

Мельдоний как наднозологический препарат

С.В. Недогода

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

✉ nedogodasv@rambler.ru

Аннотация

Проведен обзор эффективности и безопасности мельдония в качестве препарата для «узловой», или наднозологической, фармакотерапии у пациентов с широким спектром заболеваний (ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма, перемежающаяся хромота, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, астения, психовегетативные расстройства и т.д.), а также рассмотрены потенциальные механизмы действия мельдония, обеспечивающие его комплексное воздействие на коморбидного пациента: антигипоксическое, антиоксидантное, цитопротективное и ангиопротективное действие, а также энергопротекторный эффект. Показано, что спектр заболеваний, при которых мельдоний демонстрирует свои разноплановые положительные эффекты, позволяет говорить о том, что наряду с гемодинамическим и метаболическими эффектами он обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат «узловой», или наднозологической, фармакотерапии.

Ключевые слова: мельдоний, узловая терапия, наднозологическая фармакотерапия, метаболическая терапия, коморбидность.

Для цитирования: Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208

Review

Meldonium as a supernosological drug

Sergey V. Nedogoda

Volograd State Medical University, Volgograd, Russia

✉ nedogodasv@rambler.ru

Abstract

A review of the efficacy and safety of meldonium as a drug for “hub” or “supernosological” pharmacotherapy in patients with a wide range of diseases (coronary heart disease and chronic heart failure, rhythm disturbances, intermittent claudication, cerebrovascular disease, diabetes mellitus, asthenia, psycho-vegetative disorders and etc.), as well as the potential mechanisms of action of meldonium, providing its complex effect on a comorbid patient: antihypoxic, antioxidant, cytoprotective and angioprotective effects, as well as energy protective effect. It has been shown that the spectrum of diseases in which meldonium demonstrates its diverse positive effects suggests that, along with hemodynamic and metabolic effects, it also has a neuroregulatory and neuroadaptogenic effect, which makes it possible to consider it as a “hub” or “supernosological” pharmacotherapy drug.

Key words: meldonium, “hub” therapy, supernosological pharmacotherapy, metabolic therapy, comorbidity.

For citation: Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. Consilium Medicum. 2020 (22); 5: 57–61. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200208

В настоящее время проблема мультиморбидности и коморбидности становится все более актуальной, что подтверждается ростом числа пациентов с более чем 5 коморбидными заболеваниями за 10-летний период на 16% [1, 2]. Следование современным рекомендациям по лечению пациентов с артериальной гипертензией, нарушениями липидного обмена, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) предполагает высокую частоту назначения комбинированной терапии для достижения целевых показателей при каждом из этих заболеваний, что предопределяет необходимость назначения одновременно 5–6 (а часто и значительно больше) лекарственных препаратов. Для решения проблемы полипрагмазии одним из перспективных направлений может стать так называемая hub-терапия («узловая») [3], или наднозологическая фармакотерапия. 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» [4], вполне логично, что в основе общих патогенетических механизмов развития коморбидных заболеваний лежат разноуровневые универсальные «сетевые» механизмы, взаимодействующие на геномном и молекулярном уровнях через различные метаболические процессы [5–7]. Совокупность сетей образует узлы взаимодействия (hub) [6, 8], на которые можно воздействовать через рецепторы, факторы воспаления и гуморальные механизмы, решая сразу несколько терапевтических задач. Таким классическим примером являются статины, которые через свои плейотропные эффекты оказываются эффективными и полезными при самом широком спектре патологий (официальные показания: первичная гиперлипидемия, семейная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ише-

мический инсульт, СД 2, ишемическая болезнь сердца – ИБС, повышение С-реактивного белка; показания off-label: острый коронарный синдром – ОКС, фибрилляция предсердий, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, хроническая болезнь почек, контрастная нефропатия, сепсис, катаракта, макулярная дегенерация, метаболический синдром, остеопороз, деменция, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, грипп, новообразования, поликистоз яичников, ревматоидный артрит, гиперурикемия, пересадка органов, витилиго). Фактически речь идет о классе препаратов с «наднозологическим» действием.

Для многих из этих состояний объединяющими являются нарушения баланса между процессами оксидативного стресса и активностью антиоксидантов. Избыточное образование свободных радикалов является универсальным механизмом повреждения клеток и тканей при любых патологических процессах, вызванных тканевой ишемией и приводящих к апоптозу [9]. В этой связи представляется вполне логичным предположить, что препараты, обладающие антиоксидантным, антигипоксическим и цитопротективным эффектом, могут рассматриваться как кандидаты для «узловой», или наднозологической, фармакотерапии [10, 11].

Представителем подобного направления является мельдоний, который относится к классу парциальных ингибиторов β-окисления жирных кислот (pFOX – partial fatty acid oxidation inhibitors). Он улучшает эффективность использования кислорода, переключая процессы метаболизма на более экономные пути, что защищает ткани от последствий оксидативного стресса. Под действием препарата происходит уменьшение транспорта активных форм жирных кислот через мембраны митохондрий и их накопления на фоне

снижения интенсивности их β -окисления, что уменьшает повреждение клеток. При этом сохраняется транспорт аденозинтрифосфата в цитозоль и усиливается гликолиз, при котором для обеспечения энергетических процессов требуется существенно меньше кислорода. Таким образом, в условиях гипоксии нивелируется наиболее кислородозатратный способ образования аденозинтрифосфата. А именно этот механизм является объединяющим (своего рода «узлом» – hub-ом) в развитии широкого спектра сосудистой коморбидности при кардиометаболическом континууме. Мельдоний, снижая концентрацию карнитина, обеспечивает более экономное потребление кислорода в условиях ишемии. 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.

Такой набор благоприятных эффектов предопределил использование мельдония при широком спектре заболеваний.

Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность

Наиболее значимыми являются результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы МИЛСС I (Эффективность и безопасность МИЛдроната при лечении пациентов со Стабильной Стенокардией) [12]. Мельдоний 500 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартной терапией у 512 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (CCS) через 3 мес статистически достоверно увеличивал время до возникновения приступа стенокардии во время велозргометрии (с $362,15 \pm 119,92$ до $382,49 \pm 142,29$ с).

В исследовании с участием 150 больных после острого инфаркта миокарда (ИМ) с проявлениями недостаточности кровообращения I–II стадии по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) внутривенное применение мельдония в течение 10–14 дней в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии приводило к снижению летальности, улучшению показателей эхокардиографии и показателей адаптации к физическим нагрузкам [13].

В открытом рандомизированном исследовании, включавшем 140 больных с ОКС с подъемом сегмента ST и последующим исходом в Q-ИМ без клинических проявлений ХСН в анамнезе [14], комплексная терапия пациентов с ранним включением мельдония (1 г/сут внутривенно в течение 2 нед с переходом на пероральный прием до 1,5 мес) способствовала ускоренному восстановлению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), снижению концентрации мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, уменьшению частоты возникновения желудочковых экстрасистол высоких градаций в первые 6 ч после тромболизиса и снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов.

В открытом рандомизированном исследовании с участием 60 пациентов на 3–4-й неделе после перенесенного ИМ с наличием симптомов сердечной недостаточности II–III ФК (Общество специалистов по сердечной недостаточности, 2002) оценивали влияние мельдония в дозе 1000 мг/сут внутривенно в составе комбинированной терапии на течение восстановительного периода у больных в раннем постинфарктном периоде. Выявлены снижение частоты эпизодов аритмии и ишемии, улучшение клинического состояния пациентов, снижение частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитратов, уменьшение уровня NT-proBNP в крови, частоты эпизодов аритмии

и ишемии, снижение числа пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ, улучшение диастолической функции сердца, уменьшение гиперактивации симпатoadренальной системы [15].

В открытом рандомизированном исследовании у 140 пациентов с ОКС было показано, что включение мельдония (1 г/сут внутривенно в течение 2 нед с переходом на пероральный прием до 1,5 мес) в комплексную терапию ОКС достоверно ускоряло восстановление максимальной скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения ЛЖ (VE) вне зависимости от проведения тромболизиса, положительно влияло на фазу диастолического наполнения (Dte) и величину времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) при расширении физических нагрузок в раннем реабилитационном периоде [16].

В исследовании с участием 67 пациентов, перенесших ИМ и выписанных на амбулаторное наблюдение, дополнительно к стандартной терапии был назначен мельдоний по 500 мг 2 раза в сутки в течение 12 нед. Отмечены уменьшение прогрессирования и госпитализаций в связи с ХСН, приступов стенокардии, пароксизмальных нарушений ритма, улучшение качества жизни, снижение уровня тревожности и уровня артериального давления [17].

Еще в одном исследовании продемонстрировано, что включение мельдония в дозе 1000 мг/сут внутривенно в течение 2 нед в комплекс мероприятий по вторичной профилактике с целью сокращения сроков реабилитации пациентов после чрескожных коронарных вмешательств с документированной ишемией миокарда усиливает кардиопротекторный эффект физических нагрузок, что было подтверждено положительной динамикой электрокардиограммы и биохимических маркеров ишемии миокарда [18].

В исследовании у 60 мужчин с ИБС и ХСН II–III ФК с фракцией выброса менее 45% в дополнение к стандартной базисной терапии назначали мельдоний по 1000 мг 1 раз в сутки перорально в течение 4 нед, что обеспечило более выраженное увеличение фракции выброса, уменьшение значений конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ, повысило толерантность к физической нагрузке [19].

Нарушения ритма

При оценке добавления мельдония к стандартной антиангинальной и антиаритмической терапии у 147 пациентов со стабильной ИБС и желудочковой экстрасистолией (II–IV градации по Lown) было показано, что его использование улучшает клиническое состояние и показатели качества жизни, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, положительно влияет на уровень липопротеинов низкой плотности [20].

Переменяющаяся хромота

В исследовании MI&CI (Mildronate® – Efficacy And Safety In Patients With Intermittent Claudication) с участием 62 пациентов с болезнью периферических артерий мельдоний в дозе 500 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартной терапией в течение 24 нед достоверно увеличивал дистанцию до возникновения симптомов перемежающейся хромоты.

Цереброваскулярные заболевания

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании II фазы у 227 пациентов были изучены эффективность и безопасность введения парентерально 500 мг/сут мельдония или периферического вазодилатора цинепазидина при остром ишемическом инсульте [21]. Через 3 мес достоверной разницы между группами по первичной конечной точке (показатели шкалы Рэнкина) выявлено не было, равно как и по показателям шкалы

NIHSS или BI (вторичная конечная точка). Авторы сделали вывод о том, что мельдоний при остром инсульте по клинической эффективности и безопасности не уступает универсальному периферическому вазодилататору циненазиду и обладает не только цитопротекторным, но и вазодилатирующим эффектом, обеспечивающим антиишемическое действие препарата.

Эффективность применения мельдония (введение ежедневно внутривенно капельно по 10 мл 10% раствора в течение 10 дней, а затем перорально по 250 мг в течение 2–3 нед) при добавлении к стандартной терапии была изучена у 114 пациентов в остром периоде ишемического инсульта [22]. Продемонстрированы более выраженное уменьшение неврологического дефицита по шкале NIHSS, увеличение уровня самообслуживания по модифицированной шкале Рэнкина и уровня двигательной активности по индексу мобильности. Также показана эффективность мельдония в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартному курсу нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультной афазией разной степени выраженности [23].

При оценке влияния «прерывистого» (3 мес терапии – 3 мес перерыва) и постоянного (на протяжении 52 нед) приема мельдония в дозе 1000 мг/сут у 180 пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и легкими и умеренными когнитивными нарушениями с использованием тестов Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Шульте, Рейтена, Векслера, проб на речевую активность, память (запоминание 10 слов) и серийного счета было показано [24], что оба режима терапии препарата способствуют сохранению когнитивно-мнестических функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE и по его шкале времени, но при этом непрерывный прием препарата более 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.

Сахарный диабет

В клинических исследованиях у пациентов с ХСН и ИБС на фоне СД 2 выявлены снижение частоты ангиальных приступов, существенное уменьшение потребности пациентов в короткодействующих нитратах, уменьшение проявлений ХСН и улучшение систолической и диастолической функций миокарда при применении мельдония [25, 26]. При этом препарат также оказывает благоприятное влияние на уровень гликированного гемоглобина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности [27]. Важно отметить, что эти положительные эффекты сочетаются с антиоксидантным и сахароснижающим действием мельдония у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения и СД [25, 28], улучшением течения диабетической нейропатии (ослабление невропатических болей и парестезии в конечностях) и нефропатии (улучшение гломерулярной фильтрации, снижение уровня креатинина и микроальбуминурии) [29].

Астения

При исследовании 180 пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени и вторичным соматогенным астеническим синдромом (по шкале MFI-20) курсовой прием мельдония (500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес; 2 курса) и непрерывный прием (500 мг однократно утром в течение 12 мес) привели к снижению соответственно при первом и втором варианте назначения доли больных с симптомами общей астении на 70,5%/60% ($p<0,05$), физической астении – на 47,7%/39,7% ($p<0,05$), с пониженной активностью – на 33,3%/79,9%, сниженной мотивацией – на 25%/12,2% и

психической астенией – на 77,7% ($p < 0,05$) [30]. Схожие результаты были получены другими авторами [31].

Другие области применения мeldonия

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

Целесообразно отметить, что приведенные данные по доказательной базе применения мeldonия были получены при использовании оригинального препарата Милдронат®.

Таким образом, мeldonий в клинических условиях работает как антигипоксант (улучшает утилизацию кислорода и снижает потребность в нем, что повышает устойчивость органов и тканей к гипоксии), антиоксидант (уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, повышает активность эндогенных антиоксидантов, снижает последствия окислительного стресса), цитопротектор (повышает эффективность метаболизма и уменьшает образование свободных радикалов, блокируя окисление жирных кислот), ангиопротектор (стимулирует выработку оксида азота, улучшает функцию эндотелия и микроциркуляцию за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и увеличения эластичности мембран эритроцитов), энергопротектор (повышает интенсивность процессов окисления глюкозы, увеличивает энергетический потенциал клетки, снижает накопление лактата) на фоне высокой терапевтической безопасности. При этом спектр заболеваний, при которых мeldonий демонстрирует свои разноплановые положительные эффекты, позволяет говорить о том, что наряду с гемодинамическим и метаболическими эффектами он обладает нейрорегуляторным и нейроадаптогенным действием, что позволяет рассматривать его как препарат «узловой», или наднозологической, фармакотерапии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Boyd CM, Darer J, Boulton C et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005; 294 (6): 716–24.
- Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL et al. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008; 8 (1): 221.
- Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сиб. мед. журн.* 2014; 29 (1): 7–12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases are an actual problem of clinical medicine. *Sib. med. zhurn.* 2014; 29 (1): 7–12 (in Russian).]
- Надаль-Гинард К. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня. *Новая медицина тысячелетия.* 2012; 6: 22–4. [Nadal-Ginard K. When one interferes with the other – comorbidity in the wickedness of the day. *Novaja medicina tysjacheletija.* 2012; 6: 22–4 (in Russian).]
- Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина. *Биосфера.* 2012; 4 (1): 76–85. [Baranov V.S., Baranova E.V. Human genome, epigenetics of multifactorial diseases and personalized medicine. *Biosphera.* 2012; 4 (1): 76–85 (in Russian).]
- Глазко В.И. Структурная организация генома и теория сетей. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии.* 2010; 2: 59–65. [Glazko V.I. Structural organization of the genome and network theory. *Bulletin of the Timiryazev Agricultural Academy.* 2010; 2: 59–65 (in Russian).]
- Isenberg DA, Black C. ABC of rheumatology: Raynaud's phenomenon, scleroderma, and overlap syndromes. *BMJ* 1995; 310 (6982): 795–8.
- Евин И.А. Сложные сети – новый инструмент изучения сложных систем. *Сложные системы.* 2012; 2: 66–74. [Evin I.A. Complex networks – a new tool for the study of complex systems. *Slozhnye sistemy.* 2012; 2: 66–74 (in Russian).]
- Allen CL, Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2009; 4 (6): 461–70.
- Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью: клиническое руководство. М.-СПб.: Медицинская книга, 2013. [Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G. et al. Theory and practice of treating patients with vascular comorbidity: a clinical guide. Moscow-Saint Petersburg: Medicinskaja kniga, 2013 (in Russian).]
- Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопротекцию. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (12): 65–71. [Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (12): 65–71 (in Russian).]
- Dzerve V. MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial "MILSS I". *Medicina (Kaunas)* 2011; 47 (10): 544–51.
- 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. [Olimov N.Kh., Eltanazarov M.D., Sobitov Sh. The place of metabolic therapy in violation of extracardiac regulation of the heart rhythm in patients with acute myocardial infarction with manifestations of circulatory failure. *Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan.* 2015; 58 (7): 640–6 (in Russian).]
- Михин В.П., Черныatina М.А., Панченко Г.В. и др. Эффективность мeldonия в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома. *Кардиология.* 2014; 11: 11–9. [Mikhin V.P., Chernyatina M.A., Panchenko G.V. et al. Efficiency of meldonium as a part of complex therapy of acute coronary syndrome. *Kardiologija.* 2014; 11: 11–9 (in Russian).]
- Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Применение мeldonия в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (4): 30–5. [Statsenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V. The use of meldonium in the complex treatment of patients with heart failure in the early post-infarction period. *Therapeutic Archive.* 2014; 86 (4): 30–5 (in Russian).]
- Титова А.В., Цуканова Ю.А. Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда на фоне тромболитической и терапии цитопротектором милдронат. *Материалы X юбилейной международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков.* Курск: МедТестИнфо, 2016; с. 331–3. [Titova A.V., Tsukanova Yu.A. The state of intracardiac hemodynamics in patients with acute myocardial infarction on the background of thrombolysis and therapy with the cytoprotector Mildronate. *Materials of the X anniversary international scientific and practical conference of young medical scientists.* Kursk: MedTestInfo, 2016; p. 331–3 (in Russian).]
- Нечаева Г.И., Желтикова Е.Н. Эффекты мeldonия в раннем постинфарктном периоде. *Кардиология.* 2015; 55: 8, 35–42. [Nechaeva G.I., Zheltikova E.N. The effects of meldonium in the early post-infarction period. *Kardiologija.* 2015; 55: 8, 35–42 (in Russian).]
- Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. Кардиопротективные возможности препарата мeldonия при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда. *Кардиология.* 2014; 7: 60–5. [Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E.S. et al. Cardioprotective possibilities of the drug meldonium in secondary prophylaxis after percutaneous coronary interventions in patients with documented myocardial ischemia. *Kardiologija.* 2014; 7: 60–5 (in Russian).]
- Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Применение Милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина.* 1999; 77 (3): 41. [Nedoshivin A.O., Kutuzova A.E., Perepetch N.B. The use of Mildronate in the treatment of chronic heart failure. *Klinicheskaja medicina.* 1999; 77 (3): 41 (in Russian).]
- Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Степанян А.А. Опыт применения мeldonия у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза. *Кардиология.* 2019; 59 (7): 27–31. [Grigoryan S.V., Azarapetyan L.G., Stepanyan A.A. Experience in the use of meldonium in patients with ventricular extrasystole of ischemic origin. *Kardiologija.* 2019; 59 (7): 27–31 (in Russian).]
- 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.
- Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. и др. Эффективность применения мeldonия в остром периоде ишемического инсульта. *Альманах клинической медицины.* 2015; 39: 75–80. [Kotov S.V., Isakova E.V., Volchenkova T.V. et al. Effectiveness of the use of meldonium in the acute period of ischemic stroke. *Al'manah klinicheskoi mediciny.* 2015; 39: 75–80 (in Russian).]
- Шишкова В., Зотова Л., Малукова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач.* 2018; 29 (6): 39–44. [Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of increasing the effectiveness of early comprehensive rehabilitation in patients with post-stroke aphasia. *Vrach.* 2018; 29 (6): 39–44 (in Russian).]
- Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012; 11 (5): 33–8.

- [Nedogoda S.V., Statsenko M.Ye., Turkina S.V. et al. Effect of mildronate therapy on cognitive functions in elderly patients with arterial hypertension. *Kardiolog. terapija i profilaktika*. 2012; 11 (5): 33–8 (in Russian).]
25. Горюцкий В.Н., Тепляков А.Т., Лукинов А.В. и др. Эффективность применения селективного β 1-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.
[Goryutsky V.N., Teplyakov A.T., Lukinov A.V. et al. The effectiveness of the use of selective β 1-blocker nebivolol and cytoprotector mildronate in the treatment of patients with coronary heart disease, weighed down by type 2 diabetes mellitus. *Sib. med. zhurn.* 2009; 24 (4–2): 55–61 (in Russian).]
 26. 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.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. Possibilities of using mildronate in patients with chronic heart failure with type 2 diabetes and autonomous cardiac neuropathy. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 3 (77): 69–75 (in Russian).]
 27. 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.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. Effect of mildronate in the combination therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate, lipid metabolism and oxidative stress indicators. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 2 (82): 45–51 (in Russian).]
 28. 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.
[Suslina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Yu., Kim E.K. Antioxidant activity of mildronate and L-carnitine in the treatment of patients with cerebrovascular disease. *Ekspierimental'naia i klinicheskaia farmakologija*. 2003; 66 (3): 32–5 (in Russian).]
 29. 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.
[Statsenko M.E., Turkina S.V., Tolstov S.N. Place of p-fox free fatty acid inhibitors in combination therapy of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2011; 2 (88): 102–10 (in Russian).]
 30. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1).
[Statsenko M.Ye., Nedogoda S.V., Turkina S.V. et al. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: possibilities for correcting asthenia with meldonium. *Racion. farmakoterapija v kardiologii*. 2013; 9 (1) (in Russian).]
 31. Шавловская О.А. Терапия астении и связанных с ней состояний. *Мед. совет.* 2015; 17: 55–61.
[Shavlovskaya O.A. Therapy of asthenia and associated impairments. *Med. sovet.* 2015; 17: 55–61 (in Russian).]
 32. 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.
[Usova N.N., Galinovskaya N.V., Latysheva V.Ya. Correction of vegetative-vascular dystonia in children and adolescents by use of preparation Mildronate. *Retsept.* 2007; 2 (52): 91–4 (in Russian).]
 33. 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 гиперреактивностью. *Вестн. Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2010; 6: 105–12.
[Tsirkin V.I., Nureev I.T., Zlokazova M.V., Trukhina S.I. The influence of Mildronate on the condition of central nervous system of students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) syndrome. *Vestn. Nizhegorodskogo Universiteta imeni N.I. Lobachevskogo*. 2010; 6: 105–12 (in Russian).]
 34. Логунова Л.В. Новые аспекты в использовании милдроната для профилактики и коррекции нарушений адаптационных процессов. *Вестн. РУДН*. 2010; 2: 17–24.
[Logunova L.V. New views of Mildronate use for the prevention and correction of impairment of adaptive processes. *Vestnik RUDN*. 2010; 2: 17–24 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолГМУ, засл. врач РФ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754

Sergei V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: nedogodasv@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.06.2020