

Метаболическая терапия при коморбидной патологии

А. Л. Верткин, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

А. С. Сычева, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

А. В. Носова, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

Г. Ю. Кнорринг, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

Г. В. Завьялов, студент лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Metabolic therapy for comorbid pathology

A.L. Vertkin, A.S. Sycheva, A.V. Nosova, G.U. Knorring, G.V. Zavyalov

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

Демографические изменения, нарастающая частота коморбидности заставляют внимательно относиться к назначаемой терапии и контролю межлекарственных взаимодействий. Перспективным может являться применение полимодальных средств с плейотропными эффектами, оказывающими воздействие на ключевые точки развития коморбидной патологии.

Ключевые слова: коморбидность, метаболическая терапия, пневмония, хроническая сердечная недостаточность, мельдоний.

Summary

Demographic changes, the increasing frequency of comorbidity make us pay close attention to the prescribed therapy and control of drug to drug interactions. The use of polymodal drugs with pleiotropic effects that affect the key points of development of comorbid pathology may be promising.

Key words: comorbidity, metabolic therapy, pneumonia, chronic heart failure, meldonium.

Актуальность проблемы

По данным Всероссийской переписи населения 2010 года [1], в нашей стране проживают около 47 млн человек пожилого возраста, до 30% из них страдают явными ограничениями подвижности, 8% не выходят из квартир и 5% не покидают постели [2]. Очевидно, что такая значимая доля (1/3 всего населения) пожилых людей создает существенную нагрузку на медицинскую и социальные службы в первую очередь из-за большой частоты выявляемой патологии. Проблема коморбидности становится все более актуальной в силу увеличения числа пациентов с пятью и более коморбидными заболеваниями (на 16% за 10 последних лет) [1, 2].

Впервые определение ко- или полиморбидности дал А. Р. Feinstein в 1970 году, понимая под коморбидностью наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего

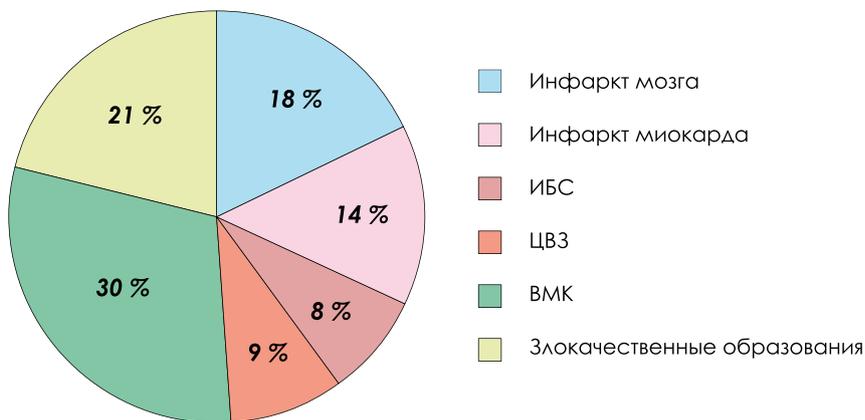


Рисунок 1. Причины летальных исходов у пациентов с коморбидной патологией.

заболевания, и всегда отличается от него [3]. За прошедшие 50 лет тема коморбидности стала одной из основных в понимании механизмов развития большинства нозологических форм [4, 5].

Сердечно-сосудистая патология является ведущей в структуре заболеваемости и смертности, и, конечно, именно эти заболевания формируют и базис коморбидности. По нашим

данным, основными причинами летальных исходов при коморбидной патологии в 90% случаев являются острые и хронические формы кардио- и цереброваскулярных заболеваний [5] (рис. 1).

Таким образом, можно говорить, что ССЗ являются основой коморбидной патологии, представляя собой известный сердечно-сосудистый континуум. Среди этих забо-

леваний – гипертоническая болезнь, острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность, а также цереброваскулярные заболевания – ОНМК и хроническая ишемия головного мозга.

Исходя из определения коморбидности как «сочетания у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них» логично считать, что в основе патогенеза коморбидных заболеваний лежат единые патофизиологические процессы (стимуляция синтеза свободных радикалов, агрессивных медиаторов воспаления, снижение способности синтеза белков, дефицит ферментов цикла Кребса), приводящих к оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции, инициации апоптоза клеток и дефициту энергии [5]. Этот универсальный механизм повреждения действует однотипно во всех органах и тканях (вызывает развитие кислородного голодания), что приводит к полисистемному поражению и обуславливает развитие полиморбидной патологии.

Для многих из этих состояний объединяющими являются нарушения баланса между процессами оксидативного стресса и активностью антиоксидантов. Повышенное образование и недостаточное обезвреживание свободных радикалов считается универсальным механизмом повреждения клеток и тканей при любых патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и приводящих к апоптозу [6]. Таким образом, логично предположение, что препараты, обладающие антиоксидантным, антигипоксикантным и цитопротективным эффектами, могут рассматриваться как претенденты для патогенетической базисной надмолекулярной фармакотерапии [6, 7].

Представителем подобного направления является мельдоний, который относится к классу парциальных ингибиторов β -окисления жирных кислот. Основной эффект

мельдония – улучшение эффективности использования кислорода, переключение метаболизма на более экономичные пути и защита тканей от последствий оксидативного стресса. Сохранность транспорта АТФ в цитозоль и усиление гликолиза обеспечивают наиболее энергетически выгодный способ образования аденозинтрифосфата.

Особенно эти действия ценны в условиях повышенной нагрузки и ишемии. Мельдоний (Милдронат®) относят к классу так называемых цитопротекторов – антигипоксантов, обеспечивающих защиту и энергоснабжение клеток организма как раз в условиях ишемии и повышенной нагрузки. Он является конкурентным ингибитором фермента гамма-бутиробетаингидроксилазы, который катализирует процесс превращения гамма-бутиробетаина в карнитин [8]. Милдронат® ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его предшественника гамма-бутиробетаина, при том что карнитин способствует проникновению ЖК в клетку, где происходит процесс их β -окисления. В условиях достаточного поступления кислорода из ЖК, поступивших в митохондрии, образуются макроэргические соединения в виде аденозинтрифосфата (АТФ).

Под влиянием препарата Милдронат® в тканях увеличивается концентрация предшественника карнитина гамма-бутиробетаина и снижается концентрация карнитина, в результате чего в митохондриях поступает меньше длинноцепочечных ЖК (ДЦЖК). Другие парциальные ингибиторы окисления ЖК не способны предотвращать накопление в митохондриях активированных форм ДЦЖК – ацил-КоА и ацилкарнитина, а также предупреждать вредное влияние этих метаболитов на транспорт АТФ и клеточные мембраны [8].

Процессы окисления ЖК и глюкозы связаны между собой и находятся в реципрокной зависимости: если подавляется окисление ЖК, увеличивается потребление глюкозы. В условиях недостатка кислорода клетке выгоднее использовать

окисление глюкозы, чем ЖК, так как для этого процесса необходимо меньшее количество кислорода. Таким образом, Милдронат®, частично замедляя транспорт ЖК, уменьшает их окисление, в результате чего потребность клетки в кислороде уменьшается. Препарат предотвращает накопление токсических промежуточных продуктов обмена веществ (ацилкарнитина и ацил-КоА) и вызванные ими повреждения клеток. Уменьшение скорости окисления ЖК включает альтернативную систему производства энергии – окисление глюкозы, которая на 12% эффективнее использует кислород для синтеза АТФ. И этот механизм также определяет цитопротективное действие препарата Милдронат® на ишемизированные клетки [10, 11]. Препарат стимулирует аэробный гликолиз, что не сопровождается накоплением в тканях лактата, поскольку система пируватдегидрогеназы обеспечивает быстрое дальнейшее окисление глюкозы.

Милдронат® восстанавливает транспорт АТФ к органеллам клетки [10, 12]. Сложные эфиры мельдония и гамма-бутиробетаина являются структуральными аналогами ацетилхолина. Милдронат®, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO), что приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции и эндотелиальной функции [13].

Опосредованно мельдоний усиливает образование оксида азота, что приводит к улучшению микроциркуляции, устранению вазоспазма при активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой системы, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность мембран эритроцитов (антипротромбогенный эффект), улучшает сократимость миокарда, уменьшает метаболический ацидоз и накопление молочной кислоты [6].

Такой набор благоприятных эффектов определяет эффективность применения мельдония при широком спектре заболеваний.

Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность

ИБС и ХСН явились наиболее яркими моделями исследования мельдония. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы МИЛСС I показали, что мельдоний 500 мг два раза в сутки в сочетании со стандартной терапией у 512 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) через 3 месяца терапии статистически достоверно увеличивал время до возникновения приступа стенокардии во время велоэргометрии (с $362,15 \pm 119,92$ до $382,49 \pm 142,29$ с) [14].

В открытом рандомизированном исследовании у 140 пациентов с ОКС было показано, что включение мельдония (1 г в сутки внутривенно в течение 2 недель, далее – переход на пероральный прием до 1,5 месяца) в комплексную терапию ОКС достоверно ускоряло восстановление максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ вне зависимости от проведения тромболитика, положительно влияло на диастолическое наполнение и время изоволюметрического расслабления ЛЖ при увеличении режима физических нагрузок в раннем реабилитационном периоде ОКС [15].

У больных с ОКС с подъемом сегмента ST и последующим исходом в Q-ИМ без ХСН в анамнезе ($n = 140$) комплексная терапия с ранним включением мельдония (1 г в сутки внутривенно в течение 2 недель с переходом на прием *per os* до 1,5 месяца) способствовала ускоренному восстановлению диастолической функции левого желудочка, снижению концентрации NT-proBNP в крови, снижению частоты возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций в первые 6 часов после тромболитика и снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов [16].

Внутривенное применение мельдония в течение 10–14 дней в дозе 1 000 мг в сутки в составе комби-

нированной терапии у 150 больных после ОИМ с проявлениями недостаточности кровообращения I–II стадии (по NYHA) приводило к улучшению показателей эхокардиографии и показателей адаптации к физическим нагрузкам и снижению летальности [17].

Влияние мельдония в дозе 1 000 мг в сутки внутривенно в комплексной терапии в восстановительном периоде у больных в раннем постинфарктном периоде ($n = 60$) на 3–4-й неделе после ОИМ с наличием СН II–III ФК (Общество специалистов по сердечной недостаточности, 2002) выразилось в виде снижения частоты эпизодов ишемии, приступов стенокардии и потребности в приеме нитратов, общем улучшении состояния пациентов, уменьшении концентрации NT-proBNP в крови, в улучшении диастолической функции сердца и снижении числа пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ [18].

Амбулаторное применение мельдония в течение 12 недель по 500 мг два раза в сутки у пациентов, перенесших ИМ и выписанных на амбулаторное наблюдение ($n = 67$), выявило замедление прогрессирования ХСН и снизило частоту госпитализаций, уменьшило число приступов стенокардии, аритмий, повысило качество жизни и привело к снижению уровня тревожности [19].

Включение мельдония в течение 4 недель в комплекс терапии ИБС и ХСН II–III ФК с фракцией выброса менее 45% обеспечило более достоверное повышение фракции выброса, уменьшение значений конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ, повысило толерантность к физической нагрузке [20].

Наш опыт применения Милдроната в составе комбинированной терапии у больных с декомпенсацией ХСН в виде ступенчатой схемы (7–10 дней препарат вводился внутривенно по 1 000 мг в сутки, далее – *per os* в той же дозе в течение 3 месяцев) позволил выявить положительное влияние мельдония: у наших пациентов уменьшались проявления ХСН, снизилась тяжесть ФК ХСН,

а также уменьшилось содержание в крови больных уровня NT-proBNP, что оказывает благоприятное влияние на прогноз пациентов, снижая вероятность повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. Низкий уровень NT-proBNP является прогностически благоприятным признаком и ассоциируется с более низкой вероятностью летального исхода и высоким уровнем качества жизни пациентов с ХСН, благоприятно влияет на структурно-функциональные параметры сердца (уменьшается число пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ, и улучшается диастолическая функция сердца) [10].

Важным направлением применения мельдония должна стать терапия сахарного диабета (СД), например, у пациентов с ХСН и ИБС на фоне СД второго типа, помимо влияния на проявления сердечно-сосудистой патологии [21, 22], отмечено благоприятное влияние на уровень гликированного гемоглобина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [23] и улучшение течения диабетической нейропатии (ослабление невропатических болей и парестезии в конечностях) и нефропатии (улучшение гломерулярной фильтрации, снижение уровня креатинина и микроальбуминурии) [24].

Цереброваскулярные заболевания

При оценке эффективности мельдония при остром ишемическом инсульте отмечено как цитопротекторное, так и вазодилатирующее действие, обеспечивающее антиишемический эффект препарата [25]. Ступенчатое применение мельдония (внутривенно капельно по 10 мл 10%-го раствора ежедневно 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 недель) в комплексе со стандартной терапией у 114 пациентов в остром периоде ишемического инсульта обеспечило более выраженное снижение неврологического дефицита по шкале NIHSS, увеличение уровня самообслуживания по модифицированной шкале Рэнкина и уровня двигательной активности по индексу мобильно-



Рисунок 2. Оценка длительности госпитализации в группах сравнения [35].

сти [26]. Показана эффективность мельдония в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультной афазией [27].

У пожилых пациентов с АГ и легкими и умеренными когнитивными нарушениями оценены режимы прерывистого (3 месяца терапии – 3 месяца перерыва) и постоянного (на протяжении 52 недель) приема мельдония в дозе 1000 мг в сутки ($n = 180$). Показано, что оба режима терапии препарата способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, однако постоянный режим приема предпочтителен, что проявляется более выраженным

улучшением показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижением времени запоминания 10 слов и выполнения теста Рейтена, улучшением отсроченного запоминания, увеличением среднего балла по тесту Векслера [28]. Эти результаты подтверждены и другими исследователями [29].

В нашем исследовании использования Милдроната у длительно иммобилизованных пациентов (ДИП) с цереброваскулярными заболеваниями отмечено усиление эффекта гипотензивной и гипополипидемической терапии, ускорение достижения целевых значений АД, а также более эффективное и быстрое снижение уровня общего холесте-

стерина, преимущественно за счет уменьшения содержания триглицеридов и ЛПНП [2]. Использование мельдония в составе комплексной терапии ДИП с цереброваскулярными заболеваниями существенно улучшает когнитивные функции, улучшает мобильность пациентов, улучшает настроение (использовались индекс Бартела, модифицированная шкала Рэнкин, индекс мобильности Ривермид, краткая шкала оценки психического статуса [Mini Mental State Examination, MMSE]). Полученные результаты позволяют рекомендовать Милдронат для лечения у длительно иммобилизованных пациентов хронической ишемии головного мозга и для вторичной профилактики инсультов и гипертензивной болезни.

Перспективные области применения мельдония

Положительный эффект от назначения мельдония получен у пациентов с астенией [30, 31], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [32], синдромом вегетативной дисфункции [33], наличием адаптационных нарушений [34].

Накопленные положительные результаты применения Милдроната обосновали его использование в комплексной терапии у пациентов с коронавирусной пневмонией и хронической сердечной недостаточностью [35]. В открытое краткосрочное исследование было отобрано 77 пациентов с пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией, и с патологией сердца; из них 59 человек получали в качестве метаболической поддержки Милдронат® в суточной дозе 1000 мг, у 18 аналогичных коморбидных пациентов применялась только стандартная терапия. В результате исследования выявлено сокращение сроков госпитализации в группе препарата Милдронат® по сравнению с контрольной группой, различие статистически достоверно ($p < 0,01$), рис. 2.

Лабораторные показатели и их динамика не имели достоверных различий между группами, однако в группе, получавшей Милдронат, отмечено достоверное ($p < 0,01$) сни-

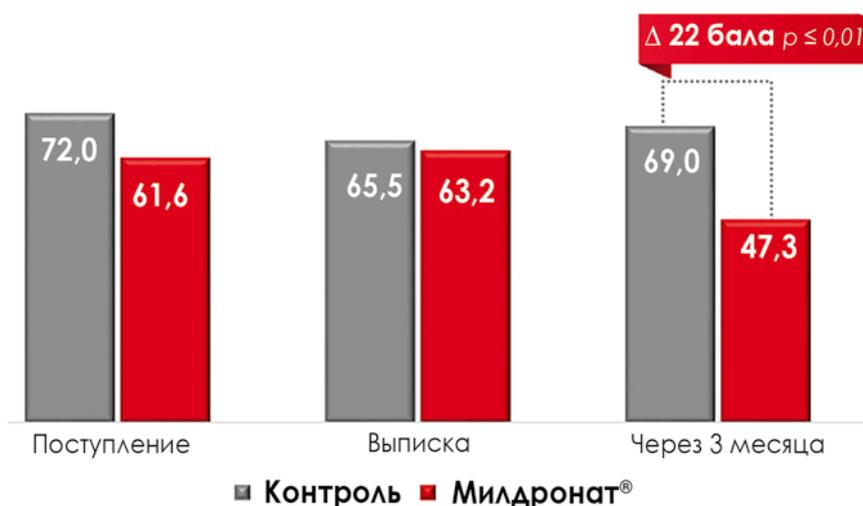


Рисунок 3. Оценка выраженности астении по шкале MFI-20 в основной и контрольной группах исследования [35].

жение уровня С-реактивного белка ($-55,8\%$ на момент выписки относительно первого дня госпитализации; $p < 0,01$) и D-димера к моменту выписки. Через 3 месяца результаты оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) в основной группе были достоверно меньше на $62,2\%$, чем в контроле ($p < 0,01$). Через 3 месяца наблюдения в группе препарата Милдронат® отмечалось значительное улучшение качества жизни ($p < 0,01$), проявления астении были значительно (на 21,7 балла) и достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), рис. 3.

Заключение

Мельдоний (Милдронат) хорошо исследован, а в клинических условиях демонстрирует следующие свойства:

- антигипоксикантные (оптимизирует потребление тканями кислорода и снижает потребность в нем, повышает устойчивость органов и тканей к гипоксии);
- антиоксидантные (снижает интенсивность перекисного окисления липидов, повышает активность эндогенных антиоксидантов, уменьшает последствия окислительного стресса);
- цитопротекторные (повышает эффективность метаболизма и уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот);
- ангиопротекторные (стимулирует синтез оксида азота, улучшает функцию эндотелия и микроциркуляцию за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и увеличения эластичности мембран эритроцитов);
- энергопротективные (повышает интенсивность процессов окисления глюкозы, увеличивает энергетический потенциал клетки, снижает накопление лактата) на фоне высокой терапевтической безопасности.

Безусловно важно, что мельдоний демонстрирует разноплановые по-

ложительные эффекты при широком круге патологии, что позволяет рассматривать его как препарат базисной (наднозологической) фармакотерапии, особенно у коморбидных пациентов.

Список литературы

1. Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru> (дата обращения: 15.09.2020).
2. Вёрткин А. А., Шевцова В. А. Опыт применения мельдония у длительно иммобилизованных пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Амбулаторный прием*. 2015; 1: 23–26.
3. Feinstein A. R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // *J. Chron. Disease*. 1970. Vol. 23. N7. P. 455–468.
4. Вёрткин А. А., Скотников А. С., Румянцев М. А. Коморбидность в клинической практике // *Архив внутренней медицины*, № 1, 2011, с. 16–20.
5. Вёрткин А. А., Ховасова Н. О. Коморбидность – новая патология. Техноlogy ее профилактики и лечения. *Архив внутренней медицины*. 2013. № 4 (12). С. 68–74.
6. Недогада С. В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020 (22); 5: 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208.
7. Ширинский В. С., Ширинский И. В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сиб. мед. журн.* 2014; 29 (1): 7–12.
8. Калвиныш И. Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига: Гриндекс. 2002; 112 с.
9. Дамброва М., Дайя Д., Лиепиньш Э. с соавт. Биохимические механизмы действия Милдроната в условиях ишемического стресса. *Врачебное дело*. 2004; 2: 68–74.
10. Сычева А. С., Царегородцев С. В., Кебина А. Л., Верткин А. А. Эффективность применения мельдония в комплексном лечении пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Лечащий врач*. 2019; 2: 11–15.
11. Верткин А. А., Ховасова Н. О., Пшеничникова В. В. с соавт. Мельдоний: эффективные точки применения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013; 2: 94–97.
12. Верткин А. А., Ховасова Н. О., Литвин Т. Г. Корректоры метаболизма – важное дополнение в профилактике послеоперационных нехирургических осложнений у больных отделений общей и сосудистой хирургии. *Медицинский алфавит*. 2012; 6: 27–34.
13. Маколкин В. И., Осадчий К. К. Роль миокардиальной цитопротекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. *Consilium medicum*. 2004; 5: 304–307.
14. Dzerve V. MILSSI Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas)* 2011; 47 (10): 544–51.
15. Титова А. В., Цуканова Ю. А. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда на фоне тромболизиса и терапии цитопротектором милдронат. *Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков*. Курск: МедТестИнфо, 2016; с. 331–3.
16. Михин В. П., Черныгина М. А., Панченко Г. В. и др. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома. *Кардиология*. 2014; 11: 11–9.
17. Олимов Н. Х., Элтаназаров М. Д., Собитов Ш. Место метаболической терапии в нарушении экстракардиальной регуляции сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда с проявлениями недостаточности кровообращения. *Доклады Академии наук Республики Таджикистан*. 2015; 58 (7): 640–6.
18. Стаценко М. Е., Шилина Н. Н., Туркина С. В. Применение мельдония в комплексном лечении

больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (4): 30–5.

19. Нецаева Г. И., Желтикова Е. Н. Эффекты мельдония в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология*. 2015; 55: 8, 35–42.
20. Недошвин А. О., Кутузова А. Э., Перепеч Н. Б. Применение Милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 1999; 77 (3): 41.
21. Горюцкий В. Н., Тепляков А. Т., Лукинов А. В. и др. Эффективность применения селективного b1-блокатора небиволола и цитопротектора милдроната при лечении больных ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2-го типа. *Сиб. мед. журн.* 2009; 24 (4–2): 55–61.
22. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 3 (77): 69–75.
23. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 2 (82): 45–51.
24. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Толстов С. Н. Место р-fox-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2 (88): 102–10.
25. Zhu Y, Zhang G, Zhao J et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. *Clin Drug Investig* 2013; 33 (10): 755–60.
26. Котов С. В., Исакова Е. В., Волченкова Т. В. и др. Эффективность применения мельдония в остром периоде ишемического инсульта. *Альманах клинической медицины*. 2015; 39: 75–80.
27. Шишкова В., Зотова Л., Малюкова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018; 29 (6): 39–44.
28. Недогада С. В., Стаценко М. Е., Туркина С. В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 11 (5): 33–8.
29. Суслина З. А., Федорова Т. Н., Максимова М. Ю., Ким Е. К. Антиоксидантная активность милдроната и L-карнитина при лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003; 66 (3): 32–5.
30. Стаценко М. Е., Недогада С. В., Туркина С. В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1).
31. Шавловская О. А. Терапия астении и связанных с ней состояний. *Мед. совет*. 2015; 17: 55–61.
32. Циркин В. И., Нуреев И. Т., Злоказова М. В., Трухина С. И. Влияние милдроната на состояние центральной нервной системы у студентов с признаками синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. *Вестн. Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского*. 2010; 6: 105–12.
33. Усова Н. Н., Галиновская Н. В., Латышева В. Я. Коррекция синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков с использованием препарата Милдронат (mildronate). *Рецепт*. 2007; 2 (52): 91–4.
34. Логунова Л. В. Новые аспекты в использовании милдроната для профилактики и коррекции нарушений адаптационных процессов. *Вестн. РУДН*. 2010; 2: 17–24.
35. Верткин А. А., Шишкова В. Н., Сычева А. С., Кебина А. Л., Носова А. В., Урянская К. А., Газикова Х. М., Завьялов Г. В. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия*. 2020; 7: 146–155. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.146–155.

