

АСТЕНИЧЕСКИЙ ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Татьяна Альбертовна Зимина^{1✉}, Галина Анатольевна Барышникова²,
Наталья Александровна Кудрявцева³

¹Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

^{2,3}Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

¹t_zimina@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2263-6013>

²bargalan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1889-2628>

³natalya_kudryavtseva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4019-9598>

Аннотация. Цель – на основе литературных данных оценить механизм действия цитопротекторов, эффективность их применения как дополнение к стандартной терапии астенических состояний. Сообщается о кардиопротективном действии экзогенного фосфокреатина и эффективности мeldonium, их вероятной роли после перенесенной инфекции COVID-19, особенно при сопутствующей кардиальной патологии, постковидном синдроме и таком его проявлении как астения, и целесообразности включения этих энергетиков в комплексную терапию таких пациентов.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, постковидный синдром, мeldonium, фосфокреатин

Шифр специальности: 3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Зимина Т. А., Барышникова Г. А., Кудрявцева Н. А. Астенический постковидный синдром: клиническая эффективность цитопротекторов // Вестник СурГУ. Медицина. 2024. Т. 17, № 2. С. 60–67. DOI 10.35266/2949-3447-2024-2-8.

Review article

ASTHENIC POST-COVID-19 SYNDROME: CLINICAL EFFICACY OF CYTOPROTECTORS

Tatyana A. Zimina^{1✉}, Galina A. Baryshnikova², Natalya A. Kudryavtseva³

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

^{2,3}Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

¹t_zimina@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2263-6013>

²bargalan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1889-2628>

³natalya_kudryavtseva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4019-9598>

Abstract. The study aims to assess the mechanism and efficacy of cytoprotectors as a supplementary therapy for asthenia based on a literature review. The study discusses the cardioprotective effect of exogenous phosphocreatine and meldonium efficacy, their possible role following the COVID-19 infection, especially in concomitant cardiac pathology, post-COVID-19 syndrome and its manifestation in the form of asthenia, and the need to use these energetics in comprehensive therapy for patients with such diseases.

Keyword: pandemic, COVID-19, post-COVID-19 syndrome, meldonium, phosphocreatin

Code: 3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Zimina T. A., Baryshnikova G. A., Kudryavtseva N. A. Asthenic post-COVID-19 syndrome: Clinical efficacy of cytoprotectors. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2024;17(2):60–67. DOI 10.35266/2949-3447-2024-2-8.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 длительностью более 3 лет стала одним из наиболее значимых событий в мире. Заявление ВОЗ 5 мая 2023 г. о ее завершении не означает, что вирус прекратил свое распространение. По данным статистики, в России, например, с 22 по 28 апреля 2024 г.

госпитализировали 2 353 человека с COVID-19, из которых 69 человек скончались [1].

Очевидно, что существование вируса SARS-CoV-2, его постоянные мутации и появление новых штаммов, которые могут вызвать новую волну заболеваемости, делают изучение воздействия вируса

на организм по-прежнему актуальной проблемой здравоохранения.

После перенесенного COVID-19 у значительного числа пациентов наблюдаются продолжающиеся более двух месяцев симптомы, которые нельзя объяснить альтернативным диагнозом. Это состояние получило название «постковидный синдром» (post-COVID-19 syndrome) и было включено в Международный классификатор болезней, травм и причин смерти под кодом U09.9. Частота появления постковидного синдрома, по разным данным, составляет от 10 до 35 % у амбулаторных больных и до 80 % у лиц, нуждающихся в госпитализации [2, 3]. В этой связи важно разработать пути повышения эффективности реабилитационных мероприятий.

Повышенная утомляемость, которую определяют как чувство физической и психической усталости или истощения в виде мышечной слабости, замедления реакций, сонливости и снижения концентрации внимания, является частой жалобой у пациентов с постковидным синдромом и встречается у 17,5–72 % больных [4]. Согласно исследованию L. Huang и соавт., даже спустя 2 года состояние здоровья людей, перенесших COVID-19, было значительно ниже, чем у населения в целом [5].

Лица пожилого возраста, особенно страдающие сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, имеют больший риск тяжелого течения коронавирусной инфекции. Сопутствующие COVID-19 микроциркуляторные нарушения усугубляют имеющиеся у пациентов сдвиги, приводя к гипоксическим повреждениям органов и тканей, а затем к развитию энергетического дефицита.

Цель – проанализировать возможность применения широко известных цитопротекторов как дополнение к стандартной терапии астенических состояний при постковидном синдроме на основе литературных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены публикации отечественных и зарубежных авторов в базах данных КиберЛенинка, eLIBRARY.RU, PubMed и др. по ключевым словам: COVID-19, постковидный синдром, астения, цитопротекторы, мельдоний, фосфокреатин. Глубина поиска преимущественно не превышала 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, для нормализации работы клеток и увеличения концентрации в клетках аденозинтрифосфата (АТФ) можно использовать различные препараты, в том числе ингибиторы β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) – к последним относится мельдоний. Мельдоний, блокируя гамма-бутиробетаингидроксилазу, способен уменьшить синтез карнитина, облегчающего поступление жирных кислот в клетки для образования АТФ [6]. Это особенно актуально в условиях гипоксии, вызванной COVID-19, когда мельдоний уменьшает поступление в клетку СЖК, предотвращает накопление недоокисленных токсических продуктов, препятствует накоплению внутри клетки лактата и таким образом способствует увеличению образования АТФ на 12 % (рис. 1).



Рис. 1. Механизмы действия мельдония

Примечание: ГББ – γ -бутиробетанин; NO – оксид азота; ЖК – жирные кислоты; АТФ – аденозинтрифосфат. Составлено по [7].

Кроме того, мельдоний, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы, что сопровождается увеличением синтеза оксида азота с последующей вазодилатацией,

улучшением функции эндотелия, микроциркуляции и реологических свойств крови [7], что свидетельствует о многообразии механизмов действия мельдония (рис. 2).



Рис. 2. Спектр эффектов мельдония

Примечание: составлено по [8, 9].

Мельдоний уже длительное время используется в кардиологической практике при ишемической болезни сердца [8]. В ряде исследований была продемонстрирована антиишемическая эффективность мельдония в составе комбинированной терапии, например, у больных с острым коронарным синдромом [9], у пациентов в раннем постинфарктном периоде с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [10, 11], после чрескожных коронарных вмешательств [12].

Группой исследователей в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании МИЛСС (МИЛдронат и Стабильная Стенокардия) изучен эффект воздействия мельдония на толерантность к физической нагрузке [13]. В исследование включено 512 пациентов со стабильной стенокардией. Пациенты были разделены на 4 группы: 3 группы получали стандартную терапию плюс мельдоний, 4-я группа – стандартную терапию плюс плацебо. В группе с дозой мельдония 100 и 300 мг увеличение продолжительности нагрузки составило $2,12 \pm 108,45$ и $11,48 \pm 62,03$ с соответственно, в группе плацебо – $7,10 \pm 81,78$ с. Статистических различий между группами не выявлено. Среди пациентов, получавших мельдоний в дозе 1 000 мг/сут, зарегистрировано статистически значимое увеличение продолжительности физической нагрузки на $35,18 \pm 53,29$ с ($p = 0,002$). Через 3 месяца терапии мельдонием по 500 мг 2 раза в сутки отмечено достоверное увеличение времени до возникновения приступа стенокардии во время велоэргометрии ($с\ 362,15 \pm 119,92$ до $382,49 \pm 142,29$ с) [13].

Клинический пример 1. Мужчина 75 лет, перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии со снижением сатурации кислорода до 92 %. Проводилась терапия в соответствии с принятыми на тот момент методическими рекомендациями с положительным эффектом. Однако после выписки сохранялись выраженная слабость, одышка, появились отеки голеней. По окончании карантина обратился в поликлинику, было проведено обследование. На электрокардиограмме обнаружены очаговые изменения миокарда передне-перегородочной локализации (отсутствует нарастание амплитуды зубца R в отведениях V1-V4). ЭхоКГ: дилатация левого предсердия, гипокинезия

передне-перегородочной области, фракция выброса – 49 %. Пациент был очень удивлен сообщению о перенесенном ранее инфаркте миокарда, хотя припомнил эпизод выраженных загрудинных болей, по поводу которых за медицинской помощью не обращался. Были назначены эналаприл, бисопролол, торасемид и спиронолактон, а также розувастатин 40 мг вечером. Буквально через неделю уменьшились одышка и отеки, но оставалась выраженная слабость. К лечению добавлен мельдоний по 500 мг 2 раза в день на длительное время. Основанием для назначения мельдония в данном случае была не только постинфекционная астеня, но и ишемическая болезнь сердца с постинфарктным кардиосклерозом и диагностированная у пациента ХСН. Через 2 недели после начала терапии мельдонием пациент отметил уменьшение слабости и значительное улучшение самочувствия в целом [14].

Клинический пример 2. Больная 36 лет. В день госпитализации была проведена компьютерная томография органов грудной клетки. В результате были обнаружены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии вирусной этиологии, объем поражения справа 30 %, слева 70 %. Был поставлен диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19. Через 9 дней стандартной терапии пациентка была выписана на амбулаторное лечение, рекомендована терапия пероральными антикоагулянтами, поливитаминами, омега-3 в течение 2 недель. После выписки сохранялись повышенная утомляемость, слабость, чувство нехватки воздуха при незначительной физической нагрузке. К терапии был добавлен мельдоний по 500 мг 2 раза в день в течение одного месяца. В результате вышеуказанные жалобы практически исчезли, пациентка вернулась к работе и отмечала после приема мельдония, по ее словам, «прилив энергии» [14].

В исследовании И. В. Сергиенко и соавт. у больных со стабильной стенокардией к базовой терапии (аспирин, мононитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ) был добавлен мельдоний 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 недель. В данном исследовании проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ^{99m}Tc в дополнение к стандартной оценке антиишемической эффективности терапии в покое и при физической

нагрузке. В результате исследования было показано достоверное снижение количества ангинозных приступов на 26 % ($p < 0,0001$), уменьшение функционального класса стенокардии, улучшение толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии, достоверное улучшение перфузии миокарда при проведении нагрузочной пробы [15].

Установлен выраженный терапевтический нейрорепротективный эффект мельдония при хронической ишемии мозга у пациентов с артериальной гипертонией и атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией – уменьшение головокружений, улучшение памяти, реже отмечались астения, когнитивные нарушения [16–19].

Предложенные клинические примеры удачно сочетаются с механизмом действия мельдония, который улучшает использование кислорода клетками и снижает их потребность в кислороде. Это повышает устойчивость органов и тканей к гипоксии и подтверждает, что мельдоний является эффективным ангиопротектором. Ограничение интенсивности перекисного окисления липидов и увеличение активности эндогенных антиоксидантов может привести к снижению степени окислительного стресса – все перечисленное является проявлением антиоксидантного действия и характерно для мельдония. Кроме того, блокируя окисление СЖК, мельдоний действует как цитопротектор, что проявляется в более эффективном метаболизме клеток, снижении образования свободных радикалов в клеточных мембранах. Интересно отметить ангиопротективный эффект препарата, который достигается за счет стимуляции выработки оксида азота, что улучшает функцию эндотелия и микроциркуляцию, поскольку оксид азота уменьшает

агрегацию тромбоцитов и повышает эластичность эритроцитарных мембран [20].

Мельдоний можно рассматривать и как энергопротектор, так как он усиливает окисление глюкозы, приводя к накоплению АТФ и, следовательно, к увеличению энергетического потенциала клетки, что сопровождается снижением накопления лактата и пирувата. Важно отметить низкую токсичность и высокую терапевтическую безопасность препарата. Широкий спектр заболеваний, на фоне которых мельдоний проявляет свои положительные терапевтические эффекты, позволяет говорить о его нейрорегуляторном и нейроадаптогенном действии и рассматривать его как перспективный препарат для наднормозологической фармакотерапии [20].

В то же время, на фоне явно выраженной эндотелиальной дисфункции, нарушения транспорта жирных кислот и митохондриального синтеза, повреждений и нарушений функции клеточных мембран особый интерес представляют препараты, которые непосредственно компенсируют энергодефицит. К таким веществам относится фосфокреатин (ФК), обладающий также свойствами антиоксиданта. В тканях с высокой потребностью в энергии, например, в миокарде, скелетных мышцах и головном мозге ФК играет важную роль. Хотя первичным источником энергии для сокращения скелетных мышц и миокарда является АТФ, основным переносчиком энергии в поперечнополосатой мышечной ткани является ФК [21, 22]. Макроэргические фосфаты передаются из мест их образования (митохондрии) к местам утилизации через серию метаболических изменений в виде фосфотрансферных реакций, катализируемых креатинкиназой – «фосфокреатинового челнока» (рис. 3).



Рис. 3. Схема креатинкиназного энергетического челнока

Примечание: КрФ – креатинфосфат; Кр – креатин; ЦТК – цикл трикарбоновых кислот; АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; мКК – митохондриальная креатинкиназа; сКК – цитоплазматическая креатинкиназа. Составлено по [23].

Креатинфосфатный механизм включает в себя следующие соединения: креатинфосфат, креатин, креатинкиназа и креатинин. Биологическая функция креатинфосфата и заключается в поддержании постоянной концентрации АТФ за счет обратимой реакции – так называемого перефосфорилирования. Эта реакция катализируется ферментами, а именно –

цитоплазматическими и митохондриальными креатинкиназами. Митохондриальная креатинкиназа обеспечивает перенос остатков фосфорной кислоты с молекулы АТФ, образованной в митохондрии, на находящийся там креатин, в результате чего в митохондрии происходит появление АДФ и креатинфосфата. Впоследствии молекула АДФ ресинтези-

руется в АТФ через цикл трикарбоновых кислот. Полученный креатинфосфат переходит из митохондрии в цитоплазму. Под действием АТФ-фазы происходит отщепление фосфата от молекулы АТФ с высвобождением химической энергии, которая используется для сократительной функции, транспорта ионов, синтеза и расщепления больших и малых молекул и молекулярного транспорта, т. е. для всех клеточных

функций [24, 25]. Поскольку содержание АТФ в миокарде недостаточно для обеспечения его потребностей, кардиомиоциты нуждаются в постоянном ресинтезе АТФ для поддержания насосной функции и жизнеобеспечения клеток, и экзогенный ФК обладает доказанным кардиопротективным эффектом (рис. 4).

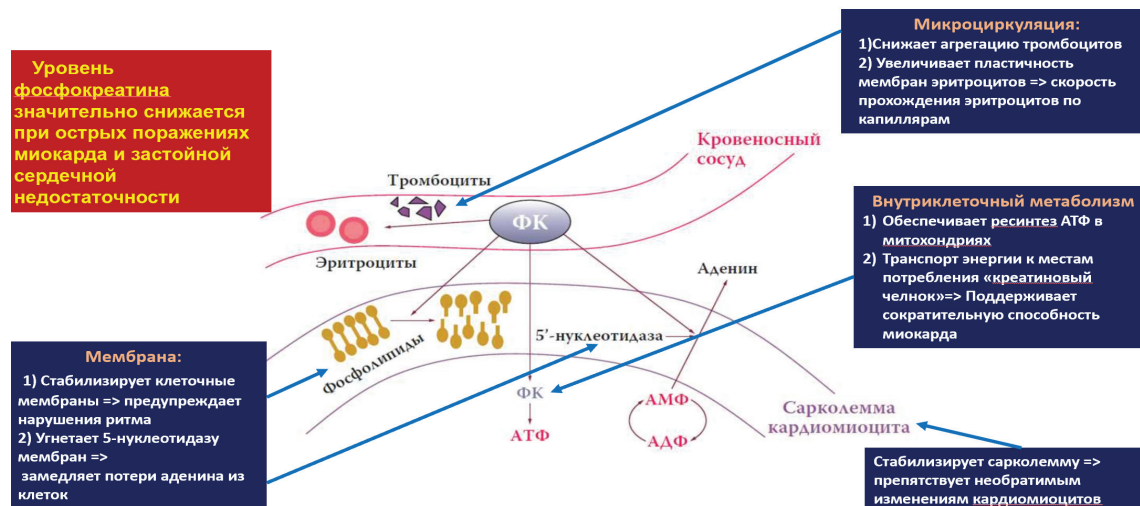


Рис. 4. Механизм кардиопротективного действия фосфокреатина

Примечание: ФК – фосфокреатин; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; АМФ – аденозинмонофосфат. Составлено по [24, 25].

ФК уже длительное время используется для лечения заболеваний сердца, и его эффективность доказана во многочисленных научных исследованиях [26–27]. У больных с острым инфарктом миокарда после введения экзогенного ФК улучшалась сократительная способность миокарда и снижался риск развития фатальных аритмий [28–30]. У больных с ХСН различной этиологии после добавления к традиционной терапии ФК было отмечено увеличение фракции выброса, проходимой дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы [31]. В очередной раз эффективность курса введения экзогенного ФК у больных ХСН, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии, была продемонстрирована в исследовании BYHEART. Помимо увеличения фракции выброса левого желудочка, улучшения результатов теста 6-минутной ходьбы авторы отметили улучшение качества жизни пациентов, снижение концентрации натрийуретического пептида (NT-proBNP), причем достигнутая положительная динамика сохранялась в течение 6 месяцев с момента завершения курса терапии экзогенным ФК [32, 33].

После операций на сердце отмечен более высокий уровень спонтанного восстановления работы сердца после искусственного кровообращения по сравнению с контрольной группой [34, 35].

Представляет интерес обзор G. C. Landoni и соавт. [36], в котором суммированы результаты 41 исследования (из них 32 рандомизированные) по изучению эффективности экзогенного ФК при ИБС, ХСН и кардиохирургических вмешательствах и представлены доказательства его эффективности: введение ФК ассоциировалось с повышением

фракции выброса левого желудочка, более низкой частотой развития серьезных аритмий и требуемой инотропной поддержки, более высоким уровнем спонтанного восстановления работы сердца после искусственного кровообращения, улучшением сердечно-сосудистых исходов в целом.

По мнению большинства авторов, изменение соотношения ФК и АТФ ведет к выраженному энергетическому дефициту, при котором крайне важно восполнение потерь ФК. Установлена корреляция между дефицитом ФК и нарушением функции скелетной мышечной ткани. Ранее проведен ряд исследований, в которых изучалось применение ФК у пациентов с гипотрофией и гипотонией, а также у здоровых лиц с интенсивными физическими нагрузками. Это является важным основанием для использования этих препаратов в лечении и реабилитации пациентов с вирусом SARS-CoV-2. ФК у здоровых людей повышает способность мышц развивать усилие и замедляет развитие мышечной усталости. У пациентов с гипотонией и гипотрофией мускулатуры ФК позволяет эффективнее восстанавливать трофику и функцию мышц. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали влияние ФК на максимальную аэробную силу у здоровых добровольцев [37]. ФК вводили в дозе 200 мг внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10 суток подряд. По сравнению с плацебо ФК существенно повышал способность мышц к ударной нагрузке. При максимальной нагрузке, например, при езде на велосипеде в гору ФК усиливал выносливость спортсменов [38].

С. А. Бондарев и соавт. [39] являются сторонниками включения ФК в реабилитационную программу для перенесших COVID-19 пациентов. Авторы приво-

дят клинический случай пациента, у которого несмотря на реабилитационные мероприятия сохранялись жалобы на выраженную мышечную слабость. В связи с чем было принято решение к лечению добавить метаболическую терапию, которая, согласно имеющимся данным, показала эффективность при реабилитации пациентов с гипоксией, энергетическим дефицитом после инфекционных заболеваний, после длительного оперативного лечения и вынужденной посттравматической гиподинамии. С третьей недели реабилитации пациент получал в качестве метаболической терапии внутривенно капельно 4 г натриевой соли ФК ежедневно в течение 14 суток. При продолжении комплекса немедикаментозной и медикаментозной восстановительной терапии были получены значимые положительные результаты эффективности применения ФК. Они выражались в восстановле-

нии общей переносимости нагрузок и исчезновении усталости при бытовом самообслуживании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение энергетиков – мельдония, особенно когда нет возможности проводить внутривенное введение препарата или экзогенного фосфокреатина в виде его натриевой соли, целесообразно при проведении комплексной терапии и реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, на всех этапах реабилитации для повышения ее эффективности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. В России за неделю выздоровели 16 538 человек. URL: <https://объясняем.рф/stopkoronavirus/> (дата обращения: 15.03.2024).
2. Tenforde M., Kim S., Lindsell C. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. Vol. 69. P. 993–998.
3. Long-term effects of COVID-19 (long COVID). URL: <https://www.nhs.uk/conditions/covid-19/long-term-effects-of-covid-19-long-covid/> (дата обращения: 15.03.2024).
4. Marcora S. M., Staiano W., Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans // *Journal of Applied Physiology*. 2009. Vol. 106, no. 3. P. 857–864. DOI 10.1152/jappphysiol.91324.2008.
5. Huang L., Li X., Gu X. et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: A longitudinal cohort study // *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2022. Vol. 10, no. 9. P. 863–876.
6. Дамброва М., Дайя Д., Лиепиньш Э. и др. Биохимические механизмы действия Милдроната в условиях ишемического стресса // *Врачебное дело*. 2004. № 2. С. 68–74.
7. Liepinsh E., Konrade I., Skapare E. et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and l-carnitine concentrations in healthy volunteers // *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011. Vol. 63, no. 9. P. 1195–1201.
8. Михин В. П., Тюриков П. Ю. Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией // *Медицинский совет*. 2016. № 13. С. 56–60.
9. Михин В. П., Чернятина М. А., Панченко Г. В. и др. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома // *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 11. С. 11–19.
10. 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. Т. 86, № 4. С. 30–35.
11. Нечаева Г. И., Желтикова Е. Н. Эффекты мельдония в раннем постинфарктном периоде // *Кардиология*. 2015. Т. 55, № 8. С. 35–42. DOI 10.18565/cardio.2015.8.35-42.
12. Лямина Н. П., Котельникова Е. В., Карпова Э. С. и др. Кардиопротективные возможности препарата мельдоний при вторичной профилактике после чрескожных коронарных

REFERENCES

1. V Rossii za nedeliu vyzdorovali 16 538 chelovek. URL: <https://объясняем.рф/stopkoronavirus/> (accessed: 15.03.2024). (In Russ.).
2. Tenforde M., Kim S., Lindsell C. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69:993–998.
3. Long-term effects of COVID-19 (long COVID). URL: <https://www.nhs.uk/conditions/covid-19/long-term-effects-of-covid-19-long-covid/> (accessed: 15.03.2024).
4. Marcora S. M., Staiano W., Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2009;106(3):857–864. DOI 10.1152/jappphysiol.91324.2008.
5. Huang L., Li X., Gu X. et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: A longitudinal cohort study. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2022;10(9):863–876.
6. Dambrova M., Daiya D., Liepinsh E. et al. Biochemical mechanisms of Mildronate action during ischemic stress. *Vracheboe delo*. 2004;(2):68–74. (In Russ.).
7. Liepinsh E., Konrade I., Skapare E. et al. Mildronate treatment alters γ -butyrobetaine and l-carnitine concentrations in healthy volunteers. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;63(9):1195–1201.
8. Mikhin V. P., Tyurikov P. Y. Anti-ischemic and antioxidant activity of meldonium in IHD patients with stable angina. *Medical Council*. 2016;(13):56–60. (In Russ.).
9. Mikhin V. P., Chernyatina M. A., Panchenko G. V. et al. Efficiency of meldonium in the complex therapy of acute coronary syndrome. *Kardiologiya*. 2014;54(11):11–19. (In Russ.).
10. Statsenko M. E., Shilina N. N., Turkina S. V. Use of meldonium in the combination treatment of patients with heart failure in the early post-infarction period. *Therapeutic Archive*. 2014;86(4):30–35. (In Russ.).
11. Nechaeva G. I., Zheltikova E. N. Effects of meldonia in early postmyocardial infarction period. *Kardiologiya*. 2015;55(8):35–42. DOI 10.18565/cardio.2015.8.35-42. (In Russ.).
12. Lyamina N. P., Kotelnikova E. V., Karpova E. S. et al. Cardioprotective capabilities of drug meldonium in secondary prevention after percutaneous coronary intervention in patients with documented myocardial ischemia. *Kardiologiya*. 2014;54(7):60–65. (In Russ.).
13. Dzerve V., MILSS I Study Group. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated

вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда // Кардиология. 2014. Т. 54, № 7. С. 60–65.

13. 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. Vol. 47, no. 10. P. 544–551.
14. Барышникова Г. А., Чорбинская С. А., Зими́на Т. А. и др. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом // *Лечащий врач*. Т. 25, № 3. С. 80–86.
15. Сергиенко И. В., Малахов В. В., Наумов В. Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения // *Атмосфера. Кардиология*. 2005. № 2. С. 43–45.
16. Гимоян Л. Г., Силванян Г. Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции // *Русский медицинский журнал*. 2017. Т. 25, № 21. С. 1518–1524.
17. Танашян М. М., Максимова М. Ю., Шабалина А. А., и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мельдония (Милдронат) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 10. С. 14–21. DOI 10.17116/jnevro202012010114.
18. Стаценко М. Е., Недогода С. В., Туркина С. В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможность коррекции астении мельдонием // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013. Т. 9, № 1. С. 25–30.
19. 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. Т. 11, № 5. С. 33–38.
20. Недогода С. В. Мельдоний как наднормологический препарат // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 5. С. 57–61.
21. Mancini D. M., Walter G., Reichek N. et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure // *Circulation*. 1992. Vol. 85, no. 4. P. 1364–1373.
22. Bessman S. P., Geiger P. J. Transport of energy in muscle: The phosphorylcreatine shuttle // *Science*. 1981. Vol. 211, no. 4481. P. 448–452.
23. Bessman S. P., Mohan C. Phosphocreatine, exercise, protein synthesis, and insulin // *Guanidino compounds in biology and medicine*. London: John Libbey and Company; 1992. P. 181–186.
24. Taegtmeyer H., Wilson C. R., Razeghi P. et al. Metabolic energetics and genetics in the heart // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005. Vol. 1047. P. 208–218.
25. Ingwall J. S. Energy metabolism in heart failure and remodeling // *Cardiovascular Research*. 2009. Vol. 81, no. 3. P. 412–419.
26. Wang F., Zheng X. The influences of creatine phosphate sodium on the left ventricular functions and plasma brain natriuretic peptide of heart failure patients // *CPVD*. 2008. Vol. 16, no. 8. P. 29–31.
27. Ferraro S., Codella C., Palumbo F. et al. Hemodynamic effects of creatine phosphate in patients with congestive heart failure: A double-blind comparison trial versus placebo // *Clinical Cardiology*. 1996. Vol. 19, no. 9. P. 699–703.
28. Ruda M. Ya., Samarenko M. B., Afonskaya N. I. et al. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction // *American Heart Journal*. 1988. Vol. 116, no. 2. P. 393–397.
29. Coraggio F., Spina M., Scarpato P. et al. Analysis of phosphocreatine on the evolution ischemic lesion in acute myocardial infarction // *Farmacologia e Terapie*. 1987. Vol. 4. P. 91–93.
30. Kozlov I. A., Yavorovsky A. G. Creatine phosphate as cardioprotector in surgery and intensive cardiology. Analytical review. *Medical Alphabet*. 2018;1(9):18–27. (In Russ.).
31. Xiaoli J., Zhang M., Jianzhu L. et al. Effectiveness of creatine phosphate on elderly diabetic patients combined with heart failure. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*. 2010;2(5):325–328. DOI 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2010.05.002. (In Chinese).
14. Baryshnikova G. A., Chorbinskaya S. A., Zimina T. A. et al. COVID-19: The place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-COVID syndrome. *Lechaschi vrach*. 2022;25(3):80–86. (In Russ.).
15. Sergienko I. V., Malakhov V. V., Naumov V. G. Antianginalnaia i antiishemicheskaja effektivnost Mildronata v kompleksnom lechenii bolnykh IBS so stabilnoi stenokardiei napriazheniia. *Atmosfera. Kardiologia*. 2005;(2):43–45. (In Russ.).
16. Gimoyan L. G., Silvanyan G. G. The use of mildronate in the treatment of cognitive impairments in vascular dementia. *RMJ*. 2017;25(21):1518–1524. (In Russ.).
17. Tanashyan M. M., Maksimova M. Yu., Shabalina A. A. et al. Chronic cerebrovascular diseases and neuroprotection: the clinical efficacy of meldonium (Mildronat). *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(10):14–21. DOI 10.17116/jnevro202012010114. (In Russ.).
18. Statsenko M. E., Nedogoda S. V., Turkina S. V. et al. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: Management potential of meldonium. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(1):25–30. (In Russ.).
19. Nedogoda S. V., Statsenko M. E., Turkina S. V. et al. Mildronate effects on cognitive function in elderly patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(5):33–38. (In Russ.).
20. Nedogoda S. V. Meldonium as a supernormal drug. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):57–61. (In Russ.).
21. Mancini D. M., Walter G., Reichek N. et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation*. 1992;85(4):1364–1373. (In Russ.).
22. Bessman S. P., Geiger P. J. Transport of energy in muscle: The phosphorylcreatine shuttle. *Science*. 1981;211(4481):448–452. (In Russ.).
23. Bessman S. P., Mohan C. Phosphocreatine, exercise, protein synthesis, and insulin. In: *Guanidino compounds in biology and medicine*. London: John Libbey and Company; 1992. p. 181–186.
24. Taegtmeyer H., Wilson C. R., Razeghi P. et al. Metabolic energetics and genetics in the heart. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1047:208–218.
25. Ingwall J. S. Energy metabolism in heart failure and remodeling. *Cardiovascular Research*. 2009;81(3):412–419.
26. Wang F., Zheng X. The influences of creatine phosphate sodium on the left ventricular functions and plasma brain natriuretic peptide of heart failure patients. *CPVD*. 2008;16(8):29–31.
27. Ferraro S., Codella C., Palumbo F. et al. Hemodynamic effects of creatine phosphate in patients with congestive heart failure: A double-blind comparison trial versus placebo. *Clinical Cardiology*. 1996;19(9):699–703.
28. Ruda M. Ya., Samarenko M. B., Afonskaya N. I. et al. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 1988;116(2):393–397.
29. Coraggio F., Spina M., Scarpato P. et al. Analysis of phosphocreatine on the evolution ischemic lesion in acute myocardial infarction. *Farmacologia e Terapie*. 1987;(4):91–93. (In Italian).

30. Козлов И. А., Яворовский А. Г. Экзогенный фосфокреатин как кардиопротектор в хирургии и интенсивной кардиологии. Аналитический обзор // Медицинский алфавит. 2018. Т. 1, № 9. С. 18–27.
31. Xiaoli J., Zhang M., Jianzhu L. et al. Effectiveness of creatine phosphate on elderly diabetic patients combined with heart failure // Chinese Journal of Diabetes Mellitus. 2010. Vol. 2, no. 5. P. 325–328. DOI 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2010.05.002.
32. Терещенко С. Н., Черемисина И. А., Сафиуллина А. А. Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART // Терапевтический архив. 2022. Т. 94, № 4. С. 517–523. DOI 10.26442/00403660.2022.04.201450.
33. Терещенко С. Н., Черемисина И. А., Сафиуллина А. А. Эффективность неотона у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Субанализ исследования BYHEART // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 11. С. 5276.
34. Mastroroberto P., Tommaso L. D., Chello M. et al. Creatine phosphate protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery // Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental. 1992. Vol. 51. P. 37–45.
35. Chambers D. J., Haire K., Morley N. et al. St. Thomas' hospital cardioplegia: Enhanced protection with exogenous creatine phosphate. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996;61(6):67–75.
36. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: A meta-analysis // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2016. Vol. 23, no. 4. P. 637–646.
37. Dal Monte A., Leonardi L. M., Figura F. Effects of the exogenous intake of phosphocreatine on human muscle power // Italian Medical Journal. 1976. Vol. 135. P. 1–11.
38. Tegazzin V., Rossi M., Schiavon M. Investigation of the performance of cyclists treated and not treated with phosphocreatine // Biological Medicine. 1991. Vol. 13. P. 121–135.
39. Бондарев С. А., Терновой К. С., Ачкасов Е. Е. и др. Перспективы применения натриевой соли фосфокреатина в комплексной терапии при реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 6–2. С. 118–125.
32. Tereshchenko S. N., Cheremisina I. A., Safiullina A. A. The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART. *Therapeutic Archive*. 2022;94(4):517–523. DOI 10.26442/00403660.2022.04.201450. (In Russ.).
33. Tereshchenko S. N., Cheremisina I. A., Safiullina A. A. Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Sub-analysis of the BYHEART study. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5276. (In Russ.).
34. Mastroroberto P., Tommaso L. D., Chello M. et al. Creatine phosphate protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery. *Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental*. 1992;51:37–45.
35. Chambers D. J., Haire K., Morley N. et al. St. Thomas' hospital cardioplegia: Enhanced protection with exogenous creatine phosphate. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996;61(6):67–75.
36. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. V. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: A meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2016;23(4):637–646.
37. Dal Monte A., Leonardi L. M., Figura F. Effects of the exogenous intake of phosphocreatine on human muscle power. *Italian Medical Journal*. 1976;135:1–11. (In Italian).
38. Tegazzin V., Rossi M., Schiavon M. Investigation of the performance of cyclists treated and not treated with phosphocreatine. *Biological Medicine*. 1991;13:121–135. (In Italian).
39. Bondarev S. A., Ternovoy K. S., Achkasov E. E. et al. Prospects for the use of phosphocreatine sodium salt in complex therapy in the rehabilitation of patients who have undergone a new coronavirus infection. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(6–2):118–125. (In Russ.).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Т. А. Зими́на – кандидат медицинских наук, доцент.

Г. А. Барышников – доктор медицинских наук, профессор, член Российского кардиологического общества.

Н. А. Кудрявцева – ассистент.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

T. A. Zimina – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

G. A. Baryshnikova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Member of the Russian Society of Cardiology.

N. A. Kudryavtseva – Assistant Professor.