень. За останні роки з'явилися нові сучасні методи нейровізуалізації, дослідження судинної системи мозку, біохімічних процесів та нових патофізіологічних даних щодо особливостей гострої церебральної ішемії [10, 11].

Однією з найбільш поширених причин захворюваності та смертності в усьому світі та зокрема в Україні є гострі порушення мозкового кровообігу. Мозковий інсульт на теперішній час є однією з основних причин смертності та інвалідизації у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щорічно в світі у 16 мільйонів людей вперше розвивається гостра церебральна судинна патологія, а близько 7 мільйонів із них – помирає. Іншими словами, кожні дві секунди у однієї людини на планеті розвивається гостре порушення мозкового кровообігу і кожні 6 секунд внаслідок цього одна людина помирає.

Якщо говорити про Україну, тут щороку інсульт вперше діагностують майже у 120 тисяч осіб, 40 тисяч з яких помирає. На жаль, серед усіх європейських країн Україна займає перше місце із захворюваності на мозковий інсульт. За статистикою інсульт серед причин смертності посідає третє місце, до того ж інсульт – одна з основних причин інвалідизації населення.

Причини гострого порушення мозкового кровообігу можуть бути різними. Так, ВООЗ виділяє більше 40 факторів ризику, серед

яких особливий вплив мають гіпертонічна хвороба, атеросклероз судин головного мозку, миготлива аритмія, цукровий діабет, ожиріння, дисліпідемія, тютюнокуріння і зловживання алкоголем. Важливу роль відіграють і соціальні чинники, наприклад, на виникнення цього захворювання впливають постійні стресові ситуації.

Увага клініцистів прикута до питань тактики лікування хворих з цереброваскулярною патологією, що ґрунтуються на стандартних протоколах з лікування даної патології, заснованих на принципах доказової медицини, рекомендаціях визнаних міжнародних медичних організацій, ВООЗ та інших.

Лікування має проводитися на основі індивідуального підходу з урахуванням стану серцево-судинної системи хворого, зокрема насосної функції міокарда, функціонального стану артеріальної та венозної системи мозку, типу регіональної ангіоархітектоніки.

На особливу увагу лікарів суміжних спеціальностей заслуговують питання поєднання індивідуального застосування вазоактивних препаратів, яке має бути спрямовано тільки на спровоковані ланки церебральної та системної гемодинаміки і виключати формування невивпавданої артеріальної церебральної гіперемії [11].

Найактуальнішою проблемою сучасної медицини є проблема коморбідності захворювань, що становить серйозну проблему як для хворого, так і для лікаря, і змушує сучасну медичну науку до пошуку нових ефективних терапевтичних стратегій. У нозологічній структурі захворюваності, інвалідності та смертності населення України і більшості інших країн лідируючі позиції займають захворювання системи кровообігу, гострі та хронічні форми цереброваскулярної патології, гострі та хронічні форми ішемічної хвороби серця, атеросклероз судин, а також метаболічні порушення та їх ускладнення. Поліорганні порушення, які розвивають-

ся при кластерному (поєднаному) характері зазначеної патології, спільність формування патологічних змін призводять до появи ряду труднощів у призначенні раціональної медикаментозної терапії, поєднаної з високим ризиком поліпрагмазії і, відповідно, розвитком небажаних побічних реакцій.

Однією з основних патогенетичних ланок кардіо- та цереброваскулярної патології є розвиток ендотеліальної дисфункції.

Ендотеліальна дисфункція відіграє ключову роль у розвитку і прогресуванні більшості кардіоваскулярних захворювань – хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, хронічної дисциркуляторної енцефалопатії, ішемічного інсульту, атеросклерозу нижніх кінцівок. Ендотеліальна дисфункція є ключовим моментом прогресування серцево-судинного континууму з генералізацією судинного ураження та клінічної маніфестації органних уражень різної локалізації.

Ендотеліальна дисфункція характеризується розвитком специфічних змін фізіології ендотелію, що виявляються зниженням вазодилатації, зміною протромботичних властивостей і розвитком прозапального стану. Механізми, залучені в зниження вазодилатаційної відповіді при дисфункції ендотелію, включають зниження синтезу оксиду азоту (NO), зниження доступності депо L-аргініну для NO-синтази, прискорений метаболізм NO (при підвищенні продукції вільних радикалів) або поєднання всіх перерахованих факторів.

Зміни з боку серцево-судинної системи також розглядаються в контексті можливої ендотеліальної дисфункції судин (ЕДФС) [15], причому останнім часом виявлено порушення структури ендотеліоцитів у капілярах. Можна припустити, що подальше з'ясування механізму ЕДФС буде сприяти визначенню нових ланок патогенезу серцево-судинних захворювань, поліпшенню якості ранньої діагностики патологічного процесу, розробці критеріїв, що дозволяють прогнозувати перебіг захворювань [5].

При дисплазії сполучної тканини нерідко виявляють виражену структурну та функціональну неповноцінність субендотеліального екстрацелюлярного матриксу, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції. У хворих на АГ в поєднанні з дисплазією сполучної тканини діагностують більш виражені порушення функціонального стану ендотелію, ніж при АГ без дисплазії сполучної тканини [2].

Також в основі патогенезу змін серцево-судинної системи лежить порушення енергетичного внутрішньоклітинного обміну внаслідок вираженої тканинної ішемії – критичної невідповідності між потребами тканин у кисні і фактичним його надходженням [13, 14]. Реперфузія тканини, що розвивається після кожного епізоду транзиторної або глибокої ішемії, супроводжується значною активацією вільнорадикальних процесів. Це відбувається за рахунок лавиноподібного перекисного окислення недоокислених проміжних метаболітів енергетичної ланки, насамперед недоокислених жирних кислот. Висока концентрація пероксидів прискорює розпад оксиду азоту (NO) – провідного вазодилатуючого фактора, що синтезується судинним ендотелієм, з утворенням пероксинітриду – дуже цитотоксичної сполуки.

Тканинна ішемія сприяє розвитку порушень проміжного метаболізму, що забезпечує перетворення речовин і енергії в організ-

мі і спрямований на підтримку його життєдіяльності. Дані процеси опосередковані біохімічним розпадом молекул глюкози, жирів з виробленням енергії у вигляді головних енергоносіїв – макроергічних фосфатів, молекул аденозинтрифосфату (АТФ). Саме енергетичними потребами клітин зумовлені всі механізми регуляції роботи системи кровообігу та дихальної системи. Найбільш точним маркером порушення енергосинтезу в тканинах є рівень глюкози і лактату (молочної кислоти) у плазмі крові. Саме дисбаланс вільнорадикальних процесів внаслідок первинного дефіциту субстратів окислення і кисню є основним механізмом пошкодження клітин і тканин при всіх патологічних станах, зумовлених тканинною ішемією [17].

Достовірним маркером ступеня тканинного пошкодження є зміна рівня малонового діальдегіду в крові, а як маркер активації захисно-адаптаційних реакцій розглядають рівень антиперекисної активності плазми крові [16].

Адекватне і безперервне постачання енергією клітин є необхідною умовою нормального функціонування органів і систем, організму в цілому. Найбільш уразливими щодо адекватного «енергетичного постачання» є тканини головного мозку і міокарда, нирок, ендотелію судин. Жирні кислоти і глюкоза – ключові енергетичні субстрати організму людини. В умовах нормального кровопостачання життєво важливих органів основним джерелом енергозабезпечення є утилізація вільних жирних кислот [24]. Наприклад, окислення жирних кислот забезпечує продукцію до 80% енергії, споживаної міокардом, будучи, разом з тим, найбільш кисневозатратним процесом.

В ішемізованих тканинах проміжні продукти окислення жирних кислот накопичуються в клітинах і сприяють пошкодженню цілісності клітинних мембран, викликаючи їх загибель. Тому захист клітин проти цитотоксичних метаболітів, або цитопротекція, є однією з найбільш перспективних стратегій лікування цито- і органодеструктивних наслідків ішемії [6].

В умовах прогресуючої ішемії патогенетично обґрунтованим і необхідним є застосування фармакотерапії, що забезпечує цілий спектр органопротекторних механізмів, що включають антигіпоксичний, антиоксидантний, вазопротекторний.

Пандемічні масштаби поширеності атеросклерозу, АГ, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу формують на даний час потребу в універсальних цитопротекторах, здатних нівелювати вплив ішемічно-гіпоксичного пошкодження і нормалізувати функцію ендотелію судин. З урахуванням сучасних реалій у фокус уваги терапевтичної інтервенції перемістилися фармакологічні препарати, що мають універсальний вплив на загальні для багатьох захворювань патофізіологічні механізми мікрорівня – клітинного дихання, енергетичного метаболізму, цитотоксичності і цитопротекції. З урахуванням цього, заслуговують на увагу цитопротектори, дія яких не спрямована на специфічні органи-мішені, які мають універсальну здатність нівелювати негативні наслідки деструктивних клітинних процесів, оптимізувати тканинне дихання і метаболізм, а також істотно підвищувати толерантність клітин до факторів шкідливого впливу (ішемія, гіпоксія, оксидативний стрес, алкогольне і токсичне ушкодження).

Одним із представників препаратів метаболічного напрямку з комплексним впливом на всі патогенетичні ланки ішемічного

пошкодження тканин є препарат Метамакс (мельдоній, виробник «Дарниця», Україна), що володіє багатокомпонентною дією, стабілізуючи мікроциркуляторний кровотік і енергогомеостаз.

Антиішемічна дія препарату базується на перемиканні енергопостачання клітин із жирних кислот на аеробний гліколіз і обмеження ацидозу. Дія його спрямована тільки на порушені ланки церебральної та системної гемодинаміки і виключає формування не виправданої артеріальної церебральної гіперемії.

Основні цитопротекторні ефекти препарату реалізуються за допомогою таких механізмів:

- відновлення внутрішньоклітинного балансу між доставкою кисню і його споживанням в умовах тканинної ішемії;
- попередження блокування транспорту АТФ;
- зниження карнітинзалежного окислення жирних кислот;
- активація гліколізу без додаткового споживання кисню;
- стимуляція утилізації енергетично вигідного пірувату в гліколітичному циклі;
- індуквання ендотеліальної NO-синтази, що стимулює синтез NO, а також активації вазодилатації;
- нейтралізація накопичення токсичних продуктів проміжного обміну в клітинах.

Механізм дії препарату Метамакс визначає універсальність його клінічного застосування та широкий спектр фармакологічних ефектів. Мельдоній виявляє антиоксидантну дію, пригнічує перекисне окислення ліпідів, сприяє нормалізації функції ендотелію, зменшенню вираженості вазоспазму. Мельдоній справляє плейотропні ефекти: сприяє підвищенню чутливості тканин до інсуліну і покращує метаболізм глюкози та ліпідів, що важливо в контексті проблеми метаболічного синдрому та цукрового діабету.

Спектр клінічного застосування препарату в даний час включає гостру та хронічну форму ІХС, цереброваскулярну патологію, діабетичну сенсомоторну полінейропатію, захворювання периферичних артерій; препарат ефективний при лікуванні вегетативної дисфункції, церебральної астенії, абстинентного синдрому при хронічному алкоголізмі. Універсальні цитопротекторні ефекти препарату мельдонію підтверджені результатами численних вітчизняних та міжнародних клінічних досліджень, які відкривають широкі можливості для його застосування у складі комбінованої терапії з метою профілактики і лікування цілого ряду патологічних станів, в патогенезі яких основним механізмом є гіпоксія.

При хронічній серцевій недостатності (ХСН) препарат сприяє підвищенню скорочувальної функції міокарда та толерантності до фізичних навантажень, при ІХС з клінікою стенокардії напруги – зниженню частоти ангінальних нападів, при гострих і хронічних ішемічних порушеннях мозкового кровообігу – поліпшенню циркуляції крові в осередку ішемії, перерозподілу мозкового кровообігу на користь ішемізованої ділянки [7, 8].

Мельдоній сприяє покращенню функції міокарда в умовах ішемії, допомагаючи модулюванню енергетичного метаболізму серцевого м'яза. Результати біохімічних і фармакологічних досліджень підтверджують гіпотезу щодо регулюючої дії мельдонію на концентрацію карнітину. Заснована на даному ефекті терапія із застосуванням мельдонію перемикає енергетичний метаболізм міокарда з окислення жирних кислот на більш енергоекономічний в умовах ішемії шлях окислення глюкози. Внаслідок підвищення

стійкості клітинного метаболізму і мембранних структур до умов ішемічного стресу під впливом мельдонію його можна розглядати як активний агент фармакологічного прекодиціонування [20].

За даними літератури застосування мельдонію у пацієнтів з ІХС, у тому числі у тих, які перенесли втручання з приводу коронарного шунтування та/або стентування, сприяло нормалізації ендотеліальної функції та гуморальної регуляції, зменшенню процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та підвищенню рівня захисних антиоксидантних систем [1].

Дані ряду клінічних досліджень свідчать про уповільнення формування зони некрозу і зменшення періоду реабілітації хворих з інфарктом міокарда при застосуванні мельдонію [9, 19].

Подібний механізм регуляції відмічається також при хронічній цереброваскулярній патології [12, 18]. У пацієнтів з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу доведено високу ефективність та антиоксидантний ефект мельдонію [17]. Оскільки мозок не утилізує жирні кислоти в якості енергетичного субстрату, розглядають інші механізми дії мельдонію в центральній нервовій системі (ЦНС). Деякі роботи свідчать про можливе існування альтернативного, некарнітинзалежного механізму дії препарату. Дані останніх досліджень свідчать, що ЦНС-ефекти мельдонію можуть бути опосередковані стимуляцією продукції NO в ендотелії судин за допомогою модифікації γ -бутиробетаїну та його ефірів. Ця гіпотеза припускає можливість підвищення утворення ефірів γ -бутиробетаїну під впливом мельдонію. Ефіри мають виражені холіноміметичні властивості та можуть активувати фермент NO-синтазу шляхом впливу на ацетилхолінові рецептори або на специфічні γ -бутиробетаїнові рецептори [27].

Метамакс виявляє тонізуючу дію на ЦНС, зменшує прояви функціональних порушень соматичної і вегетативної нервової системи, у тому числі при абстинентному синдромі у хворих на хронічний алкоголізм, чинить позитивний вплив на дистрофічно змінені судини сітківки, активує клітинний імунітет. Препарат сприяє підвищенню працездатності, зменшенню симптомів психічного та фізичного перенапруження, стимулює тканинний і гуморальний імунітет.

Різномісна дія препарату Метамакс (мельдоній) підтверджена результатами численних вітчизняних та міжнародних рандомізованих досліджень. Було підтверджено його кардіопротекторні та антиангінальні властивості [4, 26]; гіпоглікемізуючі властивості [28] при цукровому діабеті та сенсомоторній полінейропатії [28]; нейропротекторні ефекти [25, 29] при лікуванні розладів, асоційованих з нейродегенеративними процесами зі зниженням когнітивних функцій [22]; в ролі антиоксидантного агента у пацієнтів з транзиторними ішемічними атаками [23]; протиішемічна, цитопротекторна дія Метамаксу досліджувалася при атеросклерозі судин нижніх кінцівок та вазоспастичному синдромі (Рейно), які супроводжуються симптомами ішемії [3, 21].

В клініці лікарі часто застосовують препарати з односпрямованим механізмом дії або субстрати метаболічних реакцій (мексікор, аргініну гідрохлорид тощо), при цьому не здійснюється комплексний вплив на всі механізми формування патологічного процесу.

З точки зору механізмів формування патологічного процесу та з огляду на взаємне потенціювання ефекту даних препаратів

при спільному їх застосуванні доцільним є призначення антиангінальних, ангіопротекторних, антигіпертензивних препаратів в комплексі з Метамаксом. Наприклад, призначення Метамаксу сумісно з препаратами цито- або ангіопротекторної дії сприяє відновленню порушеної функції енергоутворення в ішемізованих клітинах, перешкоджає вільнорадикальному окисленню, стимулює утворення NO в ішемізованих ділянках тканин.

Отже, ефективність препарату Метамакс (мельдоній), зумовлена універсальністю та специфічністю його механізму дії, спрямованого на оптимізацію внутрішньоклітинного енергосинтезу незалежно від етіології та органної локалізації обмінних порушень в ішемізованих тканинах, реалізує стратегію захисту клітин від ішемії, забезпечуючи оптимізацію кровообігу в ішемізованій ділянці.

Фармацевтична фірма Дарниця, крім уже добре відомого препарату мельдонію (Метамакс), випускає також препарат аргініну гідрохлорид – Тівомакс-Дарниця у формі розчину для інфузії, 42 мг/мл у флаконі 100. Слід зазначити, що Тівомакс-Дарниця випускається у флаконах з поліпропілену, що зручні у використанні (не б'ються, легше за скляні, не потребують додаткового використання голки-повітровода) та забезпечують комфорт і безпеку використання препарату.

Препарат Тівомакс є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 та MCP-1, запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладеньких м'язів судинної стінки. Тим часом, за умов одночасного застосування двох препаратів, Метамакс оптимізує процеси енергопродукції в ішемізованій тканині і вже тим самим знижує ступінь вільнорадикального окислення, крім іншого стимулює вироблення оксиду азоту. Тому поєднання Тівомаксу (субстрат, з якого виробляється оксид азоту) з Метамаксом надає комплексний нормалізуючий вплив на ішемізовані тканини, і саме таким чином досягається нормалізація енергопродукції і вазодилатация ішемізованої тканини, нівелюються патогенні ефекти, властиві ішемії та реперфузійному пошкодженню міокарда [30].

Таким чином, застосування препаратів Метамакс і Тівомакс у пацієнтів із захворюваннями органів системи кровообігу і метаболічними порушеннями, що характеризуються високим рівнем коморбідності, дозволяє найбільш ефективно реалізувати потенціал препаратів із досягненням антигіпоксичного, антиоксидантного, ангіопротекторного та вазодилатуючого ефектів без додаткового фармакологічного навантаження на пацієнта.

Список використаної літератури

1. Волов Н.А., Люсов В.А., Ильина Е.Е. и др. Роль миокардиальной цитопroteкции в коррекции ишемической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, перенесших ТЛАП и стентирование коронарных артерий // Рос. кардиол. журн. – 2006. – №1. – С. 41–43.
2. Габараева Л.Н., Тотров И.Н. Функциональное состояние эндотелия у больных ревматоидным артритом // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, №3. – С. 149.
3. Дзерве В. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI // Ліки України. – 2010. – №8 (144). – С. 83–85.
4. Елисеєва Л.Н., Оранский С.П., Ичмелян А.М. и др. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом // Материалы 8 съезда кардиологов Южного федерального округа «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями – новые подходы и перспективы». – Ростов-на-Дону, 2009. – С. 77–78.
5. Заремба Є.Х. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ревматизм із недиференційованою дисплазією сполучної тканини // Укр. ревматол. журн. – 2009. – №4 (38). – С. 32–34.
6. Калвинш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различия // Terra Medica. – 2002. – №3. – С. 1–3.
7. Карпов Р.С. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2000. – №6. – С. 69–74.
8. Курята А.В., Гейченко В.П., Мужиль Л.В. Эффективность использования препарата метаболитического действия милдронат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных с ишемической болезнью сердца, и ее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов, уровень инсулина и кортизола // Ліки України. – 2011. – №4 (150). – С. 68–73.
9. Латфуллин И.А., Подольская А.А., Ишмурзин Г.П. и др. Эффективность милдроната в остром периоде инфаркта миокарда // Вестн. соврем. клин. Медицины. – 2009. – №2 (4). – С. 23–25.
10. Луцки У.Б., Новицкий В.В., Алексеева Т.С. и др. Аналитические аспекты индивидуальной гемодинамической коррекции в ангионеврологии. – К.: МЧП «Истина», 2003. – 144 с.
11. Луцки У.Б., Новицкий В.В., Алексеева Т.С. Гемодинамически контролируемые аспекты эффективного применения вазоактивных средств в ангионеврологии // Ліки України. – 2004. – №6. – С. 68–71.
12. Максимова М.Ю., Кистенев А.Б., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте // Рос. кардиол. журн. – 2009. – №4 (84). – С. 54–62.
13. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы – новое направление клинической кардиологии // Архив внутр. медицины. – 2011. – №1. – С. 21–28.
14. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечно-сосудистой патологией // Рос. кардиол. журн. – 2010. – №4 (84). – С. 158–168.
15. Ревматические болезни и синдромы/ А.С. Свинцицкий, О.Б.Яременко, О.Г. Пузанова, Н.И. Хомченкова. – К.: Книга плюс, 2006. – 680 с.
16. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Ступин В.А. и др. Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9 (3). – С. 316–322.
17. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Сирина Е.В. Алгоритмы и схемы терапии заболеваний, часто встречающихся в клинической практике. – М.–СПб.: Мед. книга, 2012. – 431 с.
18. Стаценко М.Е., Недогада С.В., Туркина С.В. и др. Возможности милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста // Рос. кардиол. журн. – 2011. – №4. – С. 124–128.
19. Ярохо Н.Н., Рифель А.А., Бураков А.А. и др. Эффективность метаболитической терапии в комплексном лечении инфаркта миокарда // Бюл. Сибир. отделения РАМН. – 2006. – №3 (121). – С. 107–111.
20. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect // Trends Cardiovasc. Med. – 2002. – Vol. 12 (6). – P. 275–279.
21. Dzerve V.; MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I» // Medicina, Kaunas. – 2011. – Vol. 47 (10). – P. 544–551.
22. Klusa V., Beitner U., Pupure J. et al. Mildronate and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression // Medicina, Kaunas. – 2013. – Vol. 49 (7). – P. 301–309.
23. Maksimova M.Iu., Fedorova T.N. Mildronate in the treatment of transitory ischemic attacks // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. – 2013. – Vol. 113 (6). – P. 41–44.
24. Neely J.R., Morgan H.E. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle // Ann. Rev. Physiol. – 1974. – Vol. 36. – P. 413–459.
25. Nevzorov N.M., Markevich Y.N. Efficacy and safety of mildronate in emergency medical care // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. – 2013. – Vol. 113 (9 Pt. 2). – P. 33–42.
26. Shobalin A.V., Ragino Iu.I., Liubimtseva S.A. et al. Effect of cytoprotection on the oxidative processes and endothelial function in elderly patients with ischemic heart disease // Adv. Gerontol. – 2006. – Vol. 19. – P. 116–119.

27. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications // *CNS Drug Rev.* – 2005. – Vol. 11 (2). – P. 151–168.
28. Statsenko M.E., Belenkova S.V., Sporova O.E., Shilina N.N. The use of mildronate in combined therapy of postinfarction chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus // *Klin. Med. (Mosk.)*. – 2007. – Vol. 85 (7). – P. 39–42.
29. Zhu Y., Zhang G., Zhao J. et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial // *Clin. Drug. Investig.* – 2013. – Vol. 33 (10). – P. 755–760.
30. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной цитопroteкции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца // *Consilium Medicum.* – 2004. – Т. 6, №5.

Резюме

Новые стратегические подходы к коррекции эндотелиальной дисфункции

Н.М. Горобец

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

На сегодня в медицинском мире существует серьезная проблема сочетанной патологии, имеющая взаимосвязанные патогенетические механизмы развития, взаимоотношающее течение и как следствие – требующая особенностей в подходах к лечению. В развитии и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний ключевую роль играет эндотелиальная дисфункция. Тканевая ишемия способствует развитию нарушений промежуточного метаболизма, обеспечивает преобразование веществ и энергии в организме, направленного на поддержание его жизнедеятельности. Метамакс (мельдоний) – препарат с универсальным и специфическим действием, оптимизирующий процессы энергопродукции в ишемизированной ткани и уже тем самым снижает степень свободно радикального окисления, кроме прочего стимулирует выработку оксида азота. Поэтому сочетание Тивомакса (субстрат, из которого вырабатывается оксид азота) с Метамаксом оказывает комплексное нормализующее воздействие на ишемизированные ткани и именно таким образом достигается нормализация энергопродукции и вазодилатация в ишемизированной ткани.

Ключевые слова: ангиология, коморбидность патологии, эндотелиальная дисфункция, ишемия, Метамакс, Тивомакс

Summary

New Strategic Approaches Towards Correction of Endothelial Dysfunction

N.M. Horobets

O.O. Bogomolets National medical university

Nowadays there is a serious problem of comorbid pathology in medical world, which has interrelated pathogenic mechanisms of development, clinical course and, consequently, peculiarities of treatment approaches. Endothelial dysfunction plays a key role in development and progress of the majority of diseases. Tissue ischaemia contributes to the development of imbalance of metabolism, which provides conversion of substances and energy in the organism and maintain its viability. Metamax (meldonic) is an agent with universal and specific action, which optimises processes of energy production in the ischemic tissue and have thereby reduces the free radicals, inter alia stimulates the production of nitric oxide. Therefore, the combination Tivomax (substrate from which nitrogen oxide is generated) with Metamax provides comprehensive normalizing effect on ischemic tissue and it is thus achieved normalization of energy production and vasodilation in ischemic tissue.

Key words: angiology, comorbid pathology, endothelial dysfunction, ischaemia, Metamax, Tivomax

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.