doi: 10.17116/kardio20169668-73

Сердечно-сосудистая коморбидность: фокус на коррекцию тканевой ишемии и энергодефицита

Д.м.н., проф. М.Е. СТАЦЕНКО, д.м.н., проф. С.В. ТУРКИНА

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Ключевые слова: сердечно-сосудистая коморбидность, нейро-, кардиопротекция, энергокоррекция, мексидол.

Cardio-vascular comorbidity: Focus on correcting tussue ischemia and energy shortage

M.E. STATSENKO, S.V. TURKINA

Volgograd State Medical University Department for Internal diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics, Volgograd, Russia

Keywords: cardio-vascular comorbidity, neuro-, cardiac protection, energy correction, mexidol.

По данным Минздрава России, в 2015 г., объявленном Национальным годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), смертность от болезней системы кровообращения сократилась на 3,4%, однако ССЗ по-прежнему остаются одной из главных причин летальности и инвалидизации населения.

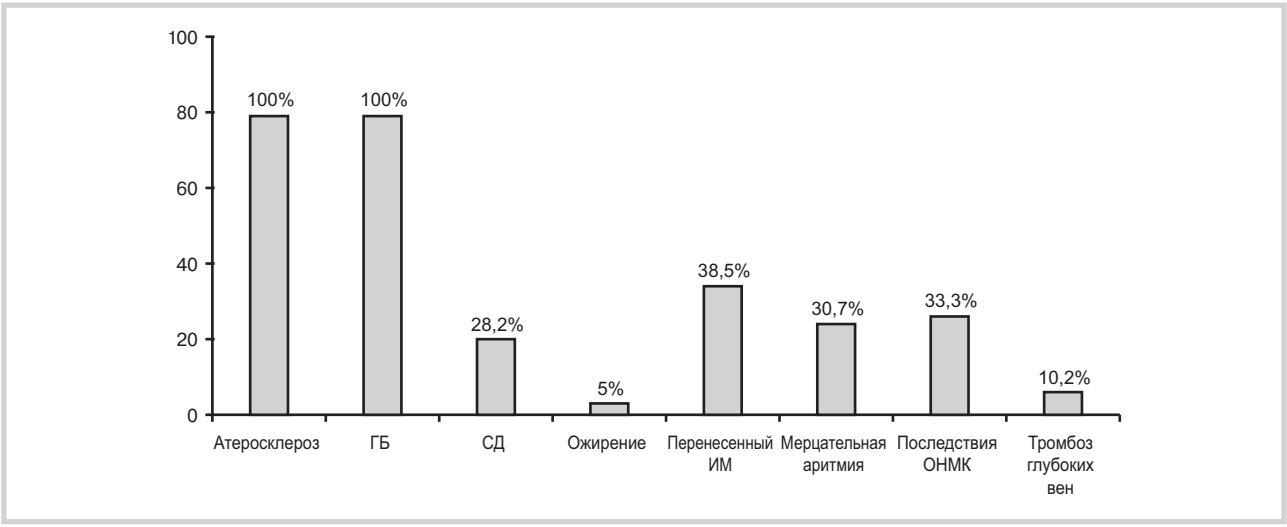
Кардиальная, церебральная сосудистая патология у пациентов, а также поражение периферических сосудов развивается параллельно, по единым патофизиологическим законам, составляя сосудистую коморбидность. По данным Н.Е. Гавриловой и соавт. [1], сочетанное поражение сонных (СА) и коронарных артерий (КА) выявляется у 74,7% пациентов. При поражении СА в 92,4% отмечено поражение КА, что, по мнению Р.Г. Оганова [2], опосредуется присутствием двух основополагающих причин: атеротромбоза и артериальной гипертензии (АГ).

АГ встречается практически в 100% в случаев у пациентов с сосудистой коморбидностью, определяя высокую частоту возникновения инсульта [3]. Являясь системными заболеваниями, атеросклероз и АГ увеличивают риск развития поражения сосудов других локализаций. Так, по данным С.А. Румянцевой и соавт. [3], при обследовании 529 больных ишемическим инсультом у 90,8% из них были выявлены различные сердечно-сосудистые осложнения. В 100% случаев пациенты страдали АГ, 74% больных имели стенокардию, 34,5% — стенокардию и фибрилляцию предсердий (ФП), 23% — перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), 9% — стенокардию, ФП и сахарный диабет (СД), 3,4% — стенокардию, перенесенный ИМ, ФП и СД. Сходные данные получены А.Л. Верткиным и соавт. [4], которые отметили, что немаловажной проблемой терапевта приемного отделения является высокая частота встречаемости сочетания инфаркта головного мозга (ГМ) и ИМ. Последний является хорошо известной и важной причиной церебральной эмболии (ЦЭ), которая является его первым симптомом. По данным этих авторов (анализ историй болезни многопрофильной клиники Москвы за год), средний возраст умерших от данной сочетанной патологии составил 67±12 лет. В 28,2% случаев фоновым заболеванием являлся СД 2-го типа, в 38,5% имелись последствия перенесенного инсульта, в 33,3% был отмечен постинфарктный кардиосклероз, в 30,7% — постоянная и в 10,4% — пароксизмальная форма мерцательной аритмии, а также другая сопутствующая патология.

Анализ протоколов аутопсий 3239 пациентов, умерших в одном из многопрофильных стационаров скорой помощи Москвы, показал, что причиной смерти в 48,4% случаев (n=1566) стали хронические и острые формы кардио- и цереброваскулярные заболевания [5]. При этом в 93% случаев на одного умершего пациента с постинфарктным кардиосклерозом приходилось от 3 до 5 заболеваний. У всех этих больных в 100% случаев на секции выявлялся атеросклероз КА как этиологический субстрат ишемической болезни сердца (ИБС). Однако были диагностированы и другие проявления мультифокального атеросклероза: нефроангиосклероз (74%), атеросклероз церебральных артерий (60%), атеросклероз аорты (58%), атеросклероз артерий ног (7%).

© М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, 2016

Сведения об авторах:
Михаил Евгеньевич Стаценко — д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоград, Россия, e-mail: mestatsenko@rambler.ru; *Светлана Владимировна Туркина* — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоград, Россия, e-mail: turkinasv@rambler.ru



Фоновая патология у пациентов с инфарктом миокарда и инсультом [4].

Современные направления фармакотерапии кардиальной и нередко сопутствующей ей мозговой ишемии предполагают применение в основном так называемого «гемодинамического» подхода, т.е. назначение препаратов, влияющих на потребность миокарда и мозга в кислороде, доставку кислорода в зону ишемии либо путем воздействия на диаметр заинтересованного сосуда, сосудистую стенку, либо реологические свойства крови. Так, хорошо разработана стратегия лечения и профилактики АГ [6—8]. Не менее подробно обсуждаются возможности профилактики и лечения атеросклероза [9—12].

Однако антигипертензивные препараты, статины, антиагреганты не защищают клетку миокарда, мозга и других органов от метаболических изменений, составляющих основу прогрессирования патологического процесса. Поэтому поиск решения данной проблемы стимулирует разработку новых направлений фармакологической коррекции сердечно-сосудистой коморбидности.

Одним из направлений терапии пациентов в неврологической и кардиологической практике является назначение антиоксидантных/антигипоксических/мембраностабилизующих препаратов с мультимодальным действием, которое сводится к метаболическим и энергокорригирующим эффектам на клетку, восстановлению клеточных мембран, подавлению процессов перекисного окисления липидов и апоптоза, коррекции нейромедиаторного дисбаланса. Обоснование использования препаратов антиоксидантного/антигипоксического действия и полученные доказательства их эффективности не случайны.

Ишемические и реперфузионные синдромы, как частые спутники при атеросклеротическом поражении и АГ, характеризуются тканевым энергодефицитом, истощением запасов аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата в клетках мозга и кардиомиоцитах, переключением гликолиза с аэробного на анаэробный путь; усилением внутриклеточного ацидоза и дисфункцией ионных насосных каналов; повышением уровня натрия, кальция; снижением калия в цитоплазме кардиомиоцитов. Дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в митохондриях приводит к неограниченному образованию свободных радикалов и других агрессивных факторов, способствующих усугублению нарушений микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, активации макрофагов и прогрессированию апоптоза. Тканевая ишемия способствует развитию нарушений промежуточного метаболизма, обеспечивающего превращение веществ и энергии в организме и направленного на поддержание его жизнеспособности. Данные процессы опосредованы биохимическим распадом молекул глюкозы, жиров с выработкой энергии в виде главных энергоносителей — макроэргических фосфатов, молекул АТФ. Показано, что стадии гипоксии головного мозга коррелируют с фазными изменениями содержания АТФ и ведущих энергозависимых процессов в клетках и только на последних этапах кислородного голодания уровень энергетического дефицита становится достаточным для запуска основных механизмов, приводящих к нарушению жизнедеятельности и гибели клетки. Увеличение концентрации АТФ сопровождается активацией протеинкиназной системы, что является дополнительным механизмом разрушения клеточных мембран [13]. Гликолиз не предотвращает снижения уровня АТФ на поздних стадиях кислородного голодания. Однако существует большое число экспериментальных данных, указывающих на то, что увеличение утилизации глюкозы астроцитами вследствие глутаматиндуцированной активации Na+/K+-АТФазы приводит к ее метаболизации по гликолитическому пути до лактата, который, высвобождаясь, трансформируется нейронами в пируват и используется как адекватный энергетический субстрат [14]. Помимо расстройств энергетического метаболизма и ионного гомеостаза, в условиях ишемии развивается ряд других механизмов ишемического повреждения клеток ГМ, среди которых наиболее значимые — нарушение белкового синтеза, эксайтотоксичность (вследствие значительного повышения в синаптической щели уровня возбуждающих нейротрансмиттеров, глутамата и аспартата) и активация процессов воспаления.

В условиях ишемии/реперфузии кардиомиоцитам для обеспечения сократимости и выживаемости также необходим достаточный синтез АТФ. Основной путь энергетического обмена связан с β-окислением жирных кислот (ЖК) в митохондриях, а вспомогательный путь пред-

ставлен гликолизом с последующим окислением в митохондриях пирувата. При дефиците поступления кислорода к миокарду в кардиомиоцитах накапливаются недоокисленные активные формы ЖК — ацилкарнитин и ацил-КоА, способствующие разрушению клеточных мембран и блокирующие доставку АТФ к органеллам клетки, что приводит в итоге к гибели клеток миокарда. При развившейся ишемии основной донатор энергии клетки – глюкоза, начинает расщепляться, преимущественно путем анаэробного гликолиза с образованием пирувата, который не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что потенцирует внутриклеточный ацидоз. Остаточный аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет свободных жирных кислот, требует больших затрат кислорода, что в условиях ишемии является метаболически невыгодным.

Существует также ряд других механизмов ишемического повреждения: активация процессов воспаления, а также оксидантный стресс. Острая и хроническая ишемия и, в особенности, следующий за ней период реперфузии — поступление крови в область ишемии, сопровождаются активацией выработки активных форм кислорода (АФК). Следствием увеличения их концентрации является целый ряд процессов, приводящих к повреждению клетки вследствие образования липидных перекисей, денатурации белков, инактивации энзимов, повреждения нуклеиновых кислот и ДНК, высвобождения ионов кальция из внутриклеточных хранилищ и поступления их в цитоплазму из внеклеточной жидкости, разрушения цитоскелета. Реакции свободнорадикального окисления, усиление перекисного окисления липидов, инициируемые АФК, являются ведущим патогенетическим фактором возникновения и прогрессирования как СЗ, так и церебральных нарушений. Нарушение равновесия между скоростью АФК-продуцирующих реакций и скоростью реакции их нейтрализации приводит в организме к неконтролируемому нарастанию концентрации АФК, запуская каскадный процесс окисления клеточных структур. Пероксидация последних является одним из доминирующих факторов изменения функциональной активности клеточных мембран [15].

В кардиологической и неврологической практике широкое применение нашли метаболические препараты (триметазидин, L-карнитин, мельдоний, оксиметилэтилпиридина сукцинат, кверцетин, тиотриазолин, актовегин, этилметилгидроксипиридина сукцинат и т.д.), преимуществами которых являются отсутствие нежелательного гемодинамического влияния, хорошая переносимость во всех возрастных группах, целенаправленное влияние на метаболические механизмы развития ишемии, кардио- и нейроцитопротекции.

Мексидол — отечественный оригинальный препарат, противоишемическое действие которого реализуется за счет выраженных антиоксидантного и антигипоксантного эффектов. Мексидол синтезирован в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х годов на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата. За разработку и внедрение мексидола в клиническую практику группе специалистов в 2003 г. присуждена Премия в области науки и техники Правительства Российской Федерации. Препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат, ЭМГПС) относится к группе синтетических антиоксидантов и мебранопротекторов, которые обеспечивают ингибирование свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и модулируют синтез простагландинов, повышают активность антиоксидантных ферментов организма, содержание полярных фракций липидов, модулируют активность ферментов и рецепторных комплексов мембран клеток мозга и крови (эритроцитов и тромбоцитов), а также активируют энергосинтезирующие функции митохондрий [16]. Благодаря своему механизму действия, мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов и оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления. Кроме того, этот механизм объясняет его чрезвычайно малые побочные эффекты и способность потенцировать действие других веществ, в особенности тех, которые реализуют свое действие как прямые агонисты рецепторов.

Мексидол обладает отчетливым противогипоксическим действием. Механизм противогипоксического действия мексидола связан прежде всего с его специфическим влиянием на энергетический обмен. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого опосредован влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий. Антигипоксическое действие мексидола обусловлено не только его собственными антиоксидантными свойствами, прежде всего входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью [16]. ЭМГПС — один из очень немногих нейропротекторов, оказывающий в условиях ишемии прямое защитное действие в отношении митохондрий, способствуя нормализации биохимических процессов в цикле Кребса, повышая активность процессов окислительного фосфорилирования и интенсивность синтеза АТФ. Кроме того, ЭМГПС обладает выраженным гиполипидемическим действием; уменьшает в плазме крови уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличивает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [17].

Эффекты мексидола хорошо изучены в экспериментальных и клинических условиях, в неврологической и кардиологической практике.

Клиническая эффективность мексидола у больных с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) исследована в ряде клинических центров, включая ФГБНУ «Научный центр неврологии». Проведено изучение его влияния на некоторые патофизиологические механизмы развития хронических форм ЦВЗ (дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I—II стадии и последствий нарушений мозгового кровообращения ишемического характера). Мексидол (в ампулах по 2 мл 5% раствора) вводился парентерально в суточной дозировке 200—400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. При необходимости больные получали гипотензивную и другую сопутствующую терапию. Положительный клинический эффект мексидола в целом был отмечен в 77,2% наблюдений, причем результат лечения зависел от формы и тяжести ЦВЗ, а также основного сосудистого процесса. Он был выше у больных с ДЭ I стадии на фоне атеросклероза по сравнению с той же стадией заболевания

на фоне АГ. Обращала на себя внимание выраженная дозозависимость действия препарата: получено достоверное преобладание частоты положительных результатов при суточной дозе 300—400 мг по сравнению с дозой 200 мг. Помимо этого, установлена различная терапевтическая эффективность препарата в отношении тех или иных клинических синдромов. Наиболее заметным эффект мексидола был при вестибуломозжечковом, кохлеовестибулярном и астеническом синдромах, а также при расстройствах в эмоционально-волевой сфере. Анксиолитическое и транквилизирующее действие мексидола проявилось в уменьшении выраженности депрессивных реакций, уменьшении чувства тревоги, нормализации сна [18, 19]. Нейропсихологическое исследование в динамике показало, что курс лечения мексидолом оказывал положительное влияние на темп психической деятельности, внимания, зрительную память. Нейрофизиологическим подтверждением положительного влияния мексидола на когнитивные функции явилось укорочение латентного периода основного комплекса когнитивных вызванных потенциалов Р300. Кроме того, с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (КТ) установлено положительное влияние мексидола на перфузию ГМ в виде повышения относительной корковой перфузии в зоне, прилегающей к ишемическому очагу, у пациентов с последствиями ишемических инсультов. При применении мексидола у данных больных происходило достоверное снижение уровня гидроперекисей липидов с одновременной нормализацией эндогенного антиоксидантного фона, причем была выявлена четкая корреляционная зависимость между степенью исходного нарушения ПОЛ и его клинической эффективностью.

М.М. Танашян и соавт. [19] проведено исследование, посвященное изучению эффективности терапии мексидолом, у пациентов с хронической ишемией мозга и метаболическим синдромом. В исследовании участвовали пациенты, страдающие дисциркуляторной энцефалопатией I—II стадии или имеющие последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ишемического характера с легкой или умеренно выраженной неврологической симптоматикой, метаболическим синдромом с нарушениями углеводного обмена. Курс лечения был двухэтапным: I этап — внутривенные инфузии мексидола в суточной дозировке 500 мг/сут (утром по 10,0 мл 5% раствора на 250,0 мл физиологического раствора) внутривенно капельно в течение 14 дней, затем — 3-месячный курс перорального приема мексидола в виде перорального приема препарата в дозировке 125 мг 3 раза в день. Сопутствующая терапия включала гипотензивные, антидиабетические препараты, антитромботические препараты — по показаниям. При использовании мексидола прослеживалась положительная динамика в неврологическом статусе, с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и астено-эмоциональных проявлений. При оценке таких субъективных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии, как головная боль, головокружение, шум в ушах, нарушения сна и памяти, а также утомляемость, был получен положительный эффект в отношении цефалгического синдрома и головокружения. Улучшение состояния на фоне лечения отметили более 50% пациентов, при этом у некоторых полностью исчезли все симптомы. Положительная оценка терапии была дана и врачом-исследователем — в 90% случаев. Заслуживает внимания то, что был получен четкий положительный эффект в отношении основных биохимических проявлений метаболического синдрома: инсулинорезистентности, нарушений углеводного и липидного обмена. При исследовании базальной гликемии установлена тенденция к улучшению компенсации углеводного обмена: при применении мексидола отмечено существенное уменьшение явлений гиперинсулинизма и инсулинорезистентности, при изучении липидограммы, несмотря на отсутствие статистически значимого изменения уровня общего холестерина, выявлено достоверное снижение уровней ЛПНП и триглицеридов.

По данным Е.И. Чукановой и соавт. [20], применение мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга по 500 мг в/в капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим пероральным приемом по 500 мг (2 таблетки 2 раза в сутки) в течение 60 дней сопровождается выраженным регрессом двигательных расстройств, нормализацией показателей оценки качества жизни, отмечено достоверное улучшение когнитивных функций, регресс эмоциональных нарушений. При проведении анализа вторичных критериев эффективности выявлено, что мексидол оказывал положительное влияние на выраженность депрессии. Результаты исследования свидетельствуют о его клинической эффективности и безопасности применения у больных с хронической ишемией мозга — ХИМ.

Мексидол может быть использован для нейропротекции у больных с АГ для минимизации неблагоприятного прогноза [21]. Мексидол модулирует активность связанных с мембранами ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, γ-аминомасляной кислоты — ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Под действием этого препарата повышается устойчивость организма к стрессу, при этом отмечается и его анксиолитическое действие, не сопровождающееся сонливостью и миорелаксирующим эффектом. Мексидол также обладает ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает нарушения обучения и памяти, возникающие при старении и воздействии различных патогенных факторов, оказывает антигипоксическое действие, повышает концентрацию внимания и работоспособность [22]. Препарат улучшает метаболизм мозговой ткани, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) [20].

Клиническая эффективность мексидола у больных с кардиологическими заболеваниями. В исследовании Г.И. Нечаевой и соавт. [23] использование мексидола в составе терапии молодых пациентов с АГ и отягощенным семейным анамнезом в суточной дозе 375 мг в течение 3 мес позволяет оптимизировать антигипертензивную терапию по достижению целевого уровня АД, что авторы исследования связывают с выраженным вегетонормализующим действием препарата по данным оценки показателей вариабельности сердечного ритма. Кроме того, ЭМГПС оказывает положительное влияние на эластические свойства маги-

стральных артерий, уменьшая жесткость сосудистой стенки. Продемонстрировано достоверно благоприятное влияние ЭМГПС на эндотелиальную дисфункцию [24].

По данным Г.И. Сидоренко и соавт. [25], использование мексидола в комплексной терапии у пациентов с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II—III функционального класса (ФК) в дозе 750 мг/сут в течение 3 мес способствует быстрой клинической стабилизации больных, сокращает число осложнений и необходимость повторных госпитализаций. Применение ЭМГПС повышает толерантность к физической нагрузке, по данным оценки теста 6-минутной ходьбы, приводит к улучшению клинико-функциональных и эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей. Кроме того, добавление в традиционную схему лечения ЭМГПС, по данным парного теста с 6-минутной ходьбой, увеличивает индекс адаптации. В этом исследовании показано, что эффекты мексидола были опосредованы снижением показателей окислительного стресса, активацией защитных антиоксидантных свойств и снижением выраженности системы воспаления. Отмечена и возможность снижения уровня тревоги и депрессии пациентов, повышение качества жизни при включении мексидола в комбинированную терапию ХСН ишемического генеза. По результатам исследования М.Е. Стаценко и соавт. [26], дополнительное назначение ЭМГПС в комплексной терапии ХСН у больных с метаболическим синдромом способствует уменьшению ФК ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке, сопровождается более выраженным антиангинальным и антиаритмическим эффектом. В составе комбинированной терапии ХСН ЭМГПС положительно влияет на процессы ремоделирования сердца, улучшает диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) и вегетативную регуляцию сердца.

Кроме того, появились сведения об успешном применении ЭМГПС при аортокоронарном шунтировании (АКШ) [27]. Мексидол способствовал снижению содержания сывороточных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, КФК) и миоглобина, возникающих после операции в условиях искусственного кровообращения (ИК), что позволяет судить о защитном действии препарата при повреждении клеточных мембран и развитии органных нарушений. Кроме того, при проведении реваскуляризации в условиях ИК мексидол снижает выраженность системного воспалительного ответа после него, о чем свидетельствует более низкий уровень СРБ и TNFα, IL-6, IL-8 в группе больных, получавших мексидол, по сравнению с плацебо [28].

Г.И. Нечаевой и соавт. [29] предложено включить мексидол в схему терапии больных с ИБС со стенокардией II ФК. Показаны вегетонормализующие эффекты препарата — уменьшение частоты сердечных сокращений, количества наджелудочковых экстрасистол (p=0,002), количество пароксизмальных нарушений ритма (p=0,001), частоту приступов стенокардии (Т=834,5; p=0,001), количество приемов короткодействующих нитратов (Т=897,5; p=0,0001). Добавление мексидола к стандартной терапии у больных ИБС со стенокардией II ФК и высоким уровнем тревоги сопровождается снижением среднего систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления (p=0,0001), величины и скорости утреннего подъема АД (p<0,05), повышением показателей ВСР (p<0,05). Включение мексидола в стандартную терапию у больных ИБС со стенокардией II ФК позволяет существенно снизить обращаемость пациентов в лечебно-профилактические учреждения и временную нетрудоспособность (p<0,05).

По данным В.П. Михина [30], опыт по изучению материалов об эффективности препаратов ЭМГПС у кардиологических пациентов ЭМГПС может быть использован в комплексной терапии острой коронарной недостаточности, острого ИМ, стенокардии, ХСН, АГ, аритмий.

Таким образом, к основным преимуществам использования мексидола можно отнести возможность применения его как в острых случаях (острый коронарный синдром, ОНМК), так и при хронических формах ССЗ; одновременное положительное воздействие на несколько органов и систем, что сопровождается не только улучшением функционального состояния органа-мишени, но и организма в целом. Широкий спектр метаболических эффектов, направленных на защиту от острой ишемии, оксидативного стресса, на поддержание метаболизма на минимальном эффективном уровне в условиях хронической гипоксии, потенцирование действия сердечно-сосудистых средств (коронаролитиков за счет защиты NO и эндотелия от действия свободных радикалов, антиаритмики — повышения электрической стабильности миокарда, тромболитики и антиагреганты — улучшения местной реологии), низкая частота побочных эффектов и хорошая переносимость у пациентов разных возрастных групп делают мексидол универсальным метаболическим антигипоксантом/антиоксидантом при его использовании у пациентов с сосудистой цереброкардиальной коморбидностью, что нашло отражение в показаниях для назначения этого препарата, а также включения в перечень ЖНВЛП в 2016 г.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. Роль дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза и определения степени его выраженности. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(4):108-112.
   doi: 10.15829/1560-4071-2014-4-108-112
2. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):4-7.
3. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В., Ступин В.А., Болевич С.Б., Свищева С.П., Орлова А.С., Комаров А.Н., Орлов В.А., Аброськина О.В., Елисеев Е.В., Сохова О.А., Богатырева М.Д. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Ч. 1. Коррекция тканевого энергодефицита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;(6):44-49.
4. Верткин А.Л., Скотников А.С., Алгиян Е.А., Магомедова А.Ю., Абдуллаева А.У. Неврологические проблемы ко-

морбидного терапевтического больного. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;1(15):7-14.

5. Верткин А.Л., Носова А.В., Ховасова Н.О., Скотников А.С., Родюкова И.С. Пациент, перенесший инфаркт миокарда, на амбулаторном приеме у терапевта. *Consilium Medicum*. 2013;15(10):150-159.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). 2010;34.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:2159-2219.

   doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht1512159-2219
8. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520.

   doi: 10.1001/jama.2013.284427
9. Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА). Российское кардиологическое общество (РКО). Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. 2012;50.
10. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е., Уразалина С.Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-86.
11. De Backer G, Graham I, Taskinen, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-1818.

    doi: 10.1093/eurheartj/ehr158
12. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC Guidelines on management of stable coronary disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.

    doi: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht296
13. Ronnett GV, Ramamurthy S, Kleman AM,. Landree LE, Susan A. AMPK in the Brain: Its Roles in Energy Balance and Neuroprotection. *J Neurochem*. 2009 May;109(Suppl 1):17-23.

    doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05916.x
14. Hossain MI, Roulston CL, Stapleton DI. Molecular Basis of Impaired Glycogen Metabolism during Ischemic Stroke and Hypoxia. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e97570.

    doi: 10.1371/journal.pone.0097570
15. Camara Amadou KS, Bienengraeber M, Stowe DF. Mitochondrial approaches to protect against cardiac ischemia and reperfusion injury Front. *Physiol*. 2011.

    http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00013
16. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;12:86-90.
17. 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*. 2013;91(5):59-64.
18. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Танашян М.М., Кистенев Б.А., Шарыпова Т.Н. Мексидол при хронических формах цереброваскулярных заболеваний. *Лечение нервных болезней*. 2002;3(8):28-33.
19. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;11:21-26.
20. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015;2:71-74.

    doi: 10.17116/jnevro20151152171-74
21. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертонией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2014;8:113-118.
22. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г., и др. *Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. Клиническое руководство*. М—СПб: Международная издательская группа «Медицинская книга». 2013;360.
23. Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Булахова Е.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Использование препарата мексидол для оптимизации лечения артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Медицинский вестник*. 2008;6-7:433-434.
24. Туркина С.В., Косивцова М.А., Шилина Н.Н., Лемперт Б.А. Влияние 2-этил-6-метилгидроксипиридина сукцината на эластические свойства артерий у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014;4(52):84-87.
25. Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Золотухина С.Ф., Петровская М.Е. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении больных с сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2011;6:44-48.
26. Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Спорова О.Е. Новые возможности мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2010;6(86):28-33.
27. Еременко А.А., Зюляева Т.П., Егоров В.М., Фоминых М.А. Медикаментозная органопротекция при операциях аорто-коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Consilium medicum*. 2008;8:115-117.
28. Еременко А.А., Зюляева Т.К., Егоров Я.В. Влияние мексидола на выраженность системного воспалительного ответа у больных при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2008;1:67-72.
29. Нечаева Г.И., Курочкина С.Д., Троценко А.Д., Булахова Е.Ю. Мексидол в комплексной терапии стабильной стенокардии. *Кардиология*. 2013;1:33-39.
30. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Ч. 2. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;2(16):33-40.