

АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ АСТЕНИИ МЕЛЬДОНИЕМ

М.Е. Стаценко*, С.В. Недогода, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко, Л.В. Полетаева, В.В. Цома, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок

Волгоградский государственный медицинский университет.
400131, Волгоград, Площадь Павших борцов, 1

Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием

М.Е. Стаценко*, С.В. Недогода, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко, Л.В. Полетаева, В.В. Цома, А.А. Ледяева, Е.В. Чумачок
Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, Площадь Павших борцов, 1

Цель. Оценить влияние мелдония на выраженность астенического синдрома (АС) у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ) при его использовании в составе комбинированной терапии.

Материал и методы. Обследовано 180 пациентов ($n=180$; >65 лет) с АГ 1–2 степени и вторичным соматогенным АС (по шкале MFI-20). Пациенты рандомизированы на 3 группы по схеме приема препарата. 1 группа — курс мелдония (500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес; 2 курса). 2 группа — непрерывный прием (500 мг однократно утром в течение 12 мес). 3 группа — контроль (осуществляли прием только антигипертензивных препаратов). Оценку АС проводили по шкалам MFI-20 исходно и на 52 нед лечения.

Результаты. В 1 и 2 группах найдено уменьшение проявлений АС. В 1 группе доля больных с общей астенией снизилась на 70,5% ($p<0,05$), физической астенией — на 47,7% ($p<0,05$), с пониженной активностью — на 33,3%, сниженной мотивацией — на 25%. Во 2 группе отмечено уменьшение количества пациентов с общей астенией на 60% ($p<0,05$), физической астенией — на 39,7%, пониженной активностью — на 79,9% ($p<0,05$), сниженной мотивацией — на 12,2% и психической астенией — на 77,7% ($p<0,05$). В 3 группе (контроль) данные показатели практически не изменились, а по шкале психической астении доля пациентов увеличилась на 45,4% ($p<0,05$).

Заключение. Мелдоний в составе комплексной терапии АГ способен уменьшать проявления вторичного соматогенного АС. Более выраженный антиастенический эффект достигается при приеме мелдония в дозе 500 мг/сут непрерывно в течение 52 нед.

Ключевые слова: пациенты пожилого возраста, артериальная гипертензия, соматический астенический синдром, мелдоний.

РФК 2013;9(1):25–30

Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: management potential of meldonium

M.E. Statsenko*, S.V. Nedogoda, S.V. Turkina, I.A. Tyshchenko, L.V. Poletaeva, V.V. Tsoma, A.A. Ledyeva, E.V. Chumachok
Volgograd State Medical University. Ploshchad' Pavshikh bortsov 1, Volgograd, 400131 Russia

Aim. To assess the effect of meldonium (in combination with antihypertensive therapy) on the severity of asthenic syndrome (AS) in elderly patients with arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients ($n=180$, >65 years old) with HT (grade 1–2) and secondary somatogenic AS (assessed by the MFI-20 scale). The patients were randomized into 3 groups according to the scheme of treatment. Group 1 — intermittent treatment with meldonium (500 mg once daily for 3 months followed by a break 3 months; 2 courses). Group 2 — continuous treatment with meldonium (500 mg once daily for 12 months). Group 3 — control (receive only antihypertensive drugs). Evaluation of AS was assessed by MFI-20 scales at baseline and at week 52 of treatment.

Results. AS signs attenuation was found in groups 1 and 2. In group 1 a number of patients with general asthenia decreased on 70.5% ($p<0.05$), with physical asthenia — on 47.7% ($p<0.05$), with reduced activity — on 33.3%, reduced motivation — on 25%. In group 2 a number of patients with general asthenia decreased on 60% ($p<0.05$), physical asthenia — on 39.7%, reduced activity — on 79.9% ($p<0.05$), reduced motivation — on 12.2%, mental asthenia — on 77.7% ($p<0.05$). In group 3 no significant changes in these parameters were found. Moreover a number of patients with mental asthenia increased on 45.4% ($p<0.05$).

Conclusion. Meldonium included into antihypertensive therapy can reduce the symptoms of secondary somatogenic AS. More pronounced antiasthenic effect can be achieved with meldonium taking regime 500 mg daily continuously for 52 weeks.

Key words: elderly patients, arterial hypertension, somatic asthenic syndrome, meldonium.

Rational Pharmacother. Card. 2013;9(1):25–30

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

Сведения об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета ВолГМУ

Недогода Сергей Владимирович — д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Туркина Светлана Владимировна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета ВолГМУ

Тыщенко Ирина Андреевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Полетаева Лариса Васильевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Цома Вера Владимировна — к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Ледяева Алла Александровна — ассистент той же кафедры

Чумачок Елена Валерьевна — аспирант той же кафедры

Несмотря на отсутствие четких определений понятия «астения» или астенического синдрома (АС), последний является одним из наиболее частых синдромов в общемедицинской практике [1, 2]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2020 г. астенические расстройства по частоте встречаемости выйдут на второе место после сердечно-сосудистых заболеваний.

Распространенность соматогенного АС, развивающегося на фоне артериальной гипертензии (АГ), достигает 60–75% на всех стадиях заболевания, вне зависимости от возраста пациента, что ухудшает течение основного заболевания и существенно снижает каче-

ство жизни [3]. Клинические проявления АС наблюдаются уже на ранних стадиях АГ: на 1 стадии АГ преобладают гиперстенические расстройства — раздражительность, беспокойство, тревога, суетливость, нарушается качество выполняемой работы. На 2 и 3 стадиях АГ клиническая картина астенических расстройств утяжеляется, особенно при сочетании АГ с атеросклеротическими процессами в сосудах головного мозга: развивается психоорганический синдром, проявляющийся нарушениями памяти, внимания, снижением аналитико-синтетической деятельности мышления, присоединяются характерные изменения личности [4,5]. Эти расстройства нередко сочетаются с головной болью, головокружением, шумом в ушах, вазо-вегетативными нарушениями (тахикардия, усиленная потливость, колебания артериального давления (АД), вегетососудистые пароксизмы) [6], снижая качество жизни пациентов и приверженность к лечению.

Патогенетические механизмы развития АС до настоящего времени полностью не ясны. Безусловно, в основе развития соматогенной астении у больных с АГ лежат нарушения центральной и церебральной гемодинамики, способствующие формированию гипертонической энцефалопатии. Однако, одним из факторов, играющих ведущую роль в развитии АС, является нарушение функции ретикулярной активирующей системы (РАС) [7], которая представляет собой плотную нейрональную сеть, ответственную за управление энергетическими ресурсами организма. Благодаря большому количеству нейрофизиологических связей РАС играет важную роль в физической активности, модуляции психологического отношения, аффективного выражения, а также в интеллектуальных функциях. Патологические процессы в сосудистой стенке, присущие АГ, особенно в сочетании с их атеросклеротическими изменениями, способствуют снижению мозгового кровотока, нарушению церебральной гемодинамики, создают предпосылки для изменения вещества головного мозга с постепенным развитием хронической ишемии мозга. Все это способствует формированию нарушений активности РАС у этой категории больных с последующим развитием метаболических расстройств, приводящих к гипоксии, ацидозу с нарушением процессов образования и использования энергии.

Конечно, лечение АС в значительной степени зависит от факторов, его вызывающих, и клинических проявлений, однако независимо от этиологии АС существенное место в лечении занимает медикаментозная терапия. Понимание механизма развития астении на клеточном уровне как нарушение нормального метаболизма клетки приводит к целесообразности использования метаболических корректоров в комби-

нированном лечении пациентов с АС. Применение современных метаболических препаратов при медикаментозном лечении АС позволяет не только оказывать непосредственное гармоничное активирующее действие, но и снизить количество побочных эффектов, включая седацию или гиперстимуляцию, опосредованную использованием психостимуляторов, антидепрессантов, седативных средств.

Известным корректором клеточного метаболизма является мельдоний, который является одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин. Тем самым мельдоний снижает карнитин-зависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани и их окисление, способствуя активации аэробного пути окисления глюкозы, что сопровождается развитием антиишемического эффекта [8]. Отмеченный эффект особенно важен для пациентов с АС, так как установлена четкая связь между уровнем L-карнитина в плазме крови и риском развития АС, а также степенью дефицита L-карнитина, нарушением обмена длинноцепочечных жирных кислот и выраженности симптомов АС [9,10]. Полученные ранее экспериментальные данные [11] позволили использовать мельдоний (Милдронат, Фармстандарт, Россия) как нейропротективный препарат [12–16]. Учитывая метаболические патогенетические механизмы развития АС и возможное положительное действие мельдония на них, в рамках рандомизированного сравнительного исследования МАГ-НИТ («Возможности Милдроната в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста») [17] нами проводилась оценка дополнительных возможностей препарата при его длительном приеме в составе комбинированной терапии больных АГ пожилого возраста для коррекции сопутствующего соматогенного астенического состояния.

Цель исследования: оценить влияние мельдония на выраженность АС у пожилых больных АГ при его использовании в составе комбинированной терапии.

Материал и методы

В исследование включено 180 пациентов старше 65 лет с АГ 1–2 степени и легкими или умеренными нарушениями когнитивных функций (показатель $24 < \text{MMSE} < 28$) и получающих антигипертензивную терапию. У всех пациентов в ходе исследования поддерживался целевой уровень АД. В исследование не включались пациенты, осуществляющие прием нейротропных средств и церебропротекторов в течение 6 мес до начала исследования, имеющие заболевания печени в активной стадии или повышение активности АЛТ в 2 раза выше верхних границ нормы, уровень

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)
Мужчины, n (%)	28 (46,7)	20 (33,3)	16 (26,7)
Средний возраст, лет	69,13±1,09*†	73,25±2,19*	67,75±2,05
САД, мм рт. ст.	133,93±1,87*	133,76±1,53*	139,94±1,26
ДАД, мм рт. ст.	81,23±1,2	79,71±1,05*	83,16±1,0
ЧСС, мин ⁻¹	71,67±1,43	70,82±1,02	69,84±0,84
Длительность АГ, лет	15,52±2,46	16,73±3,08	14,98±2,74
ИМ в анамнезе, n (%)	11 (18,3)	9 (15)	10 (16,7)
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (8,3)	4 (6,7)	5 (8,3)
I-II ФК ХСН, n (%)	45 (75)	47 (78,3)	41 (68,3)

*p<0,05 по сравнению с 3 группой; †p<0,05 по сравнению со 2 группой; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности

креатинина >133 мкмоль/л у мужчин и >124 мкмоль/л у женщин, злоупотребляющие алкоголем. Пациенты рандомизированы «методом конвертов» на 3 группы: 1 группа (n=60) – курсовой прием мельдония (Милдронат, Фармстандарт, Россия): по 500 мг однократно утром в течение 3 мес с последующим перерывом 3 мес (2 курса). 2 группа (n=60) – непрерывный прием мельдония: по 500 мг однократно утром в течение 12 мес. 3 группа (n=60) – контрольная: продолжался прием только антигипертензивных препаратов.

Для выявления астенических расстройств использовали опросник MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), шкала которого состоит из 5 подшкал и позволяет оценить общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению. Сумма баллов более 12 хотя бы по одной из шкал – основание для диагноза астении [6]. Оценка когнитивных функций пациентов проводилась при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE).

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Применялись стандартные статистические методы: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$), достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера. Корреляционный анализ осуществляли путем расчета коэффициента Спирмена. Корреляционные связи оценивали как сильные при значении $r \geq 0,7$, средней силы – при $0,3 < r < 0,7$. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Результаты

Группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, уровню артериального давления (табл. 1).

В 1 группе больных астеническое расстройство было диагностировано у 44 (73,3%) пациентов, во 2 группе – у 42 (70%), в третьей группе – у 46 (76,7%) обследованных. При анализе шкал MFI-20 отмечено, что чаще у пациентов всех групп регистрировалась общая и физическая астения. Статистически значимых различий между группами не выявлено. В ходе наблюдения в течение 52 нед было отмечено, что в группах пациентов, получающих мельдоний в составе комбинированной терапии, произошло статистически значимое снижение как средних баллов по различным шкалам опросника MFI-20, так и доли больных с АС. В первой группе (прерывистого приема препарата) доля больных с общей астенией снизилась на 70,5% ($p < 0,05$), физической астенией – на 47,7% ($p < 0,05$), с пониженной активностью – на 33,3%, сниженной мотивацией – на 25%. Доля больных с психической астенией не изменилась (10%). Во второй группе отмечено уменьшение количества пациентов с общей астенией на 60% ($p < 0,05$), физической астенией – на 39,7%, пониженной активностью – на 79,9% ($p < 0,05$), сниженной мотивацией – на 12,2% и психической астенией – на 77,7% ($p < 0,05$). В третьей группе (контроля) эти показатели практически не изменились, а по шкале психической астении доля пациентов увеличилась на 45,4% ($p < 0,05$). Через 52 нед наблюдения любые проявления АС регистрировались у 24 (40%) больных 1 группы, у 16 (26,7%) пациентов второй группы и у 54 (90%) обследованных в группе контроля.

При анализе среднего балла по основным шкалам опросника MFI-20 было установлено, что в группах приема мельдония происходит значимое снижение показателей по шкалам общей астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении по сравнению с группой контроля. По шкале общей астении в первой группе средний балл снизился с

Таблица 2. Динамика среднего балла по шкалам опросника MFI-20 у обследованных пациентов

Параметр	1 группа			2 группа			3 группа		
	4 нед	52 нед	Δ%	4 нед	52 нед	Δ%	4 нед	52 нед	Δ%
Общая астения, балл	13,13±0,36	11,67±0,19*†	-11,12	12,44±0,36	11,18±0,27*†	-10,13	13,45±0,36	13,16±0,25	-2,16
Физическая астения, балл	13,23±0,42	11,77±0,29*	-11,04	12,65±0,38	11,53±0,49	-8,85	13,03±0,24	12,61±0,22	-3,22
Пониженная активность, балл	11,83±0,29	11,37±0,22†	-3,89	11,62±0,34	10,62±0,29†	-8,61	12,48±0,31	12,61±0,23	1,03
Снижение мотивации, балл	11,3±0,44	11,03±0,28†	-2,39	11,03±0,27	10,26±0,31†	-6,98	12,35±0,18	12,03±0,18	-2,61
Психическая астения, балл	11,43±0,25	10,93±0,23†	-4,37	11,76±0,26	10,53±0,27†	-10,46	12,06±0,15	12,29±0,21	1,87

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением; † $p < 0,05$ по сравнению с 3 группой

13,13±0,36 до 11,67±0,19 ($p < 0,05$), во второй группе – с 12,44±0,36 до 11,18±0,27 ($p < 0,05$), в третьей – с 13,45±0,36 до 13,16±0,25 ($p > 0,05$). Между первой, второй и контрольной группой отмечены значимые различия по динамике снижения среднего балла по шкале общей астении: -11,12 и -10,13 против -2,16, соответственно ($p < 0,05$) (табл. 2). Статистически значимые различия среднего балла после лечения между первой и второй группами и третьей группой (контроль) отмечены по шкалам пониженной активности (11,37±0,22 и 10,62±0,29 против 12,61±0,23; $p < 0,05$), снижения мотивации (11,03±0,28 и 10,26±0,31 против 12,03±0,18; $p < 0,05$) и психической астении (10,93±0,23 и 10,53±0,27 против 12,29±0,21; $p < 0,05$).

В ходе исследования проводилась сравнительная оценка двух режимов приема мельдония по его влиянию на степень выраженности АС. Было установлено, что оба режима приема лекарственного средства значительно снижают средний балл по шкале общей астении, уменьшают долю больных с общей астенией (на 70,5% и 60%, соответственно) и физической астенией (на 47,7% и 39,7%, соответственно). Однако по влиянию на пониженную активность и психическую астению лучшие результаты получены в группе непрерывного приема препарата (2 группа). Статистически значимые различия получены по снижению доли больных с пониженной активностью в первой и второй группах обследуемых (33,3% против 79,9%; $p < 0,05$). По шкале психической астении значимых различий между первой и второй группами не отмечено, хотя динамика была выше во второй группе (-4,37 против 0,46). Анализ данных шкалы «Психическая астения» показал, что в первой группе при снижении среднего балла не происходит уменьшения доли больных с психической астенией, тогда как во второй группе значительно снижается доля пациентов с психической астенией после проведенной терапии на 77,7%.

Учитывая, что все пациенты, включенные в исследование, имели легкое или умеренное когнитивное расстройство, проведена оценка взаимосвязи выражен-

ности когнитивного расстройства и наличия астенического синдрома. Установлено, что имеются сильные достоверные обратные корреляционные связи между средним баллом по шкале MMSE и средними показателями по шкалам общей астении ($r = -0,84$; $p < 0,05$), пониженной активности ($r = -0,92$; $p < 0,05$), снижения мотивации ($r = -0,89$; $p < 0,05$) и психической астении ($r = -0,96$; $p < 0,05$). Между средним баллом по шкале MMSE и показателями физической астении установлена обратная корреляционная связь средней силы ($r = -0,56$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Отмеченные в нашем исследовании взаимосвязи между астеническим синдромом и когнитивной функцией могут быть связаны с улучшением энергетических процессов в клетках РАС с последующим увеличением синтеза АТФ (что связано с основным механизмом действия препарата), а также улучшением кровоснабжения головного мозга. Последнее, по данным ряда авторов [16], обусловлено возможным влиянием мельдония на выраженность эндотелиальной дисфункции. Кроме того, механизмами, через которые реализуется положительное влияние мельдония на когнитивные функции, являются: активация ЦНС, стимуляция физической работоспособности, регресс симптоматики неврологического дефицита, тенденция к нормализации мозгового кровообращения, перераспределение кровотока в пользу олигемической зоны, увеличение локального кровотока, нормализация биоэлектрической активности мозга, выраженное антиоксидантное действие [18]. В ряде работ отмечен антиастенический эффект препарата у пациентов с АС при соматических заболеваниях, среди которых были и больные АГ [17–20]. Анализ антиастенического действия мельдония в этом исследовании продемонстрировал положительный эффект препарата по всем шкалам астении, но наиболее выраженного в отношении ее психических проявлений, который проявился уже к 14-му дню приема препарата и сохранился на протяжении 2,5 мес. Включение этого препарата в

комплексную терапию остеоартроза у больных АГ способствовало не только более выраженному снижению интенсивности болевого синдрома и проявлений астении, тревоги и депрессии, чем традиционная терапия нестероидными противовоспалительными средствами, но и способствовало потенциации антигипертензивной терапии, что определило позитивное влияние милдроната на качество жизни таких больных [17–20].

Наличие четкой корреляционной зависимости между снижением выраженности АС и улучшением когнитивной функции свидетельствует о взаимосвязи между этими процессами и может подтверждать описанный выше механизм положительного влияния мельдония (Милдроната) на АС. Таким образом, нами установлено, что оба режима приема мельдония у пожилых пациентов с артериальной гипертензией достоверно уменьшают выраженность АС, что происходит параллельно с улучшением когнитивной функции больных. Выявлено, что непрерывный прием препарата является предпочтительным по сравнению с прерывистым приемом по влиянию на показатели пси-

хической астении и пониженной активности. В проведенном нами ранее анализе по результатам недавно завершившегося исследования МАГНИТ постоянный прием препарата был предпочтительнее и по отношению к динамике улучшения когнитивных функций пациентов.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало дополнительные возможности мельдония (Милдронат) при его использовании в составе комбинированной терапии пожилых пациентов с АГ на выраженность симптомов астенического синдрома. Полученные результаты позволяют рекомендовать его в составе комплексной терапии АГ для коррекции вторичного соматогенного АС. Более выраженный антиастенический эффект мельдония отмечен при его приеме в дозе 500 мг/сут непрерывно в течение 52 нед.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Avedisova A.S. Antiasthenic drugs as first-line therapy in asthenic disorders. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2004; 12 (22): 1290–1292. Russian. (Аведисова А.С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. *Русский Медицинский Журнал* 2004; 12 (22): 1290–2).
2. Carruthers B.M., Jain A.K., De Meirleir K.L., et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11 (1): 7–97.
3. Vereshagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaja T.S. Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow: Meditsina; 1997. Russian. (Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина; 1997).
4. Sidorov P.I., ed. Psychosomatic medicine. Moscow: MEDpress-inform; 2006. Russian (Сидоров П.И., редактор. Психосоматическая медицина. М.: МЕДпресс-информ; 2006).
5. Cockshell S. J., Mathias J. L. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 2010; 40 (08):1253–1267.
6. Aleksandrovskij Ju.A. Borderline mental disorders. Textbook. 3rd edition. M.: Meditsina; 2000. Russian (Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Учебное пособие. 3-е издание. М.: Медицина; 2000).
7. Djukova G.M. Asthenia: criteria for diagnosis and treatment. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2007; (11):9–13. Russian (Дюкова Г.М. Астения: критерии диагностики и лечение. *Справочник Поликлинического Врача* 2007; (11): 9–13).
8. Kalvin'sh I.Ja. Mildronat – mechanism of action and prospects of its application. Riga: AO Grindeks; 2002. Russian (Калвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига: АО Гриндекс; 2002).
9. Kuratsune H., Yamaguti K., Takahashi M., et al. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994; 18(1): 62–7.
10. Reuter Stephanie E., Evans Allan M. Long-chain acylcarnitine deficiency in CFS. Potential involvement of altered carnitin. *Journal of Internal Medicine* 2011; 270 (1): 76–84.
11. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug for neurological indications. *CNS Drug Rev* 2005; 11(2):151–168.
12. Damulin I.V., Koberskaja N.N., Antonenko L.M. Impact of mildronat on cognitive impairment at dyscirculatory encephalopathy: clinical and electrophysiological study. *Neurologicheskij Zhurnal* 2006; (4):45–50. Russian (Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электрофизиологическое исследование. *Неврологический Журнал* 2006; (4): 45–50).
13. Suslina Z.A., Fedorova T.N., Maksimova M.Ju. Antioxidant effect of mildronat and carnitine in treatment of patients with vascular disease of brain. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya* 2005; 66(3): 32–35. Russian (Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. Антиоксидантное действие милдроната и карнитина при лечении больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Экспериментальная и Клиническая Фармакология* 2005; 66(3): 32–35).
14. Suslina Z.A., Maksimova M.Ju., Kistenev B.A., et al. Antioxidant therapy at patients with dyscirculatory encephalopathy and diabetes mellitus type 2. *Farmateka* 2005; (12): 68–71. Russian (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., и др. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека* 2005; (12): 68–71).
15. Suslina Z.A., Maksimova M.Ju., Kistenev B.A., Fedorova T.N. Neuroprotection in ischemic stroke: efficacy of mildronat. *Farmateka* 2005; (13): 99–104. Russian. (Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната. *Фарматека* 2005; (13): 99–104).
16. Maksimova M.Ju., Kistenev B.A., Domashenko M.A. et al. Clinical features and antioxidant effects of mildronat at in ischemic stroke. *Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal* 2009; 4 (78):55–63. Russian (Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах. *Российский Кардиологический Журнал* 2009; 4 (78):55–63).
17. Nedogoda S.V., Statsenko M.E., Turkina S.V. et al. Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2012; 11(5):33–38. 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):33–38).
18. Nedogoda S.V., Stacenko M.E. Therapist opportunities in cognitive function correction in arterial hypertension. *Farmateka* 2010; (10):21–27. Russian (Недогода С.В., Стаценко М.Е. Возможности терапевта в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии. *Фарматека* 2010; (10):21–27).
19. Vizir V.A., Berezin A.E. Application prospects mildronata patients with heart failure, which developed as a result of coronary heart disease. *Arterial'naya Gipertenziya* 2012; 4(24): 49–54. Russian (Визир В.А., Березин А.Е. Перспективы применения милдроната у больных сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца. *Артериальная Гипертензия* 2012; 4(24): 49–54).
20. Statsenko M.E., Turkina S.V. Metabolic cardioprotection meldonium in coronary heart disease: results and prospects. *Lechashchiy Vrach* 2012; (7): 62–65. Russian (Стаценко М.Е., Туркина С.В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Лечащий Врач* 2012; (7): 62–65).

Поступила: 16.01.2013

Принята в печать: 31.01.2013