

# Метамакс: новые возможности в профилактике и лечении микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета

В.А. БОБРОВ, д. мед. н., профессор; Е.В. БОБРОВА, д. мед. н., профессор; Л.В. КЛИМЕНКО, к. мед. н.; Н.А. ПЕРЕПЕЛЬЧЕНКО, к. мед. н.; И.В. ДАВЫДОВА, к. мед. н., доцент; А.И. МАКАРЕВСКИЙ

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев/

## Резюме

### Метамакс: нові можливості у профілактиці і лікуванні мікро- і макросудинних ускладнень цукрового діабету

В.О. Бобров, О.В. Боброва, Л.В. Клименко, Н.А. Перепельченко, І.В. Давидова, А.І. Макаревський

Основним чинником патогенезу розвитку діабетичних мікросудинних пошкоджень є не тільки вплив гіперінсулінемії на ендотелій судин, енергетичні і метаболічні процеси в міокарді, але і безпосередній зв'язок із токсико-метаболічним пошкодженням тканин. У даній статті представлено результати впливу міокардіального цитопротектора Метамакс на метаболізм тканин в умовах ішемії в усіх органах, а не тільки в міокарді. Це створює передумови для його поширеного застосування у пацієнтів із поєднаною патологією – ІХС, церебральним атеросклерозом, ХСН, ангиопатіями. Крім того, позитивними властивостями препарату є відсутність небажаних гемодинамічних впливів, хороша переносимість пацієнтами всіх вікових груп, спрямованість впливу на глибокі метаболічні механізми розвитку ішемії і застереження розвитку незворотних процесів у тканинах. Використання Метамаксу в комбінації зі стандартною терапією, поза сумнівом, є запорукою досягнення максимального ефекту у профілактиці і лікуванні ускладнень цукрового діабету, порушень периферичного і мозкового кровообігу, а також інших ішемічних станів.

**Ключові слова:** цукровий діабет, мікросудинні пошкодження, міокардіальні цитопротектори

## Summary

### Metamax: New Medication for Prevention and Treatment of Micro- and Macrovascular Complications of Diabetes Mellitus

V.A. Bobrov, E.V. Bobrova, L.V. Klymenko, N.A. Perepelchenko, S.V. Davydova, A.I. Makarevskiy

The basic factor of pathogeny of development of diabetic microvascular damages is by not only influence of hyperinsulinemia on the endothelia of vessels, power and metabolic processes in myocardium but also direct connection with the токсико-метаболіческим damage of fabrics. In this article the results of influence are presented міокардіального цитопротектора Metamaxa on metabolism of fabrics in the conditions of ischemia in all of organs, rather than just in myocardium. It creates pre-conditions for his wideuse for patients with сочетанной pathology – IBS, by cerebral atherosclerosis, KHSN, ангиопатіями. In addition, positive properties of preparation are absence of undesirable haemodynamic influences, good bearableness by the patients of all of age-dependent groups, orientation of influence on the deep metabolic mechanisms of development of ischemia and warning development of irreversible processes in fabrics. Use of Metamaxa in combination with standard therapy, undoubtedly, is the mortgage of achievement of maximal effect in a prophylaxis and treatment of complications of SD, violations of peripheral and cerebral circulation of blood, and also other ischemic states.

**Key words:** diabetes mellitus, microvascular damages, myocardial cytoprotective agents

В последние годы о сахарном диабете (СД) говорят как об одной из самых серьезных медико-социальных проблем человечества в связи с быстрым ростом заболеваемости, высокой смертностью, ранней инвалидизацией лиц трудоспособного возраста, снижением у них качества жизни [15]. Согласно опубликованным данным к 2025 году распространенность СД предположительно возрастет на 5,4% [5, 12, 15]. Плохо контролируемый СД является основной причиной смертности в большинстве развитых стран мира и влияет на развитие таких осложнений, как диабетическая невропатия, почечная недостаточность, потеря зрения и макрососудистые осложнения. В первую очередь, хроническая гипергликемия является причиной развития микрососудистых повреждений, к которым относится невропа-

тия, нефропатия и ретинопатия. Диабетическая полинейропатия снижает качество жизни больных и является одним из основных факторов риска развития язвенных дефектов стопы, синдрома диабетической стопы, нетравматической ампутации. Среди жителей планеты каждые 24 часа: будет диагностировано 2200 новых случаев СД, 512 пациентов умрут, 66 пациентов ослепнут, у 77 пациентов диагностируют хроническую почечную недостаточность, 153 пациентам будет произведена ампутация стопы [7, 15].

В Украине зарегистрировано свыше 1 млн больных СД. Если средний показатель заболеваемости СД в нашей стране несколько лет назад составлял 146,5 на 100 тысяч населения, то по результатам 2002 года он возрос до 158. Таким образом,

реально в Украине насчитывается около 2–2,5 млн больных СД, что представляет медико-социальную проблему в свете глобальной пандемии распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в мире [4].

Частота возникновения осложнений зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективного его лечения. Профессор Rury Holman, директор клинического центра по исследованию диабета Оксфордского университета, утверждает: «Профилактика диабета – более эффективна, чем просто его контроль, особенно в отношении высокого риска вторичной патологии и высокой стоимости лечения СД. Хотя модификация диеты и физической активности может предотвратить СД 2-го типа у многих людей, необходимы дополнительные стратегии для пациентов с высоким риском».

Для выработки рекомендации для профилактики и лечения осложнений СД (микро- и макроангиопатии, периферическая нейропатия – диабетическая стопа, ретинопатии и др.) необходимо понять характер и патогенез этих нарушений.

Несмотря на множество теорий развития диабетических микрососудистых повреждений, установлено, что основным фактором патогенеза является не только влияние гиперинсулинемии на эндотелий сосудов, энергетические и метаболические процессы в миокарде, но и непосредственная связь с токсико-метаболическим повреждением тканей. Именно нарушения метаболизма, обусловленные гипергликемией, формирование оксидантного стресса «запускают» каскад патологических расстройств. Первоначальные метаболические изменения, возникающие в тканях, ведут к нарушению их функции и последующим структурным изменениям [25, 27]. При СД потребность тканей в кислороде, в том числе миокарда, повышена.

Необходим совершенно другой подход к лечению таких пациентов! Вот почему в последние десятилетия научный поиск фармакологов, фармацевтов и клиницистов был направлен на синтез, создание и внедрение в медицинскую практику корректоров метаболизма – средств, которые успешно устраняют нарушение клеточного метаболизма, ионного гомеостаза и функций мембран кардиомиоцитов, предупреждая развитие необратимых процессов в миокарде. На сегодняшний день метаболическая терапия полноправно заняла ведущее место в схемах лечения сердечно-сосудистой патологии, войдя в международные рекомендации.

Данные ряда исследований позволили сделать вывод о том, что, блокируя окисление свободных жирных кислот (СЖК), можно достичь значительной активации окисления глюкозы. Именно такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и стабильной стенокардии напряжения. Вот почему оптимальным эффектом метаболической терапии считают улучшение эффективности поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии.

Качественно новым этапом в истории метаболической терапии стало создание класса ингибиторов окисления СЖК [10, 13]. На сегодняшний день в этом классе выделяют прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы-I (пергекселин, этомоксир), парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (мельдоний, ранолазин, триметазидин) и не прямые ингибиторы окисления жирных кислот (карнитин).

Необходимо разграничить понятия «метаболическая терапия» и «коррекция метаболизма».

Метаболическая терапия – это лечение готовыми субстратами (например, глюкозо-инсулино-калиевая смесь – ГИК), однако остаточный кровоток через пораженную артерию не позволяет доставить в ишемизированную ткань необходимое количество субстрата для обеспечения жизнеспособности клеток в полном объеме. Однако это возможно при помощи корректоров метаболизма (p-FOX inhibitors), которые угнетают гиперактивные ферменты или восстанавливают активность заблокированных ферментов, не являясь при этом субстратами биохимических реакций! Поэтому нормализация гомеостаза осуществима относительно малыми дозами корректоров метаболизма, и такая терапия отличается высокой эффективностью!

Арсенал медикаментозных средств – корректоров метаболизма – из года в год пополняется. Широко применяются такие препараты, как мельдоний (Метамакс), триметазидин, ранолазин, тиотриазолин, этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексикор), кварцетин, кардонат, актовегин, мексидол, пиррацетам, инстенон. Положительными свойствами метаболических средств являются отсутствие нежелательных гемодинамических влияний, хорошая переносимость пациентами всех возрастных групп, направленность влияния на глубинные метаболические механизмы развития ишемии и кардиоцитопротекции [28].

Мельдоний (Метамакс) действует как фармакологическое тренирующее средство, помогающее клеткам в максимальной степени оптимизировать потребление кислорода для получения энергии и подготовиться к ишемии: препарат вызывает в клетках эффект прекодиционирования, индуцируя экспрессию (биосинтез) необходимых для окисления сахаров ферментов и повышение их активности [2]. Мельдоний обратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина, с помощью которого осуществляется транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий. Уменьшая проникновение жирных кислот в митохондрии и восстанавливая транспорт АТФ, мельдоний помогает клеткам выжить в условиях гипоксии [19].

Кроме того, мельдоний способствует биосинтезу физиологически регулируемого количества NO, что позволяет организму самому определять необходимый уровень защиты от радикалов. В результате этого мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, в том числе миокарда, практически не влияя на незатронутые ишемией участки (противодействие эффекту обкрадывания) [20].

Мельдоний способен защитить клетки также от воздействия свободных радикалов [31], но механизм его действия полностью отличается от такового для триметазида, ибо реализуется через индукцию биосинтеза NO. Именно этим механизмом объясняются некоторые эффекты мельдония: снижение периферического сопротивления сосудов, уменьшение их спазма, вызванное норадреналином или ангиотензином, торможение агрегации тромбоцитов и повышение эластичности мембран эритроцитов.

Таким образом, Метамакс является цитопротектором, действующим несколькими путями: он ингибирует проникновение избытка СЖК в клетки при гипоксии и ишемии, тем самым препятствуя нарушению их жизнедеятельности и гибели, а также

активирует наиболее экономный с точки зрения потребления кислорода процесс получения энергии – аэробный гликолиз. С другой стороны, Метамакс активирует синтез оксида азота, тем самым нормализуя микроциркуляцию, а также устраняя эндотелиальную дисфункцию, которая является одним из основных патогенетических факторов полиморбидности (атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гиперлипидемия, ИБС и т.п.). Преимуществом мельдония является его способность оптимизировать метаболизм тканей в условиях ишемии во всех органах, а не только в миокарде. Это создает предпосылки для его широкого применения у пациентов с сочетанной патологией – ИБС, церебральным атеросклерозом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом, ангиопатиями.

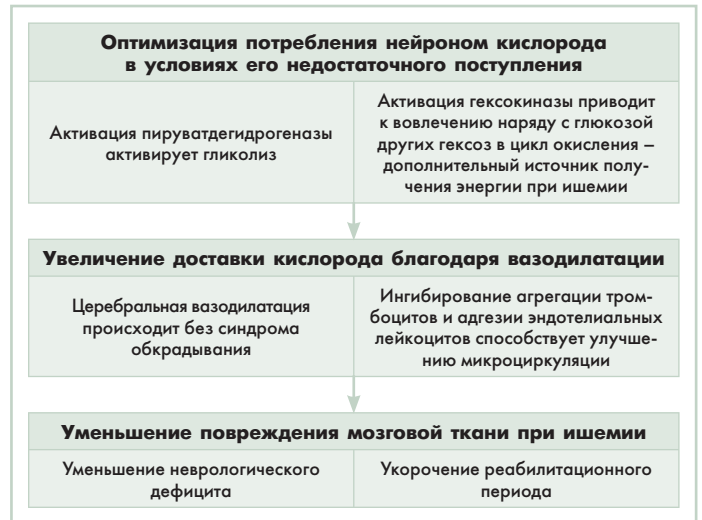
Мельдоний применяется в клинической практике с 1988 года, и к настоящему времени накоплен значительный опыт его использования в различных областях медицинской практики. Проведено множество (более 250) постмаркетинговых клинических исследований мельдония (рандомизированные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования, а также рандомизированные сравнительные исследования), что позволяет рекомендовать мельдоний при различной патологии.

Наиболее существенный опыт применения мельдония накоплен при лечении пациентов с различными формами ИБС (острый коронарный синдром, стабильная стенокардия), ХСН, цереброваскулярными заболеваниями [4, 21, 22, 26, 32]. Однако в последние годы значительно расширилась доказательная база по применению мельдония и при других патологических состояниях [26, 30].

Разработка методов защиты мозга от очаговой ишемии, способствования уменьшения величины инфаркта мозга и улучшения исхода ишемического инсульта стала приоритетным направлением современной ангионеврологии. Ключевыми задачами лечения ишемического инсульта являются восстановление нарушенного мозгового кровотока, т.е. реперфузия, и поддержание метаболизма вещества мозга на уровне, достаточном для защиты от структурных повреждений, – нейропротекция.

Известно, что человеческий мозг является чрезвычайно чувствительным к недостатку кислорода и глюкозы. Особенностью его метаболизма считается интенсивный окислительный обмен: составляя всего 2% общей массы тела, мозг утилизирует 20–25% получаемого организмом кислорода. Этот уровень так велик, что превращение только 0,1% метаболизируемого нейронами кислорода в активный радикал оказывается токсичным для нервной ткани [18]. В связи с этим перспективным направлением лечения ишемического инсульта может считаться применение фармакологических препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса, избирательно предотвращающих свободнорадикальные процессы и обладающих антиоксидантным действием.

С учетом важной патогенетической роли окислительного стресса в развитии ишемического инсульта исследована клиническая эффективность мельдония у больных с лакунарными инсультами. Учитывая тот факт, что клетки мозга используют для производства АТФ не СЖК, а исключительно глюкозу, становится понятным, что клиническая эффективность мельдония не связана с его способностью блокировать синтез карнитина и ограничи-



**Рисунок.** Нейропротективное действие препарата Метамакс

вать транспорт СЖК в митохондриях. При патологии мозга действие мельдония обусловлено «быстрым» NO-зависимым механизмом, регулирующим эндотелиальную функцию.

Включение препарата Метамакс в курс терапии лакунарного инсульта благодаря его антиоксидантным и ноотропным свойствам является целесообразным и патогенетически обоснованным. Метамакс не только защищает клетки от повреждения при ишемии, но и благодаря ангиопротекции улучшает кровоснабжение ишемизированного участка без синдрома обкрадывания. Кроме того, мельдоний способствует улучшению когнитивных функций, снижает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов (рисунок) [17].

Ряд исследований доказал эффективность мельдония в лечении дисциркуляторной энцефалопатии [7, 8, 11], способствуя улучшению двигательных и когнитивных функций у больных, перенесших ишемический инсульт [2, 3, 24]. Однако препарат более целесообразно назначать для лечения дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадий. В III стадии у больного развивается сосудистая деменция, для лечения которой в настоящий момент не существует эффективных препаратов, поэтому в данной ситуации Метамакс может применяться только для симптоматического лечения [29].

Таким образом, при дисциркуляторной энцефалопатии, которая характеризуется хронической ишемией мозга, необходимо назначение цито- и ангиопротекторного препарата Метамакс, который защищает клетки мозга от ишемического повреждения и способствует улучшению кровоснабжения без синдрома обкрадывания. Поскольку инсульт (острое нарушение кровообращения мозга) чаще всего развивается на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, для оптимизации лечения сочетанной патологии необходимо назначать Метамакс уже в острый период инсульта, так называемый период «терапевтического окна». Кроме того, Метамакс обладает тонизирующим действием на центральную нервную систему (ЦНС), повышает умственную и физическую работоспособность, устраняет функциональные нарушения вегетативной нервной системы.

Выявлено благоприятное влияние мельдония на показатели углеводного обмена у больных СД 2-го типа. Показано положительное влияние мельдония в составе комбинированной терапии на перекисное окисление липидов у больных СД 2-го типа, что делает целесообразным включение Метамакса в стандартные схемы лечения таких пациентов для коррекции перекисного окисления липидов [9, 16].

Изучено влияние мельдония в комплексной терапии периферической (сенсомоторной) нейропатии у больных СД 2-го типа на клинические проявления диабетической нейропатии, а также на углеводный, липидный обмен, параметры оксидантного стресса, антиоксидантной защиты [1, 14].

Основой профилактики и лечения поздних осложнений СД является, прежде всего, надежная нормализация углеводного обмена. Однако даже соблюдение этого условия не всегда предотвращает развитие диабетического поражения нервной системы при длительном течении заболевания [31]. Достоверно установлено, что риск развития нейропатии связан с модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска: повышением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов, увеличением индекса массы тела, уровня артериального давления [25].

Применение мельдония в дополнение к базисной терапии диабетической нейропатии приводит к инактивации активных форм кислорода, предотвращающих развитие процессов перекисного окисления липидов и как следствие – к уменьшению выработки и накопления промежуточных (ДК) и конечных (МДА) продуктов их окисления.

Почему в исследовании использовали именно мельдоний? Применение в данном исследовании мельдония связано с результатами ранее проведенных исследований, в которых показано наличие у него свойств и антиоксиданта, и антигипоксанта [1]; кроме того, включение его в состав базисной терапии диабетической нейропатии снижает выраженность модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и вызывает значительно большую редукцию симптомов диабетической нейропатии, чем монотерапия другими препаратами [6].

У пациентов с СД 2-го типа мельдоний оказывает положительное влияние на метаболические процессы в организме:

- уменьшает выраженность симптомов заболевания: жжение, боль, онемение, судороги нижних конечностей; достоверно улучшает качество жизни;
- влияет на обмен глюкозы: снижает инсулинорезистентность, на 9,4% уменьшает уровень гликозилированного гемоглобина, отражающего средний уровень глюкозы крови;
- улучшает липидный профиль: на 18% снижает уровень триглицеридов в сыворотке крови, на 48% уменьшает число пациентов с триглицеридемией;
- увеличивает скорость постшемического восстановления концентрации кислорода в тканях.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения мельдония в стандартные схемы лечения пациентов с СД 2-го типа.

Успешное применение мельдония при перемежающейся хромоте, возникающей на фоне облитерирующего атеро-

склероза, было показано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании MI&CI (эффективность и безопасность мельдония при лечении пациентов с перемежающейся хромотой – *claudicatio intermittens*) [23].

После 24-недельного курса лечения продолжительность выполнения функциональной нагрузки пациентами, принимающими мельдоний, увеличилась на 62% (с 371 до 602 м), тогда как в группе плацебо – лишь на 34% (с 368 до 494 м). Среднее значение прироста абсолютного расстояния перемежающейся хромоты после 24 недель двойного слепого лечения по сравнению с началом исследования (визит рандомизации) в группе мельдония составило  $231,22 \pm 179,02$  м, а в группе плацебо –  $126,67 \pm 120,72$  м. Различия между группами лечения было статистически достоверным ( $p=0,026$ ).

Кроме того, при анализе подгрупп пациентов в зависимости от возраста было выявлено, что терапия мельдонием повышала продолжительность выполнения функциональной нагрузки пациентами независимо от возраста.

Особо следует отметить, что даже через 1 месяц после прекращения лечения данные динамики прироста абсолютного расстояния перемежающейся хромоты существенно различались между группами лечения: в группе мельдония зафиксировано увеличение среднего значения на  $19,68 (\pm 85,58)$  м, а в группе плацебо – снижение на  $31,43 (\pm 79,17)$  м.

Таким образом, результаты исследования MI&CI продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с мельдонием повышает устойчивость пациентов к физической нагрузке. Даже при длительном приеме (до 6 месяцев) мельдоний обладает высоким профилем безопасности, в том числе у пациентов пожилого возраста.

Свидетельством улучшения функционального состояния почечной паренхимы и увеличения почечной фильтрации под влиянием мельдония является факт значительного уменьшения частоты встречаемости истощенного функционального почечного резерва в группе пациентов, получающих базисную терапию + мельдоний [14].

Таким образом, дополнительное назначение мельдония в составе базисной терапии способствовало снижению внутримиекардиального напряжения, нормализации состояния эндотелиальной и гуморальной регуляции. Было зарегистрировано увеличение концентрации метаболита NO в сыворотке крови и достоверное его снижение в эритроцитах – признаки нормализации обмена оксида азота; приближение показателей функции эндотелия сосудов к значениям практически здоровых лиц – свидетельство нормализации вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, улучшения неэндотелиальных механизмов регуляции вазодилатации, восстановления ауторегуляторных свойств сосудистой стенки; отмечено преимущественное снижение уровня экскреции альбуминов с мочой – признак нефропротекторного эффекта терапии; фиксировали изменения концентрации кортизола и инсулина в сыворотке крови в зависимости от их исходного уровня в виде тенденции к нормализации показателей гуморальной регуляции, без случаев прогрессирования гиперинсулинемии.

## Фармакокинетика мельдония (Метамакса)

После перорального приема быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность препарата – около 78%. Максимальная концентрация в сыворотке крови наблюдается через 1–2 часа после приема. После внутривенного введения максимальная концентрация в плазме крови достигается через 10–15 минут. Мельдоний метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения при приеме зависит от дозы и в среднем составляет 3–6 часов. При продолжительном использовании препарата период полувыведения частично увеличивается.

## Как принимать мельдоний (Метамакс)?

Широкий спектр применения при различной патологии требует наличия разных лекарственных форм препарата, что позволяет более гибко проводить терапию в различных ситуациях. Всем этим требованиям соответствует Метамакс. Так, наличие инъекционной формы – раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 5 мл – позволяет достичь быстрого поступления действующего вещества в организм, что важно при терапии в случае острой патологии (острая фаза нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии), а также при невозможности перорального применения препарата. Применение препарата в форме капсул обеспечивает удобство приема, точность дозирования, высокую приверженность к терапии пациентов, получающих лечение амбулаторно.

Большинство врачей при проведении терапии мельдонием назначают недостаточно эффективную суточную дозу 500 мг (1 ампула). На основании результатов более чем 250 исследований наиболее изученной с точки зрения эффективности и безопасности (что особенно важно у пожилых пациентов) является суточная доза от 750 мг. При этом использование двух форм выпуска Метамакса (ампулы по 500 мг и капсулы по 250 мг) позволяет обеспечить такую суточную дозу.

С целью повышения безопасности лечения без снижения ее эффективности рекомендуется назначение Метамакса по 750 мг в сутки по следующей схеме: первые 10 дней – 1 ампула (500 мг) + 1 капсула (250 мг), далее еще 10 дней – 3 капсулы в сутки. Таким образом, на курс лечения необходимо всего 2 упаковки: ампулы + капсулы, что делает лечение экономически более доступным для пациента.

Учитывая многообразие лекарственных средств – корректоров метаболизма, а также тот факт, что эти препараты не являются средством первой линии в лечении такой патологии, как ИБС, нарушение мозгового кровообращения и др., необходимо особенно тщательно подходить к выбору корректора метаболизма, который должен отвечать определенным требованиям:

- доказанная эффективность в лечении соответствующей патологии;
- универсальность, снижающая риск полипрагмазии, – возможность одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов и систем;

- высокий профиль безопасности;
- удобство применения для пациентов;
- фармакоэкономическая выгода, доступность курса терапии.

### Всем этим критериям соответствует корректор метаболизма Метамакс.

Итак, глубокое понимание механизма действия мельдония (Метамакса) – основа успешного применения этого многообещающего препарата для лечения больных с нарушением кровоснабжения любых тканей. Использование мельдония (Метамакса) в комбинации со стандартной терапией, несомненно, является залогом достижения максимального эффекта в профилактике и лечении осложнений СД, нарушений периферического и мозгового кровообращения, а также других ишемических состояний.

## Литература

1. Аметов А.С., Строков И.В., Самигуллин Р.Р. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии // Рус. мед. журн. – 2005. – №6. – С. 339–343.
2. Виничук С.М. Эффективность лечения Милдронатом больных ишемическим инсультом // Врачебное дело. – 1991. – №7. – С. 77–79.
3. Дамулин И.В. и др. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты // Мед. новости. – 2008. – №1. – С. 26–30.
4. МИЛС II. Эффективность и безопасность применения Милдроната в лечении хронической коронарной болезни сердца (стабильной стенокардии) II.
5. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення. Аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / За ред. В.М. Коваленка. – К., 2004. – 124 с.
6. Стаценко М.Е. и др. Клиническая эффективность Милдроната в комплексной терапии диабетической (периферической) сенсомоторной нейропатии // Врач. – 2008. – №4. – С. 77–79.
7. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А. и др. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. – 2005. – №12. – С. 66–69.
8. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Федорова Т.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность Метамакса // Врач. – 2007. – №4. – С. 40–44.
9. Чернышова Т.Е., Гурьева И.В., Алтунбаев Р.А. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение). – М.: Медпрактика-М, 2005. – 108 с.
10. Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А. и др. Влияние цитопroteкции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца // Рац. фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – №3. – С. 32–36.
11. Шапошник И.И., Салашенко А.О. Эффективность лечения Метамаксом больных с сочетанием ишемической болезни сердца и дисциркуляторной энцефалопатии // Медичні перспективи. – 2007. – №3. – С. 27–33.
12. American Diabetes Association: Position Statement: Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26 (Suppl. 1). – P. S83–S86.
13. Baynes J.W., Thorpe S.R. Oxidative stress in diabetes. Antioxidants in diabetes management. – N.Y.: M. Dekker Inc, 2000. – P. 77–92.
14. Berdah J., Guest M., Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19 435 hypertensive patients (FLIGHT Study) // Ann. Cardiol. Angiol. – 1998. – Vol. 47. – P. 169–175.
15. Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // Medicographia. – 2001. – Vol. 23. – P. 95–99.
16. Grundy S.M., Benjamin I.J., Burke G.L. et al. Diabetes and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1134–1146.
17. Harris M.I. Health Care and Health Status and Outcomes for Patients With Type 2 Diabetes // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23. – P. 754–758.
18. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // Lancet. – 2000. – Vol. 22 (355). – P. 253–259.
19. Hoes A.W., Mosterd A., Grobbee D.E. Лекции по сердечной недостаточности под редакцией JGF Cleland. Эпидемиология и патофизиология сердечной недостаточности.

20. Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1273–1277.
21. Lowel H., Koenig W., Engel S. et al. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study // *Diabetologia.* – 2000. – Vol. 43 (2). – P. 218–226.
22. McMurray J., McDonagh T., Morrison C.E. et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1980–1990 // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14. – P. 1158–1162.
23. MI&CI: Милдронат® – эффективность и безопасность при лечении пациентов с перемежающейся хромотой (claudicatio intermittens)
24. Moye L.A., Pfeffer M.A., Wun C.C. et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. Survival and Ventricular Enlargement Study // *Eur. Heart J.* – 1994. – Vol. 15 (Suppl. B). – P. 2–8.
25. Perkins B., Bril V. Modification factors of cardiac risk assist in progression of diabetic neuropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 50. – P. 341–352.
26. Pyorala K., Laakso M., Uusitupa M. Diabetes and Atherosclerosis: an Epidemiologic View // *Diabetes Metab. Rev.* – 1987. – Vol. 3. – P. 463–524.
27. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of Insulin in Human Disease // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
28. Romundstad S., Holmen J., Kvenild K. et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2089 apparently healthy individuals: a 4,4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. – P. 596–598.
29. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 685–691.
30. Skarda et al. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure // *Proc. Latvian Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 55. – P. 73–79.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37) // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 7. – P. 125–136.
32. Yuyun M.F., Khaw K.-T., Luben R. et al. A Prospective Study of Microalbuminuria and Incident Coronary Heart Disease and Its Prognostic Significance in a British Population. The EPIC-Norfolk Study // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159. – P. 284–293.