

©М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова, 2023

ВЛИЯНИЕ МЕЛЬДОНИЯ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

М.Е. СТАЦЕНКО, С.В. ТУРКИНА, Ю.Е. ЛОПУШКОВА

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России



Аннотация. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – часто встречающиеся заболевания в клинической практике врача-терапевта.

Цель – изучить влияние мельдония в составе комплексной терапии больных с ХСН и ХОБЛ на показатели вариабельности ритма сердца.

Материал и методы. В рандомизированном исследовании приняли участие 60 пациентов, средний возраст – 45–70 лет. У всех исследуемых пациентов диагностировали ХСН II А стадии, II–III ФК (клинические рекомендации РКО, ОССН, 2020 г.) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021 г.) вне обострения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (основная, n=30) группа получала в дополнение к базисной терапии мельдоний в дозе 1000 мг/сут, 2-я (контроль, n=30) – только базисную терапию ХСН и ХОБЛ. Пациенты находились под наблюдением в течение 12 нед.

Результаты. Через 12 нед комплексной терапии ХСН и ХОБЛ с включением мельдония наблюдалось достоверное уменьшение у пациентов частоты встречаемости гиперсимпатикотонии, снижение напряженности регуляторных систем вегетативной нервной системы (ВНС).

Заключение. Установлено достоверное благоприятное действие мельдония в составе комплексной терапии на состояние ВНС у больных ХСН и ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, вегетативная нервная система, мельдоний.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова. Влияние мельдония в составе комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких на показатели вариабельности ритма сердца. Терапия. 2023; 9(4): XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.XX-XX>

THE EFFECT OF MELDONIUM ON THE HEART RATE VARIABILITY IN THE COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

STATSENKO M.E., TURKINA S.V., LOPUSHKOVA YU.E.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Chronic heart failure (CHF) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – common diseases in the clinical practice of a general practitioner.

Purpose: to study the effect of meldonium in the complex therapy on heart rate variability in patients with CHF and COPD.

Material and method. 60 patients were included in a randomized study. The age of the patients was 45–70 years. All the studied patients had CHF II A stage, II–III FC (clinical recommendations of the RSC, SHFS, 2020) and COPD I–III degree of airflow limitation (GOLD 2021 classification) without exacerbation. The patients were divided into 2 groups: the patients of the 1st group (the main group, n=30) with CHF and COPD received meldonium at a dose of 1000 mg/day in addition to the basic therapy, the patients of the 2nd group (the control group, n=30), were treated only basic drugs for CHF and COPD. The patients were followed up for 12 weeks.

Results. After 12 weeks of therapy with the inclusion of meldonium as part of the complex therapy of CHF and COPD, a significant decrease in the incidence of hypersympathicotonia, a decrease in the tension of the regulatory systems of the autonomic nervous system (ANS) was found.

Conclusion. A significant beneficial effect of meldonium as part of complex therapy on the state of the ANS in patients with CHF and COPD was established.

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, autonomic nervous system, meldonium.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. The effect of meldonium on the heart rate variability in the complex therapy of patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease.

Therapy. 2023; 9(4): XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.XX-XX>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – часто встречающиеся заболевания в клинической практике врача-терапевта. Смертность при коморбидном течении ХСН и ХОБЛ остается высокой и с каждым годом увеличивается. Основной причиной летальности в этом случае выступают сердечно-сосудистые осложнения [1, 2].

Высокая сердечно-сосудистая смертность таких коморбидных пациентов может быть обусловлена взаимоотношающимися патологическими изменениями, происходящими на уровне вегетативной регуляции как у пациентов с ХСН, так и ХОБЛ [3–5].

Как при ХСН, так и при ХОБЛ наблюдается перестройка работы вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатического отдела нервной регуляции и снижения активности парасимпатического отдела [5].

При ХСН повышенная активность симпатической нервной системы сопровождается формированием спазма сосудистого русла и увеличением нагрузки на сердце, усилением ишемии и гипертрофии миокарда [4, 6]. У пациентов с ХОБЛ функциональные изменения вегетативной модуляции сердца характеризуются снижением вариабельности сердечного ритма, повышением частоты сердечных сокращений в покое, снижением чувствительности барорефлексов, нарушением восстановления частоты сердечных сокращений после физической нагрузки, что и обуславливает смертность больных с ХОБЛ [7, 8]. Сочетанная

активация симпатической нервной системы у пациентов с ХСН и ХОБЛ может приводить к развитию злокачественных аритмий и возникновению внезапной сердечной смерти [3, 5, 9, 10]. В настоящее время вегетативная нервная система рассматривается как терапевтическая мишень как при ХСН [11], так и ХОБЛ [12].

Одним из лекарственных препаратов, который мог бы оказать благоприятное вегетонормализующее влияние у этой категории коморбидных пациентов, является цитопротектор, антигипоксикант и антиоксидант мельдоний (оригинальный препарат Милдронат®), продемонстрировавший свою эффективность и безопасность в терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ [13–20].

Вегетонормализующее действие препарата Милдронат® ранее было показано у пациентов с ХСН [13, 21–25], в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и автономной кардиальной нейропатией [26]. Вместе с тем изучение влияния мельдония на показатели состояния вегетативной нервной системы у пациентов с ХСН и ХОБЛ в доступной нам литературе мы не нашли.

Цель исследования – изучить влияние мельдония в составе комбинированной терапии на показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с ХСН и ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рандомизированном исследовании приняли участие 60 пациентов, средний возраст 45–70 лет. У всех участников диагностировали ХСН II А стадии, II–III функционального класса (в соответствии

с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности, 2020 г.) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (согласно классификации GOLD 2021 г.) вне обострения. Все пациенты перенесли инфаркт миокарда давностью от года до пяти лет.

Исследование было одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 193-2014).

Критериями исключения из исследования были стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), фибрилляция предсердий и другие гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия, стойкая артериальная гипотензия, декомпенсированная ХСН, непереносимость применяемого в этом исследовании препарата, тяжелые неврологические и психические расстройства, клинически выраженная печеночная и почечная недостаточность, тяжелая эндокринная патология, социально незащищенные группы лиц (военнослужащие, беременные и кормящие женщины и т.д.), пациенты, участвующие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца, невозможность или нежелание пациента выполнять условия исследования.

Участники были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная, n=30) пациентов с ХСН и ХОБЛ

получала в дополнение к базисной терапии мельдоний (Милдронат®) в дозе 1000 мг/сут, 2-я (контроль n=30) находилась исключительно на терапии базисными препаратами ХСН и ХОБЛ. Пациенты наблюдались в течение 12 нед.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, степени тяжести ХСН и ХОБЛ, а также по дозам лекарственных препаратов, применяемых в связи с ХСН и ХОБЛ (эналаприл 5–20 мг, бисопролол 5–10 мг, торасемид 2,5–10 мг, спиронолактон 25–50 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, олодатеола гидрохлорид/тиотропия бромид 2,5 мкг/2,5 мкг/сут или тиотропия бромид 0,0225 мг/сут). Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*.

В начале исследования и через 12 нед терапии изучалась динамика показателей, характеризующих течение ХСН и ХОБЛ. Исследовались ФК ХСН, дистанция, пройденная пациентами при проведении теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), количество набранных баллов по шкале ШОКС. Концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови оценивали с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Bio-medica, Slovakia). Результаты выражались в фмоль/мл.

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) определялись по общепринятой мето-

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование [Me [Q25; Q75]]

Параметры	1-я группа: основная (базисная терапия + мельдоний)	2-я группа: контрольная (базисная терапия)	P ₁₋₂
Количество больных, n	30	30	1,000
Мужчины, n (%)	23 (76,6%)	26 (86,7%)	0,312
Женщины, n (%)	7 (23,4%)	4 (18,3%)	0,626
Возраст, лет	63,5 [61,0; 68,0]	65,0 [62,0; 67,0]	0,622
АГ, %	100	100	1,000
САД, мм рт.ст.	130 [120; 140]	130 [120; 140]	0,260
ДАД, мм рт.ст.	80 [75; 80]	80 [75; 80]	0,774
ЧСС, уд/мин	64,5 [60; 72]	70,0 [63; 73]	0,212
Длительность ХСН, лет	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,224
Длительность ХОБЛ, лет	6 [4; 9]	5 [4; 8]	0,970
ХСН, ФК	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]	0,272
ТШХ, м	305,0 [250,0; 320,0]	310,0 [200,0; 330,0]	0,737
Шкала ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,730
ФВ ЛЖ, %	47,0 [42,0; 53,0]	48,5 [46,0; 54,0]	0,423
NT-proBNP, фмоль/мл	227,5 [180,2; 421,2]	219,0 [183,9; 362,7]	0,534
ИКЧ (пачка/лет)	30,0 [15; 40]	30,0 [15; 40]	0,398
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65 [57; 69]	66,5 [62; 69]	0,260
ОФВ ₁ , %	48,5 [37,0; 60,0]	54,0 [41,0; 68,0]	0,247

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХСН ФК – функциональный класс ХСН; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ФВ ЛЖ% – фракция выброса левого желудочка; ИКЧ – индекс курящего человека; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Тиффно.

дике на аппарате SPIROSOFT FUKUDA 3000 (Япония).

Степень насыщения крови кислородом (SpO_2) изучалась посредством лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата «ЛАККОП» (Россия).

Динамика основных параметров variability ритма сердца (BPC) оценивалась при помощи программного модуля «Поли-Спектр-Ритм (Поли-Спектр-8/Е» (Россия). Исследовались кратковременные (5-минутные) записи электрокардиограммы в положении пациента лежа на спине [27–29].

Временной анализ проводился по следующим показателям: SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R–R; pNN50 (%) – процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD (мс) – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. По динамике показателей RMSSD и pNN50 определялись изменения влияния парасимпатического отдела нервной регуляции. Напряженность регуляторных систем оценивалась по величине следующих параметров: (SI) – стресс-индекс и ИН – индекс напряженности [30]. Спектральный анализ применялся для определения вклада периодических составляющих в изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС): TP – суммарная мощность спектра BPC; LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса; VLF %, LF %, HF % (очень низкочастотный, низкочастотный и высокочастотный компоненты variability в процентах от суммарной мощности колебаний) [28]. В зависимости от величины ИН (в положении лежа на спине) выделяли следующие типы вегетативного тонуса: ваготония, эйтония, симпатикотония, гиперсимпатикотония [30].

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, а Q25 и Q75 – процентиля соответственно; качественные показатели приведены в виде частоты встречаемости (%). Сравнение параметров двух независимых выборок по количественному показателю производилось с помощью критерия Манна–Уитни. Анализ полученных результатов до и после лечения в каждой группе осуществлялся по критерию Вилкоксона. Качественные признаки оценивались с использованием точного метода Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе показателей BPC в основной группе больных отмечалось достоверное увеличение показателя SDNNфон – на 20,5% (36,5% исходно против 44,0% на фоне терапии) в сравнении с группой

контроля, где прирост SDNNфон составил 3,0% (33,0% исходно против 34,0% после терапии); разница между группами по конечным точкам была достоверной ($p=0,035$). Процент частоты встречаемости SDNNфон <50 в основной группе больных статистически значимо снизился на 16,7% (70,0% исходно против 53,3% через 12 нед терапии) в сопоставлении с группой контроля, где достоверных изменений не наблюдалось (80,0% исходно против 76,6% через 12 нед терапии).

На фоне терапии с включением мельдония в основной группе пациентов определялся статистически значимый рост показателя TPфон на 39,5% (1369,0 мс² исходно против 1910,0 мс² через 12 нед терапии) относительно группы контроля, где TPфон повысился на 5,5% (1085,0 мс² исходно против 1145,0 мс² через 12 нед терапии). Также в основной группе пациентов было установлено достоверное снижение показателя (SI)_{фон} на 38,0% (218,3 у.е. исходно против 135,3 у.е. через 12 нед терапии) в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не отмечалось, и (SI)_{фон} уменьшился на 13,5% (208,9 у.е. исходно против 180,5 у.е. на фоне терапии). Было выявлено снижение ИН на 30,4% в группе пациентов ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний (115,8 против 80,5 у.е.), при сопоставлении с группой контроля, где этот показатель снизился на 2,6% (136,3 против 132,7 у.е.). Показатель pNN50_{фон} достоверно увеличился в основной группе больных на 65,0% (2,0% исходно против 3,3% через 12 нед терапии) в сравнении с группой контроля, где значение этого параметра повысилось на 20,0% (1,5% исходно против 1,8% через 12 нед терапии). Эти и другие изменения показателей BPC обобщены в *таблице 2*.

Применение мельдония в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ приводит к изменению типов вегетативного тонуса (*табл. 3*). В основной группе больных было обнаружено достоверное снижение частоты встречаемости гиперсимпатикотонии на 10,0% (43,3% исходно против 33,3% на фоне терапии, тогда как в группе контроля этот показатель не изменился (50,0% до и после терапии)). Разница между группами по конечным результатам была достоверной ($p=0,037$).

Изменения вегетативной регуляции, отмеченные в ходе исследования, сопровождались улучшением клинического состояния больных с ХСН и ХОБЛ. Так, при анализе показателей ФВД в группе больных с ХСН и ХОБЛ, получавших мельдоний в составе комбинированной терапии, было установлено достоверное увеличение показателей ЖЕЛ на 6,7% (66,5% исходно против 71,0% через 12 нед терапии) и ОФВ1/ФЖЕЛ на 6,1% (65,0% исходно против 69,0% через 12 нед терапии) в сравнении с группой контроля, где первый из указанных параметров увеличился только на 1,4% (68,0% исходно против 69,0% через

Таблица 2. Показатели вариабельности ритма сердца на фоне проводимой терапии в исследованных группах пациентов (Ме [Q25; Q75])

Показатели	1-я группа: основная (базисная терапия + мельдоний)		Δ%	2-я группа: контрольная (базисная терапия)		Δ%	P ₁₋₂
	Исходно	12 нед		Исходно	12 нед		
SDNN _{фон} , мс	36,5 [19,0; 50,0]	44,0 [27,0; 67,0]	20,5#	33,0 [19,0; 40,0]	34,0 [19,5; 46,5]	3,0	0,035*
SDNN _{фон} <50, n (%)	70,0%	53,3%	-16,7#	80,0%	76,6%	-3,4	0,086
CV _{фон} , %	3,2 [2,1; 6,2]	3,8 [2,8; 6,5]	18,7	3,1 [2,0; 4,8]	3,3 [2,0; 5,1]	6,4	0,15
TP _{фон} , мс ²	1369,0 [639,0; 2208,0]	1910,0 [708,0; 8792,0]	39,5#	1085,0 [367,0; 1633,0]	1145,0 [431,5; 1874,5]	5,5	<0,001*
LF/HF _{фон} , у.е.	0,8 [0,5; 1,4]	0,9 [0,6; 1,3]	12,5	0,9 [0,6; 1,3]	1,1 [0,6; 1,8]	22,2	0,321
VLF _{фон} , %	12,6 [9,1; 21,9]	14,6 [12,1; 22,3]	15,8	15,6 [9,0; 35,4]	17,2 [9,1; 21,8]	10,2	0,560
LF _{фон} , %	24,5 [20,1; 29,9]	26,6 [19,0; 31,2]	8,5	22,9 [17,6; 35,6]	24,2 [19,7; 43,8]	5,7	0,672
HF _{фон} , %	36,7 [26,1; 51,1]	41,3 [26,4; 46,9]	12,5	35,8 [20,1; 49,5]	38,0 [20,8; 49,7]	6,1	0,393
(SI) _{фон} , у.е.	218,3 [96,7; 347,2]	135,3 [44,3; 257,2]	-38,0#	208,9 [94,8; 548,4]	180,5 [72,4; 325,0]	-13,5	0,030*
pNN50 _{фон} , %	2,0 [0,6; 4,9]	3,3 [0,6; 14,1]	65,0	1,5 [0,7; 12,6]	1,8 [0,3; 13,9]	20,0	<0,001*
RMSSD _{фон} , мс	27,0 [19,0; 59,0]	32,0 [13,5; 88,0]	18,5	18,0 [13,0; 43,0]	19,0 [13,0; 58,0]	5,5	0,121
RMSSD _{фон} <20, n (%)	36,6%	30,0%	-6,6	43,3%	40,0%	-3,3	0,555
ИН _{фон} , у.е.	115,8 [58,5; 338,0]	80,5 [35,7; 265,8]	-30,4	136,3 [65,1; 222,9]	132,7 [50,4; 298,1]	-2,6	0,003*

Примечания: * – достоверные различия на фоне лечения между группами, # – достоверные различия на фоне лечения внутри групп.

SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R–R; CV % – коэффициент вариации; TP – суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса; VLF % – очень низкочастотный компонент вариабельности в процентах от суммарной мощности колебаний; LF % – низкочастотный компонент вариабельности в процентах от суммарной мощности колебаний; HF % – высокочастотный компонент вариабельности в процентах от суммарной мощности колебаний; SI – индекс напряжения регуляторных систем; pNN50, % – процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; ИН – индекс напряжения.

Таблица 3. Тип вегетативного тонуса на фоне терапии в исследованных группах пациентов (Ме [Q25; Q75])

Показатели	1-я группа: основная (базисная терапия + мельдоний)		Δ%	2-я группа: контрольная (базисная терапия)		Δ%	P ₁₋₂
	Исходно	12 нед		Исходно	12 нед		
Ваготония, %	6,6	13,4	6,8	10,0	10,0	0	0,073
Эйтония, %	36,6	40,0	3,4	20,0	23,3	3,3	0,491
Симпатикотония, %	13,3	13,3	0	20,0	16,7	-3,3	0,157
Гиперсимпатикотония, %	43,3	33,3	-10,0	50,0	50,0	0	0,037*

Примечание: * – достоверные различия между группами на фоне лечения.

12 нед терапии; p >0,05), а второй – лишь на 2,2% (66,5% исходно против 68,0% через 12 нед терапии). В основной группе отмечался прирост МОС75 на 12,5% (32,0% исходно против 36,0% через 12 нед терапии), в то время как в группе контроля увеличения этого показателя не наблюдалось (37,0% до и после терапии). Разница между группами по МОС75 была статистически значимой (p=0,045).

В основной группе больных был выявлен достоверный прирост SpO₂ в конце 12 нед терапии после проведения ТШХ (с 93,0 до 94,0%), в группе же контроля существенных изменений этого показателя зарегистрировано не было (с 92,0 до 93,0%).

Кроме того, в основной группе пациентов через 3 мес терапии наблюдалось достоверное сниже-

ние ФК ХСН на 20,0% (с 2,5 до 2,0 баллов), чего не наблюдалось в группе контроля, получавшей только базисную терапию ХСН и ХОБЛ, где ФК ХСН не изменился (2,0 балла исходно и после терапии; p₁₋₂=0,009). Количество набранных баллов по шкале ШОКС в основной группе больных также достоверно снизилось на 16,6% (с 6,0 до 5,0 баллов); в группе этот показатель не изменился (6,0 баллов до и после терапии; p >0,05). Разница между группами по шкале ШОКС была статистически значимой (p=0,019). При анализе ТШХ в группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, было установлено достоверное увеличение проходимой дистанции на 4,9% (с 305,0 м до 320,0 м) в сравне-

нии с пациентами, получавшими исключительно базисную терапию. Разница между группами не достоверна. Через 12 нед терапии у пациентов обеих изучаемых групп было выявлено уменьшение концентрации NT-proBNP: в основной группе уровень этого маркера снизился на 10,5% (с 227,5 до 203,4 фмоль/мл), в группе контроля – на 1,3% (с 219,0 до 216,1 фмоль/мл). В обеих группах указанные значения не достигли критериев значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были отмечены положительные вегетонормализующие эффекты мельдония у пациентов с ХСН и ХОБЛ. На фоне применения этого лекарственного средства в составе комплексной терапии у больных ХСН и ХОБЛ наблюдалось увеличение показателя SDNN и снижение частоты встречаемости SDNN <50 м/с, статистически значимое уменьшение напряженности регуляторных систем в виде снижения ИН и SI в основной группе больных, что может указывать на снижение риска внезапной сердечно-сосудистой смерти у этой категории пациентов [4, 31, 32].

У пациентов, принимавших мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ, было зарегистрировано достоверное уменьшение частоты встречаемости гиперсимпатикотонии в сравнении с группой контроля, что может служить показателем снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф у коморбидных больных [32].

Обнаруженное вегетонормализующее действие мельдония у больных ХСН и ХОБЛ, вероятно, обусловлено несколькими механизмами его действия.

Причинами развития гиперсимпатикотонии у лиц с ХСН являются хроническое воспаление в стенках сосудистого русла, снижение кровотока во всех органах и тканях, нарастающая гипоксия, обуславливающие активацию нейрогуморальных систем – ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС) [11]. В основе развития вегетативной дисфункции сердца у больных ХОБЛ лежат сходные с ХСН патогенетические механизмы: хронический воспалительный ответ в бронхиальном дереве, нарушения микроциркуляции, изменения эндотелиальной функции, активация РААС и САС, нарастающие гипоксия и гиперкапния. Каскад этих патологических реакций приводит к усугублению течения ХСН и еще большему увеличению активности симпатической нервной регуляции [4, 7]. Мельдоний может эффективно нивелировать эти неблагоприятные патогенетические механизмы. Ранее в наших исследованиях было установлено, что препарат благоприятно действует на эндотелиальную функцию сосудистого русла, микроциркуляцию, активность воспалительного ответа [33, 34]. Кроме того, благоприятное

действие мельдония на бронхиальное дерево, миокард и работу вегетативной нервной системы у больных ХСН и ХОБЛ можно объяснить его способностью активизировать выделение оксида азота (NO) эндотелием сосудистого русла и улучшением кровообращения в миокарде [14]. Увеличение выделения NO в кровоток, вероятно, улучшает активность NANC-рецепторов (нехолинергических и неадренергических), чувствительных к уровню NO в крови, что, в свою очередь, ведет к бронходилатации. Улучшение эндотелиальной функции, повышение кровоснабжения бронхиального дерева, снижение воспалительного ответа [14] способствуют нормализации работы M2-ацетилхолиновых рецепторов [35]. Кроме того, Милдронат® обратимо ингибирует превращение гаммабутиробетина (ГББ) в карнитин. ГББ имеет сходство с ацетилхолиновыми рецепторами [14], что тоже могло благоприятно влиять на работу M2-ацетилхолиновых рецепторов, опосредуя тем самым бронходилатацию [36]. Уменьшение бронхообструкции, по всей видимости, создает условия для увеличения уровня насыщения крови кислородом и снижения гипоксии органов и тканей. В нашем исследовании было обнаружено достоверное увеличение уровня насыщения крови кислородом в крови у пациентов, применявших мельдоний в составе комбинированной терапии на протяжении 12 нед. Повышение SpO₂, по-видимому, также может способствовать стабилизации вагосимпатического баланса, симпатической и парасимпатической регуляции: в этом случае снижается активность симпатического звена (увеличение SDNN, снижение частоты встречаемости SDNN <50 м/с, уменьшение ИН и SI), и увеличивается парасимпатическая активность, что подтверждалось достоверным повышением суммарной мощности спектра (TP) и увеличением показателя рNN50.

Баланс вегетативной нервной системы у больных ХСН и ХОБЛ во многом определяет течение этих заболеваний [4, 8, 31]. Поэтому важным аспектом полученных нами результатов являются данные об улучшении клинического состояния больных ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии этих заболеваний мельдоний в дозе 1000 мг/сут в течение 12 нед: у них увеличилась дистанция при проведении ТШХ, снизилось количество баллов, набранных по ШОКС, уменьшился ФК ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, получавших в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ перорально Милдронат® в дозе 1000 мг/сут в продолжение 12 нед, установлено статистически значимое уменьшение активности симпатического отдела нервной регуляции, снижение напряженности регуляторных систем, достоверное снижение частоты встречаемости

гиперсимпатикотонии. Эти эффекты сопровождались достоверным улучшением параметров ФВД, повышением уровня насыщения крови кислородом, снижением ФК ХСН, уменьшением баллов

по ШОКС и увеличением дистанции при проведении ТШХ в сравнении с пациентами, находившимися исключительно на терапии базисными препаратами.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Малявин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В. с соавт. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. Разработаны Комитетом экспертов (РНМОТ). 2018. Доступ: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ%20и%20и%20%20ХСН%20рекомендации%20проект.pdf> (дата обращения – 01.05.2022). [Malyavin A.G., Martynov A.I., Adasheva T.V. et al. National clinical guidelines. Diagnostics and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. Developed by the Committee of Experts (RSMSIM). 2018. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ%20и%20и%20%20ХСН%20рекомендации%20проект.pdf> (date of access – 01.05.2022) (In Russ.).]
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. с соавт. Клинические рекомендации ОССН – ПКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(6S): 8–158. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018; 58(6S): 8–158 (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.18087/cardio.2475>. EDN: XUAREL.
3. Войченко Т.Ю., Горбунов В.В., Говорин А.В. с соавт. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008; 81(6): 40–43. [Voichenko T.Yu., Gorbunov V.V., Govorin A.V. et al. Indices features of cardiac rhythm variability in ischemic heart disease in conjunction with chronic obstructive lung disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2008; 81(6): 40–43 (In Russ.).] EDN: JWBSWR.
4. Газизянова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В. с соавт. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая медицина. 2018; (1): 15–20. [Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Khazova E.V. et al. Heart rate variability in patients with heart failure Combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018; (1): 15–20 (In Russ.).] EDN: YUZISC.
5. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е. Изучение вариабельности ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Архив внутренней медицины. 2021; 11(4): 277–283. [Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E. Study of heart rate variability in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021; 11(4): 277–283 (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283>. EDN: DHXLDF.
6. Florea V.G., Cohn J.N. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014; 114(11): 1815–26. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302589>.
7. Van Gestel A.J., Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2010; 2(4): 215–22. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.04.5>.
8. Roque A.L., Valenti V.E., Massetti T. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: A literature update. *Int Arch Med*. 2014; 7: 43. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-7682-7-43>.
9. Дзюрич Т.А., Чесникова А.И., Терентьев В.П. с соавт. Оценка диагностических критериев сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2019; 59(S10): 4–12. [Dzyurich T.A., Chesnikova A.I., Terentyev V.P. et al. Evaluation of diagnostic criteria of heart failure in patients with atrial fibrillation and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019; 59(S10): 4–12 (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.18087/cardio.n741>. EDN: DGVHNC.
10. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(3): 69–73. [Budnevsky A.V., Malysheva E.Yu. Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(3): 69–73 (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73>. EDN: WCGFEF.
11. Van Bilsen M., Patel H.C., Bauersachs J. et al.; Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: A scientific position statement from the translational research. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(11): 1361–78. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf.921>.
12. Spiesshoefer J., Regmi B., Ottaviani M.M. et al. Sympathetic and vagal nerve activity in COPD: Pathophysiology, presumed determinants and underappreciated therapeutic potential. *Front Physiol*. 2022; 13: 919422. <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.919422>.
13. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5): 57–61. [Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5): 57–61 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200208>. EDN: LELZPK.
14. Дзерве В.Я., Калвиньш И. Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. Рига; АО Гриндекс. 2013. [Dzerve V.Ya., Kalvinsh I. Ya. *Mildronat in cardiology. Research review*. Riga: JSC Grindeks. 2013 (In Russ.).]
15. Григорян С.В., Азарапетын Л.Г., Степанян А.А. Опыт применения мельдония у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза. Кардиология. 2019; 59(7): 26–30. [Grigoryan S.V., Hazarapetyan L.G., Stepanyan A.A. An experience of meldonium use in patients with ventricular arrhythmias of ischemic genesis. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019; 59(7): 26–30 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2019.7.n552>. EDN: IUQFYT.
16. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал. 2010; 15(4): 83–92. [Mikhin V.P., Khelebdarov F.E. Mildronate potential in patients with cardiovascular disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2010; 15(4): 83–92 (In Russ.).] EDN: MUENKZ.
17. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. Медицинский совет. 2021; (14): 110–117. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: Focus on meldonium. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; (14): 110–117 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>. EDN: BWMPJE.

18. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. с соавт. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. Медицинский совет. 2022; 16(6): 77–86 [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. et al. New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022; 16(6): 13–22 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>. EDN: PSWLDB.
19. Туркина С.В., Стаценко М.Е. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. Лечащий врач. 2012; (7): 62–65. [Turkina S.V., Statsenko M.E. Metabolic cardiac protection with Melidoni under ischemic heart disease: results and prospects. Lechashchiy vrach = Attending Physician. 2012; (7): 62–65 (In Russ.)]. EDN: SFPLOV.
20. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский совет. 2022; 16(17): 70–78. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022; 16(17): 70–78 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-70-78>. EDN: EAQVTD.
21. Rekhviashvili A., Kandashvili T., Giorgobiani T. Effect of mildronate on the existence and severity of fatigue in patients with heart failure. Sch J App Med Sci. 2021; 9(5): 723–30. <https://dx.doi.org/10.36347/sjams.2021.v09i05.019>.
22. Belikova J., Lizogub V., Kuzminets A., Lavrenchuk I. Normalization of heart rate variability with taurine and meldonium complex in post-infarction patients with type 2 diabetes mellitus. J Med Life. 2019; 12(3): 290–95. <https://dx.doi.org/10.25122/jml-2019-0052>.
23. Lippi G., Mattiuzzi C. Misuse of the metabolic modulator meldonium in sports. J Sport Health Sci. 2017; 6(1): 49–51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2016.06.008>.
24. 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): 30–35. [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. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2014; 86(4): 30–35 (In Russ.)]. EDN: SVPGGD.
25. Березуцкий В.И. Возможности мельдония в коррекции нарушений вегетативной регуляции. Фарматека. 2016; (18): 16–22. [Berezutsky V.I. Potentials of meldonium in correction of autonomic imbalance. Farmateka. 2016; (18): 16–22 (In Russ.)]. EDN: XCIPAL.
26. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С. с соавт. Новые возможности медикаментозной коррекции автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2011; 16(5): 40–46. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shalaeva S.S., Fabritskaya S.V. New potential of pharmaceutical correction of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2011; 16(5): 40–46 (In Russ.)]. EDN: OIRUBJ.
27. Кузнецов А.А. Биофизика сердца. Учебное пособие в двух книгах. Книга 2. Электрокардиографическое холтеровское мониторирование для исследования вариабельности сердечного ритма условно здоровых людей. Владимир: Изд-во ВлГУ. 2013; 84 с. [Kuznetsov A.A. Biophysics of the heart. A textbook in two books. Book 2. Electrocardiographic Holter monitoring for the study of heart rate variability in conditionally healthy people. Vladimir: Vladimir State University Press. 2013; 84 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9984-0336-1.
28. Бабунц И.В., Мирджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер. 2002; 112 с. [Babunts I.V., Mirijanyan E.M., Mashayeh Yu.A. Alphabet of heart rate variability analysis. Stavropol: Print Master. 2002; 1–112 pp. (In Russ.)].
29. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П. с соавт. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Вестник аритмологии. 2002; (24): 65–86. [Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems. Vestnik aritmologii = Herald of Arrhythmology. 2002; (24): 65–86 (In Russ.)]. EDN: HSPLXF.
30. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И. с соавт. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2011; 3–4: 60–70. [Khodyrev G.N., Khlybova S.V., Tsikin V.I. et al. Methodological aspects of the analysis of temporal and spectral indicators of heart rate variability (literature review). Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin. 2011; 3–4: 60–70 (In Russ.)]. EDN: TKOTLB.
31. Акрамова Э.Г. Особенности временных показателей вариабельности ритма сердца при хронической обструктивной болезни легких. Казанский медицинский журнал. 2012; 93(2): 172–177. [Akramova E.G. The features of time characteristics of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal. 2012; 93(2): 172–177 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/KMJ2281>. EDN: OWJEDH
32. Юдаева Ю.А., Иванов К.М., Корнякова А.Р. Вариабельность сердечного ритма у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2011; 19(3): 123–131. [Yudaeva Yu.A., Ivanov K.M., Kornyakova A.R. Heart rate variability in patients with a combined course of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. Meditsinskiye nauki. Klinicheskaya meditsina = Medical sciences. Clinical medicine. 2011; 19(3): 123–131 (In Russ.)].
33. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский совет. 2022; 16(17): 70–78. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022; 16(17): 70–78 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-70-78>. EDN: EAQVTD.
34. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В. с соавт. Влияние мельдония на жесткость артерий и уровень С-реактивного белка в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. Терапия. 2020; 6(5): 94–101. [Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevyanchenko M.V. et al. The effect of meldonium on arterial stiffness and the level of C-reactive protein in complex therapy of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Terapiya = Therapy. 2020; 6(5): 94–101 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>. EDN: EFGFEF.
35. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И., Ошевенский Л.В. с соавт. Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой. Диагностические и прогностические аспекты. Монография. 2009. [Eliseeva T.I., Balabolkin I.I., Oshovenkiy L.V. et al. Vegetative regulation and heart rate variability in children with bronchial asthma. Diagnostic and prognostic aspects. Monograph. 2009. (In Russ.)].

- Oshevsky L.V. et al. Vegetative regulation and heart rate variability in children with bronchial asthma. Diagnostic and prognostic aspects. Monograph. 2009 [In Russ.].
36. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Шилина Н.Н. Влияние мельдония в составе базисной терапии на показатели микроциркуляции и функцию внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015; (1): 74–78. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu. E., Shilina N.N. The effects of meldonium baseline therapy on microcirculatory parameters and respiratory function in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2015; (1): 74–78 [In Russ.]]. EDN: TNPXKT.

Поступила/Received: 18.11.2022
Принята в печать/Accepted: 18.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Михаил Евгеньевич Стаценко, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 400005, г. Волгоград, ул. Советская, д. 47. E-mail: mestatsenko@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Светлана Владимировна Туркина, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 400005, г. Волгоград, ул. Советская, д. 47. E-mail: turkina.vlg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Юлия Евгеньевна Лопушкова, ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 400005, г. Волгоград, ул. Советская, д. 47. E-mail: yulija.89@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>

ABOUT THE AUTHORS:

Mikhail E. Statsenko, MD, professor, vice-rector for scientific work, head of the Department of internal medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 400005, Volgograd, 47 Sovetskaya Str. E-mail: mestatsenko@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Svetlana V. Turkina, MD, professor of the Department of internal medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 400005, Volgograd, 47 Sovetskaya Str. E-mail: turkina.vlg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Yulia E. Lopushkova, assistant at the Department of internal medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 400005, Volgograd, 47 Sovetskaya Str. E-mail: yulija.89@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>

МИДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!

- Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}
- Снижает частоту приступов стенокардии³
- Повышает физическую и умственную работоспособность⁴

Добро пожаловать на mildronat.ru

1. «Милдронат» в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012 г.

2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патологические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости. –2008. –№1. –С.26-30.

3. «Милдронат» в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерев, И.Я. Калвиныш, Рига 2013 г.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МИДРОНАТ®

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама ©Grindex, 2023

Grindex