

Вибір оптимальної комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів з кардіоваскулярною патологією

М.М. Селюк¹, М.М. Козачок¹, І.М. Льовкін², О.В. Селюк²

¹Українська військово-медична академія, м. Київ

²Військово-медичний клінічний центр професійної патології особового складу Збройних сил України, м. Київ

Даний огляд літератури присвячений висвітленню питань утворення АТФ у клітинах як в умовах адекватного кровопостачання, так і в умовах ішемії. Описані основні механізми адаптації до умов ішемії в кардіоміоцитах. Розкрита роль оксиду азоту в патогенезі розвитку та прогресування основних кардіоваскулярних захворювань. Представлені результати досліджень, що підтверджують доцільність застосування L-аргініну у лікуванні захворювань серцево-судинної системи. Продемонстровано обґрунтовані докази необхідності застосування мельдонію для покращення основних показників життєдіяльності хворих на кардіоваскулярні хвороби. Враховуючи дію метаболічних препаратів на різні ланки патогенезу серцево-судинних захворювань і дані аналізу багаточисленних досліджень, ми рекомендуємо найбільш раціональну, ефективну та безпечну комбінацію даних лікарських засобів.

Ключові слова: тривалість життя, захворюваність, серцево-

во-судинні хвороби, ішемічна хвороба серця, метаболічна терапія, L-аргінін, L-карнітин, мельдоній, дослідження, ефективність, безпечність, раціональне комбінування метаболічних препаратів.

Здоров'я та тривалість життя населення – це найважливіша цінність будь-якої країни, один із провідних показників соціально-економічного розвитку держави. Саме тому найбільша увага сучасної медицини сконцентрована на розробленні заходів щодо профілактики, своєчасному виявленню та наданню медичної допомоги найвищого ґатунку тих захворювань, які зумовлюють ці показники.

На жаль, смертність в Україні за останніх п'ять років – одна з найвищих в Європі.

Очікувана тривалість життя складає 71,3 року (жінки – 76,2 року, чоловіки – 66,3 року).

Синтез активних речовин ендотелієм [2]

Констриктори	Дилататори
Великий ендотелін (вЕТ)	Оксид азоту (NO)
Ангіотензин II (AT II)	
Тромбоксан A2 (ТхА2)	
Простагландин H2 (PGH2)	Простациклін (PGI2)
	Ендотеліновий фактор деполіаризації (EDHF)
	Ангіотензин I (AT I)
	Адреномедулін
<i>Фактори коагуляції</i>	
Тромбогені	Антитромбогені
Тромбоцитарний фактор росту (ТФРβ)	Оксид азоту (NO)
Інгібітор тканинного активатору плазміногену (ІТАП)	Тканинний активатор плазміногену (ТАП)
Фактор Віллебранда (VIII фактор зсідання)	Простациклін (PGI2)
Ангіотензин IV (AT IV)	Тромбомодулін
Ендотелін I (ET I)	
Фактор активації тромбоцитів (ФАТ)	
<i>Фактори, які впливають на ріст гладком'язових клітин</i>	
Стимулятори	Інгібітори
Ендотелін I (ET I)	Оксид азоту (NO)
Ангіотензин II (AT II)	Простациклін (PGI2)
Супероксидні радикали	Натрійуретичний пептид С
Ендотеліальний фактор росту (ECGF)	Гепариноподібні інгібітори росту
<i>Фактори запалення</i>	
Прозапальні	Протизапальні
Фактор некрозу пухлин α (ФНО-α)	Оксид азоту (NO)
Супероксидні радикали	
С-реактивний білок (С-РБ)	



Мал. 1. Роль молекули NO у гомеостазі

У розвинених країнах цей показник більший на 10–15 років. В Україні, починаючи з другої половини минулого століття і на сьогодні, більшу половину причин смертності складають хвороби системи кровообігу. Перше місце серед них належить ішемічній хворобі серця (68,5%). На сьогодні встановлено, що поширеність хвороб системи кровообігу в Україні складає 31% (24,2% серед осіб працездатного віку і 50,6% – старші вікові групи) [1].

Саме тому в повсякденній роботі лікарю слід приділяти максимальну увагу проведенню заходів профілактики кардіоваскулярної патології, своєчасно виявляти групи ризику та проводити повноцінне лікування з урахуванням усіх ланок патогенезу.

Відповідно до сучасних уявлень, у патогенезі та прогресуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ) провідна роль належить ендотеліальній дисфункції. Розташування ендотелію між кров'ю та елементами органів спонукає до виконання трьох основних завдань:

- забезпечення безперервного обміну речовин;
- підтримання гемостазу на поверхні ендотеліоцитів;
- участь у синтезі і метаболізмі різних біологічно активних речовин.

Значна кількість досліджень функції ендотелію продемонструвала, що окрім бар'єрної функції, йому притаманна синтетична і метаболічна активність.

Саме ендотелій продукує потужні фактори агресії та захисту, при дисбалансі яких і виникають усі кардіоваскулярні захворювання (таблиця) [2].

На сьогодні відомо, що одним з основних механізмів розвитку дисфункції ендотелію є дисбаланс між синтезом та потребою оксиду азоту (NO), одного з найбільш потужних регуляторів ендотеліальної системи [3]. Нездатність виробляти достатню кількість NO підвищує ризик ряду захворювань.

Виявляється, що робота практично усіх систем організму регулюється за участі NO (мал. 1) [3].

Наприкінці минулого століття група дослідників під керівництвом Mopcada встановили, що NO присутній у всіх типах ендотелію – незалежно від розміру та функції судини. Власне NO утворюється в ендотеліоцитах з L-аргініну під впливом ферменту NO-синтази (NO-синтетази). L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка частково самостійно синтезується нашим організмом, а частково надходить разом з їжею.

Добова потреба L-аргініну для дорослої людини складає близько 6 г. Джерелом L-аргініну є: горіхи (волоські горіхи, мигдаль, кедрові горішки, арахіс), м'ясні продукти: печінка, яловичина, свинина, птиці (курятина, качка, індичка), молочні продукти (сир, молоко), риба і морепродукти (камбала, анчоуси, тунець, біла риба, тріска, краби, креветки, оселедець), бобові (горох, квасоля), крупи (гречка, пшоно, рис, овес), а також шоколад, родзинки, гранат. Але, на жаль, кількість екзогенного L-аргініну, навіть у разі раціонального харчування, є недостатнім. У першу чергу це стосується пацієнтів більш старшого віку та хворих, які мають низький рівень синтезу ендогенного L-аргініну. У свою чергу низький рівень L-аргініну призводить до порушення синтезу NO та подальшому розвитку і прогресуванню кардіоваскулярної патології.

Завдяки відкриттю ролі NO у патогенезі як ішемічної хвороби серця (ІХС), так і артеріальної гіпертензії, дослідники почали вивчати ефективність застосування L-аргініну (як основного субстрату для синтезу NO) при лікуванні цих нозологій.

Передумовами до цього була кропітка робота в експерименті, а далі широка база клінічних досліджень підтвердила необхідність застосування L-аргініну в кардіологічній практиці. Так, ще наприкінці минулого століття була виявлена позитивна роль L-аргініну у стабілізації рівня холестерину. Було продемонстровано, що за наявності L-аргініну холестерин втрачає здатність відкладатися на стінках судин [4].

A. Lerman та співавтори (1998) опублікували результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження з вивчення ефектів перорального вживання L-аргініну у пацієнтів з вазоспастичною формою ІХС. L-аргінін вживали протягом 6 міс. Наприкінці курсу лікування достовірно поліпшувався кровотік коронарних артерій дрібного калібру ($p < 0,05$). Це супроводжувалося зниженням концентрації в плазмі крові ендотелію та достовірним полегшенням симптомів стенокардії [5].

На початку XXI століття у плацебо-контрольованому перекресному дослідженні J.O. Parker та співавторів (2002) виявлено синергічний ефект L-аргініну у поєднанні з нітратами тривалої дії у пацієнтів зі стабільною стенокардією. Під час повторних тредміл-тестів дослідники визначили достовірне збільшення часу до початку депресії сегмента ST у

групі вживання L-аргініну. У подібних дослідженнях також була показана здатність L-аргініну посилювати ендотелій-залежну вазодилатацію при лікуванні АПФ і статинами [6].

В. Bednarz із співавторами (2005), вивчаючи ефекти L-аргініну у багатоцентровому дослідженні при ГІМ, отримали обнадійливі результати. У дослідженні ARAMI у першу добу ГКС з вживанням сегмента ST хворі застосовували L-аргінін (3 г 3 рази на добу протягом 30 днів). У другій групі застосовували плацебо. Комбінована кінцева точка – кардіоваскулярна смерть в перші 30 днів, повторний інфаркт, успішна реанімація, розвиток шоку/набряку легень або повторна ішемія міокарда. Застосування L-аргініну при ГІМ засвідчило добру переносимість та позитивну тенденцію до зниження частоти повторних серцево-судинних подій у цій групі пацієнтів [7].

Ефективність та безпечність застосування L-аргініну у хворих з тяжкими формами ІХС також була переконливо доведена. Це і стало передумовою затвердження даного препарату Управлінням за контролю за харчовими продуктами та лікарськими препаратами США (FDA) для лікування рефрактерної стенокардії [8].

Починаючи з 90-х років ХХ століття в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що застосування L-аргініну після проведення стентування різко знизило число рестенозів [9–14].

Позитивний вплив L-аргініну було доведено і при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). Застосування даного препарату при початкових ступенях АГ сприяло швидкій стабілізації рівня артеріального тиску. У разі більш виражених порушень включення в схему лікування L-аргініну суттєво підвищує ефективність базових препаратів. Ефект впливу L-аргініну при лікуванні АГ вчені пояснюють підсиленням чутливості стінок судин до антигіпертензивних лікарських засобів [15–20].

Значна кількість досліджень вивчали застосування L-аргініну при серцевій недостатності [21–25].

Як відомо, при серцевій недостатності синтезується велика кількість антагоністів ендogenous L-аргініну, що перешкоджають утворенню NO. Застосування високих доз L-аргініну (до 18 г на добу) забезпечує потребу організму в NO.

Вивчення доцільності застосування L-аргініну при лікуванні хвороб периферійних судин продемонструвало його унікальні можливості. Препарат не тільки розширює судини, а й позитивно впливає на ендотелій судин. Тому ефект відчувається дуже швидко: суттєво збільшується безболівий період під час ходьби і вдвічі збільшується прохідна дистанція під час переміжної кульгавості [26–29].

Отже, L-аргінін (Тівомакс) на сьогодні має широкий спектр показань і рекомендований для використання практично при всіх кардіоваскулярних захворюваннях: атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферійних судин, у тому числі з проявами переміжної кульгавості, діабетичній ангіопатії, ІХС, стенокардії, стану після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, хронічній серцевій недостатності (ХСН), а також за наявності АГ та гіперхолестеринемії.

Вітчизняні лікарі мають прекрасну нагоду застосовувати у своїй повсякденній практиці препарат L-аргініну – Тівомакс, який виробляється з використанням високоякісної субстанції (Японія). Тівомакс виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі.

Ще одна можливість оптимізації терапії ІХС полягає у корекції енергетичного метаболізму міокарда. Як відомо,

при ішемії міокарда, незалежно від причини, створюється дефіцит енергії на рівні кардіоміоцитів.

Згідно із стандартами лікування, базисна терапія ІХС проводиться β-адреноблокаторами, статинами, дезагрегантами, іАПФ та сартанами, нітратами та антагоністами кальцію. Як препарати другої лінії, що суттєво покращують якість життя пацієнтів, вже давно розглядаються метаболічні лікарські засоби. Сьогодні розвиток цього альтернативного підходу поширився. Усе це пов'язано з появою нових досліджень, які чітко продемонстрували ефективність та безпечність даної групи препаратів при всіх видах ішемії. Такі ефекти зумовлені позитивною дією метаболічних засобів на початкові ланки патогенезу ішемічних процесів. Як відомо, метаболічна терапія спрямована на відновлення синтезу АТФ в мітохондріях кардіоміоцитів та підвищення витривалості клітин до ішемії.

В умовах достатнього надходження кисню до кардіоміоцитів найважливішим субстратом енергетичного метаболізму є жирні кислоти (ЖК). Надходять вони у клітину, а потім у мітохондрії завдяки переноснику L-карнітину. Далі, у мітохондріях у результаті β-окислення ЖК утворюється ацетилкоензим А, який поступає в цикл Кребса, де і синтезується АТФ. Альтернативним джерелом утворення енергії є шлях аеробного або анаеробного окислення глюкози. Саме в умовах ішемії включається альтернативний синтез АТФ – анаеробний гліколіз. Але накопичення недоокислених метаболітів ЖК (ацилкарнітину і ацил-коензим А) спричинюють руйнування клітини, блокаду транспорту вже синтезованого АТФ з мітохондрій у цитозоль, що власне, і є причиною загибелі клітини. Існуючі метаболічні препарати впливають на різні етапи порушення синтезу АТФ в умовах ішемії. Одна група препаратів (триметазидин) частково пригнічує окислення ЖК завдяки інгібіції довголанцюгової 3-кетואцил CoA тіолази (3-KAT) [30].

Друга група препаратів (L карнітин) посилюють окислення вуглеводів у циклі Кребса та стимулюють піруватдегідрогеназу [31].

І зрештою, один із сучасних напрямків метаболічної терапії – це зворотне пригнічення гамма-бутиробетатінгідроксилази, зниження біосинтезу карнітину і зупинка транспорту довголанцюгових ЖК крізь оболонки клітин. Ця властивість притаманна мельдонію. Доведено, що при зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується бета-окисація ЖК та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окислення глюкози та відновлюється транспортування АТФ від місць його біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). Отже, клітина забезпечується поживними речовинами та киснем, а також оптимізується споживання цих речовин.

У свою чергу, при збільшенні біосинтезу попередника карнітину, тобто ГББ, активізується NO-синтетаза, у результаті чого покращуються реологічні властивості крові та зменшується периферійний опір судин [32].

На сьогодні раціональним підходом до корекції метаболічного стану є саме обмеження надходження ЖК до місця їхнього окислення. Найкращим підходом до вирішення цієї проблеми є блокування механізму переносу ЖК у клітину. Неможливість надходження власне до цитозолю ЖК зберігає клітину від загибелі. Цього вдається досягти завдяки блокаді карнітину, який і є переносником ЖК.

Подвійна потужна дія мельдонію, починаючи з перших етапів патогенезу ішемії, є суттєвою перевагою даного лікарського засобу перед аналогами.

Блокада транспорту ЖК є оптимальним шляхом запобігання руйнування клітин під час ішемії. Недоокислені продукти навіть не потрапляють у цитозоль, тому не потрібно виводити або блокувати їхню подальшу дію всере-



Мал. 2. Схема механізму дії мелатонію

дині клітини (на цьому ґрунтується механізм дії інших препаратів). Додатковий вплив на стимуляцію глюкози для синтезу АТФ створюють передумови для більш економного і ефективного використання кисню в умовах його дефіциту.

Таким чином, мелатонію поєднує у собі два найбільш потужних механізми дії, що і забезпечує його унікальну метаболічну здатність (мал. 2) [33].

Підґрунтям успішного багаторічного застосування мелатонію у клінічній практиці є велика кількість як експериментальних, так і клінічних досліджень, які продемонстрували високу ефективність та безпечність даної молекули.

Так, мелатонію при лікуванні пацієнтів зі стабільними формами ІХС продемонстрував:

1. Підвищення толерантності до фізичного навантаження (за всіма основними параметрами велоергометрії).
2. Антиангінальний ефект та зменшення потреби у застосуванні нітратів.
3. Покращення самопочуття та якості життя хворих.
4. Покращення систолічної та діастолічної функції ішемізованого міокарда.
5. Покращення ендотеліальної функції та ліпідного профілю.

За наявності супутньої ХСН у хворих з ІХС мелатонію покращує систолічну функцію міокарда, підвищує толерантність до фізичного навантаження, підсилює периферійний кровообіг та позитивно впливає на якість життя у цих пацієнтів [33].

З метою вивчення впливу мелатонію на ендотеліозалежну вазодилатацію у хворих з ХСН Воронков Л.Г. провів відповідне подвійне сліпе перехресне дослідження [34]. Згідно з висновком авторів, мелатонію покращує ендотеліозалежну вазодилатацію у хворих з гемодинамічно стабільною ХСН.

Також доведено, що мелатонію прискорює відновлення функції міокарда після проведення реваскуляризації, його позитивний ефект виявлено при супутній цереброваскулярній патології.

Виявлена антиаритмічна дія мелатонію, яку автори досліджень пояснюють зменшенням ішемізації міокарда [33].

Низка досліджень свідчать, що мелатонію на відміну від

триметазидину, ефективний при лікуванні запаморочення і порушення зору та для усунення шуму у вухах [35].

Отже, результати клінічних рандомізованих досліджень є переконливим підґрунтям для застосування мелатонію у комплексній терапії серцево-судинних захворювань.

Проте окрім позитивного впливу на серцево-судинну систему за наявності патологічних змін, мелатонію притаманно суттєва дія на такі показники здорового організму як витривалість, відновлення після інтенсивного фізичного навантаження, захист від стресу та активація функції центральної нервової системи. Саме ці безпеліційно доведені властивості стали основою до заборони використання мелатонію спортсменами [36].

ВИСНОВКИ

Отже, аналізуючи результати сучасних досліджень можна стверджувати, що раціональною комбінацією метаболічних препаратів при лікуванні пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, в основі якої лежать ішемічні процеси, є поєднання мелатонію з L-аргініном, оскільки лише ці дві молекули найбільш ефективно і безпечно впливають на всі ланки патогенезу розвитку захворювання.

У нашій країні вітчизняна фармацевтика надає можливість пацієнтам отримувати адекватну сучасну метаболічну терапію. Препарати Метамакс та Тівомакс-Дарниця входять до числа тих лікарських засобів, які при низькій цінній політиці гарантують повноцінну раціональну метаболічну терапію.

Саме ця комбінація є найбільш раціональною метаболічною терапією з огляду на послідовний вплив на основні ланки патогенезу ішемії міокарда.

Матамакс – препарат, що не допустить перенавантаження клітини недоокисленими жирними кислотами (ЖК), перешкоджаючи їхньому надходженню у цитозоль, що набагато ефективніше, ніж впливати на ЖК, що знаходяться уже в кардіоміоциті.

Тівомакс – препарат, який потенціює синтез NO ендотелієм, проявляє потужну антигіпоксичну, мембраностабілізувальну та цитопротекторну дію, захищаючи серце та судини від розвитку ускладнень.

Выбор оптимальной комбинации метаболических препаратов для лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией

М.Н. Селюк, Н.Н. Козачок, И.Н. Левкин, О.В. Селюк

Optimal combinations of metabolic drugs for the treatment of cardiovascular disorders

M.M. Seliuk, M.M. Kozachok, I.M. Lyovkin, O.V. Seliuk

Данный обзор литературы посвящен рассмотрению вопросов образования АТФ в клетках как в условиях адекватного кровоснабжения, так и в условиях ишемии. Описаны основные механизмы адаптации к ишемии в кардиомиоцитах. Раскрыта роль оксида азота в патогенезе развития и прогрессирования основных сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены результаты исследований, подтверждающие целесообразность применения L-аргинина в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Продемонстрированы обоснованные доказательства необходимости применения мелдония для улучшения основных показателей жизнедеятельности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Учитывая действие метаболических препаратов на различные звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и данные анализа многочисленных исследований, мы рекомендуем наиболее рациональную, эффективную и безопасную комбинацию данных лекарственных средств.

Ключевые слова: продолжительность жизни, заболеваемость, сердечно-сосудистые болезни, ишемическая болезнь сердца, метаболическая терапия, L-аргинин, L-карнитин, мелдоний, исследование, эффективность, безопасность, рациональное комбинирование метаболических препаратов.

This review of the literature is devoted to cover issues of the formation of ATP in the cells both in terms of adequate blood supply and under conditions of ischemia. The basic mechanisms of adaptation to ischemia in cardiomyocytes are described. Discovered the role of nitric oxide in the pathogenesis and progression of major cardiovascular diseases. The data of research proving the feasibility of L-arginine in the treatment of diseases of the cardiovascular system. Demonstrated reasonable evidence of the necessity to use meldonium to improve vital signs of patients suffering from cardiovascular disease. Given the metabolic effects of drugs on different pathogenesis of cardiovascular diseases and data analysis of numerous studies, we recommend the most rational in terms of performance and safety combination of these drugs.

Key words: life expectancy, disease, cardiovascular disease, coronary heart disease, metabolic therapy, L-arginine, L-carnitine, meldonium, research, efficacy, safety, rational combination of metabolic products.

Сведения об авторах:

Селюк Марьяна Николаевна – Украинская военно-медицинская академия, 04050, г. Киев, ул. Мельникова, 24.
E-mail: mkurgan59@narod.ru

Козачок Николай Николаевич – Украинская военно-медицинская академия, 04050, г. Киев, ул. Мельникова, 24.

Левкин Игорь Николаевич – Военно-медицинский клинический центр профессиональной патологии личного состава Вооруженных сил Украины, 08200, г. Ирпень, ул. 11-я Линия, 1

Селюк Ольга Викторовна – Военно-медицинский клинический центр профессиональной патологии личного состава Вооруженных сил Украины, 08200, г. Ирпень, ул. 11-я Линия, 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України, 2016 рік Київ 2016 МОЗ України. – С. 460. www.uipr.kiev.ua
- Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Турова А.Ю., Богданова Ю.А., Ансаямова С.О., Мерзлякова С. Физиологические функции сосудистого эндотелия // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11–3. – С. 611–617.
- Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans / H. Drexler // Review Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43 (3). – P. 572–579.
- Wang B, Singer AH, Tsao P, Drexler H, Cooke J, Cooke JP. Dietary arginine prevents atherosclerosis in the coronary artery of the hypercholesterolemic rabbit. J Am Coll Cardiol 1994;23:452–458.
- Lerman A, Burnett JC, Jr, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR Jr Circulation 1998 Jun 2;97(21):2123–8. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans.
- John O. Parker, MD, FACC, John D. Parker, MD, FACC, Robert W. Caldwell, PHD, Bernice Farrell, RN, Wayne H. Kaesemeyer, MD Journal of the American College of Cardiology Vol. 39, No. 7, 2002 The Effect of Supplemental L-Arginine on Tolerance Development During Continuous Transdermal Nitroglycerin Therapy
- Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Maciejewski P, Szpajer M, Janik K, Gniot J, Kawka-Urbaneck T, Drozdowska D, Gessek J, Laskowski H Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. Kardiologia polska 2005 May;62(5):421
- Yang E.H., Gregory W. Bareness. Evolving treatment strategies for chronic refractory angina // Opin. Pharmacother. – 2006. – Vol. 7, No 3. – P. 259–266.
- Wang BY, Candiran RC, Arjomandi M, Hsiun PTC, Tsao PS, Cooke JP: Arginine restores nitric oxide activity and inhibits monocyte accumulation after vascular injury in hypercholesterolemic rabbits. J Am Coll Cardiol 1996;28:1573–1579.
- Schwarzacher S, Lim TT, Wang B, et al: Local intramural delivery of L-arginine enhances nitric oxide generation and inhibits lesion formation after balloon angioplasty. Circulation 1997;95:1863–1869.
- McNamara DM, Bodi B, Aurora H, et al: L-Arginine inhibits balloon catheter induced intimal hyperplasia. Biochem Biophys Res Commun 1993;193:291–296.
- Hamon M, Vallet B, Bauters B, et al: Long-term oral administration of L-arginine reduces intimal thickening and enhances neointelium-dependent acetylcholine-induced relaxation after arterial injury. Circulation 1994; 90: 1357–1362.
- Tarry WC, Makhoul RG: L-Arginine improves endothelium dependent vasorelaxation and reduces intimal hyperplasia after balloon angioplasty. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1994;14:938–943.
- George J, Shmuel SB, Roth A, Herz I, Izraelov S, Deutsch V, Keren G, Miller H. L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. Atherosclerosis. 2004 ;174:323–7.
- Lekakis JP, Papaathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, Dagher AG, Stamatiopoulos K, Proteroger A, Stamatiopoulos SF. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int J Cardiol. 2002;86:317–23.
- Gokce N. L-arginine and hypertension. J Nutr. 2004; 134(10 Suppl): 2807S–2811S
- Siani A, Pagano E, Iacono R, Iacoviello L, Scopacasa F, Strazzullo P. Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. Am J Hypertens. 2000;13:547–51.
- Lim DS, Mooradian SJ, Goldberg CS, Gomez C, Crowley DC, Rocchini AP, Charpie JR. Effect of oral L-arginine on oxidant stress, endothelial dysfunction, and systemic arterial pressure in young cardiac transplant recipients. Am J Cardiol. 2004;94:828–31.
- Rosano GMC, Panina G, Cerquetani E, et al: L-Arginine improves endothelial function in newly diagnosed hypertensives. J Am Coll Cardiol 1998;32(suppl A):262A.
- Korbut R, Bieron K, Grylewski RJ: Effect of L-arginine on plasminogen-activator inhibitor in hypertensive patients with hypercholesterolemia (letter). N Engl J Med 1993;328:287–288.
- Bednarz B, Jaxa-Chamiec T, Gebalska J, Herbaczynska-Cedro K, Ceremuzynski L. L-arginine supplementation prolongs exercise capacity in congestive heart failure. Kardiologia Pol. 2004;60:348–53.
- Koifman B, Wollman Y, Bogomolny N, et al: Improvement of cardiac performance by intravenous infusion of L-arginine in patients with moderate congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1995;26:1251–1261.
- Hiraoka Y, Kishimoto C, Takada H, Ochiai H. Oral administration of L-arginine prevents congestive heart failure in murine viral myocarditis. J Cardiovasc Pharmacol. 2002;40:1–8.
- Rector TS, Bauk AJ, Muller KA, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. Circulation 1996;93:2135–2141.
- Chin-Dusting JPF, Kaye CM, Lefkowitz J, Wong J, Bergin P, Jennings GL: Dietary supplementation with L-arginine fails to restore endothelial function in forearm resistance arteries of patients with severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1996;27:1207–1213.
- Appleton J. Arginine: Clinical potential of a semi-essential amino. Altern Med Rev. 2002;7:512–22.
- Narobashvili J, Neumayer C, Fuegl A, Punz A, Blumer R, Mittlbock M, Prager M, Polterauer P, Dobrucki LW, Huk I, Malinski T. Combined L-arginine and antioxidative vitamin treatment mollifies ischemia-reperfusion injury of skeletal muscle. J Vasc Surg. 2004;39:868–77.
- Rembold CM, Ayers CR. Oral L-arginine can reverse digital necrosis in Raynaud's phenomenon. Mol Cell Biochem. 2003;244:139–41.
- Bode-Boger SM, Boger RH, Alfke H, Heinzel D, Tsikas D, Creutzig A, Alexander K, Frolich JC: L-Arginine induces nitric oxide dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia. Circulation 1996;93:85–90
- mozdocs.kiev.ua/likiview. інструкція, застосування препарат.
- mozdocs.kiev.ua/likiview. інструкція, застосування препарат.
- Источник: МЕЛЬДОНИЙ, інструкція, застосування препарат
- mozdocs.kiev.ua/likiview
- Милдронат® в кардиологии Обзор исследований В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш Рига, 2013. – С. 76.
- Воронков Л.Г., Шкурят И.А., Луцка Е.А. Влияние Милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2008. – Т. 4. № 2. – С. 38–40.
- Сидорова Н.Н. Метаболическая терапия: право на жизнь // Therapia. – 2016. – № 3 (107). – С. 1–4.
- Görgens C., Guddat S., Dib J., Geyer H., Schänzer W., Thevis M. Meldonium (Meldonium) in professional sports – monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution/high accuracy mass spectrometry. (англ.) // Drug testing and analysis. – 2015. – Vol. 7, № 11–12. – P. 973–979. – DOI: 10.1002/dta.1788. – PMID 25847280

Статья поступила в редакцию 19.04.17