

Новые возможности в терапии астенических симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции

В.Н. Шишкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

А.И. Мартынов², <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>, anatmartynov@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Синдром астении (СА) является актуальной проблемой в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) ввиду высокой частоты встречаемости независимо от тяжести перенесенного заболевания.

Цель проведения субанализа данных многоцентрового контролируемого рандомизированного клинического исследования ТОНУС – оценить эффективность и безопасность терапии СА мельдонием у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В анализ включены 880 пациентов с СА, перенесших COVID-19 в течение последних 6 мес. Эффективность терапии СА оценивалась по шкале MFI-20, таблицам Шульце и шкале общего клинического впечатления (CGI). Все пациенты ранее были рандомизированы в двух параллельных ветвях исследования ТОНУС, включавшего в ТОНУС-1 пациентов без сопутствующей патологии (получавших в основной группе мельдоний 500 мг/сут в течение 14 дней), а в ТОНУС-2 – пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, которым в основной группе мельдоний был назначен в дозе 1000 мг/сут в течение 42 дней. В обеих ветвях исследования препаратами в группах сравнения были поливитаминные комплексы.

Результаты. Для групп ТОНУС-1. В группе пациентов, получавших мельдоний, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$): общий балл по шкале MFI-20 уменьшился и составил 31 (25; 40); D MFI-20 –35 (–46; 23); значение D эффективности работы (ЭР) –5 (–11; –2) секунд; доля пациентов со значительным улучшением (по CGI-I) к концу наблюдения – 92,8%. Для групп ТОНУС-2. В группе пациентов, получавших мельдоний, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$): общий балл по шкале MFI-20 уменьшился и составил 35 (27; 44); D MFI-20 –34 (–46; –21), значение D ЭР –5 (–11; –2), доля пациентов со значительным улучшением (по CGI-I) к концу наблюдения – 90,8%.

Заключение. В группах пациентов, получавших мельдоний, отмечены значимая положительная динамика и регресс СА в сравнении с группами контроля.

Ключевые слова: астения, новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром, мельдоний, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания

Благодарности: Авторы благодарят врачей – участников исследования в регионах России, без которых невозможно было бы проведение исследования: *Брянск:* Н.А. Курилов, И.М. Садовникова, А.А. Лешкова, М.А. Пурыгина, Т.А. Гудкова, К.С. Ефремова, М.В. Меркушева, М.А. Плетнева, Е.В. Пиневиц; *Волгоград:* В.Ю. Соколова, В.Н. Чумаков, С.Н. Мусаева, С.А. Астрелина, Я.В. Давыдова, Я.Ю. Лукичева, О.А. Непокрытова, А.В. Ситникова; *Вологда:* И.Л. Лялина, Т.В. Падерина, И.Н. Бойко, Е.В. Проворова, В.В. Михайловская; *Воронеж:* Н.А. Жучков, Д.В. Полежаев, Г.Н. Смирнова, А.А. Крышка, О.А. Сафарян, О.Л. Ким, О.С. Филатова, Ю.Г. Аичкина, Д.А. Мануковская, Э.Б. Натарова, Я.Ф. Ануфриева, Н.Э. Жидкости; *Екатеринбург:* Е.Г. Мартемьянова, И.Ю. Гребнева, В.Н. Иванова, А.И. Капралов, А.И. Кострома; *Иркутск:* С.В. Крючкова, О.К. Андреева, А.Г. Глазунова, К.Е. Белькова, М.В. Иванова, К.И. Вошинская, З.Ю. Коломеец; *Кемерово:* О.А. Тамиллина; *Краснодар:* Е.М. Гошко, В.С. Несмиянова, Е.Е. Чуйкова, Е.М. Перкова, О.Н. Пивень, К.В. Агренина, У.У. Саркисян; *Красноярск:* Ф.А. Гуреев, И.В. Катанова, Т.А. Майнагашева, Н.Ю. Самохина, К.Б. Абрамов, Е.А. Михалева, Хамыт Кызы Айпери, И.В. Крайсветная; *Курск:* О.О. Братчикова, И.Н. Жукова, Е.С. Шашкова, А.Р. Саакян, Е.С. Зубкова, И.В. Хардикова, А.С. Перепеленко, Е.В. Юнеева; *Липецк:* С.В. Коломыцева, Ю.Е. Копылова, Е.В. Телегей, К.В. Иванова, Ю.А. Кустова, О.Н. Бородин, М.В. Петренко, О.В. Волчанина; *Ленза:* Ю.С. Муравьева, Д.О. Филатов, А.С. Костина, А.М. Ильченко, С.Е. Малаева, Е.А. Шевченко, Т.С. Медведева; *Ростов-на-Дону:* А.А. Моренко, А.Х. Цхьян, Е.Э. Сумишевская, Н.И. Имамудинова, А.А. Васищева, М.К. Мазрухо, Д.М. Гаршина, К.Э. Мелик-Степанова, В.А. Куричева; *Рязань:* Н.Н. Сизова, О.А. Алимова; *Санкт-Петербург:* Е.Н. Новикова, Е.А. Саввина, И.Г. Каинбекова, М.Г. Волкова, Ю.С. Соколова, Е.И. Руссу, А.В. Рыбаков, З.Р. Осинская, В.Н. Джанашия, Ю.Н. Сози, И.А. Мальцев, О.Г. Синченко, В.Н. Челак, М.Н. Рапасова, Р.Ю. Шкинунова, М.А. Светличная, С.В. Рожкова, Д.Л. Пагаева, Н.Т. Харебова, М.Г. Караева, Э.И. Сизова, Е.В. Нечволод, Т.Д. Гаглоева, К.Б. Сабанова, Т.Ю. Гарифуллин, М.А. Тагиева; *Саратов:* Н.В. Новокрещенова, Н.В. Крахмалева, Е.В. Семенова, Н.С. Герасимова, О.А. Мосалева, И.А. Воронова, Е.С. Скоробаева, О.А. Францева, А.В. Моисеева; *Симферополь:* В.В. Малинин,

О.В. Дрозденко, И.Г. Немченко, И.А. Хижазы; *Ставрополь*: Н.С. Серков, Г.К. Больбат, М.А. Колмыкова, В.В. Пензова, И.Г. Наумова, Е.В. Козодерова, М.А. Неборская, В.В. Соболева; *Тверь*: Н.Н. Иванова, Е.А. Угарова, О.С. Бочкарева, А.А. Ниязова, Е.Ю. Чумак; *Тула*: А.А. Атяшев, Т.Ю. Барабанова, Е.В. Круковская; *Уфа*: Л.Р. Шарафутдинова, Э.Г. Васильев; *Ярославль*: Т.В. Лобачева, Е.Н. Акимова, Н.Н. Стусь, Е.В. Левченко, Е.А. Савинова.

Для цитирования: Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Новые возможности в терапии астенических симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2022;16(6): <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New opportunities in the treatment of asthenic symptoms after a new coronavirus infection

Veronika N. Shishkova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>, veronika-1306@mail.ru

Anatoly I. Martynov², <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>, anatmartynov@mail.ru

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. Asthenia is an urgent problem during the pandemic of new coronavirus infection (COVID-19) because of its high frequency regardless of the severity of the disease. The purpose of this subanalysis of data from the multicenter controlled randomized clinical trial TONUS was to evaluate the efficacy and safety of meldonium therapy for asthenia in COVID-19 survivors.

Materials and methods. A total of 880 patients with asthenia who underwent COVID-19 within the last 6 months were included in the analysis. The efficacy of asthenia therapy was assessed by the MFI-20 scale, Schulte tables, and the General Clinical Impression (CGI) scale. All patients were previously randomized in two parallel branches of the TONUS study, including patients without concomitant disease in TONUS-1 (who received meldonium 500 mg/day for 14 days in the main group) and patients with cardiovascular or cerebrovascular disease in TONUS-2, who received meldonium at a dose of 1000 mg/day for 42 days in the main group. In both arms of the study, the drugs in the comparison groups were multivitamin complexes.

Results. For the TONUS-1 groups. In the group of patients receiving meldonium compared with the control group ($p < 0.001$): total MFI-20 score decreased and was 31 (25; 40); MFI-20 -35 (-46; 23); performance value -5 (-11; -2) seconds; proportion of patients with significant improvement (by CGI-I) by the end of follow-up was 92.8%. For TONUS-2 groups. In the group of patients receiving meldonium compared with the control group ($p < 0.001$): total MFI-20 score decreased to 35 (27; 44); MFI-20 -34 (-46; -21), performance value -5 (-11; -2), proportion of patients with significant improvement (by CGI-I) by end of follow-up - 90.8%.

Conclusion. Significant positive dynamics and regression of asthenia were noted in the groups of patients receiving meldonium in comparison with the control groups.

Keywords: asthenia, new coronavirus infection, postvascular syndrome, meldonium, cardiovascular disease, cerebrovascular disease

Acknowledgements: The authors would like to thank the study participant doctors in the Russian regions, without whom the study would not have been possible: *Bryansk*: N.A. Kurilov, I.M. Sadovnikova, A.A. Leshkova, M.A. Purygina, T.A. Gudkova, K.S. Efremova, M.V. Merkusheva, M.A. Pletneva, E.V. Pinevich; *Volgograd*: V.Yu. Sokolova, V.N. Chumakov, S.N. Musayeva, S.A. Astrelina, Ya.V. Davydova, Ya.Yu. Lukicheva, O.A. Nepokrytova, A.V. Sitnikova; *Vologda*: I.L. Lyalina, T.V. Paderina, I.N. Boyko, E.V. Provorova, V.V. Mikhaylovskaya; *Voronezh*: N.A. Zhuchkov, D.V. Polezhayev, G.N. Smirnova, A.A. Kryshka, O.A. Safaryan, O.L. Kim, O.S. Filatova, Yu.G. Aichkina, D.A. Manukovskaya, E.B. Natarova, Ya.F., Anufriyeva N.E. Zhidkosti; *Yekaterinburg*: E.G. Martem'yanova, I.Yu. Grebneva, V.N. Ivanova, A.I. Kapralov, A.I. Kostroma; *Irkutsk*: S.V. Kryuchkova, O.K. Andreyeva, A.G. Glazunova, K.E. Bel'kova, M.V. Ivanova, K.I. Voshchinskaya, Z.Yu. Kolomeyets; *Kemerovo*: O.A. TAMILINA; *Krasnodar*: E.M. Goshko, V.S. Nesmiyanova, E.E. Chuykova, E.M. Perkova, O.N. Piven', K.V. Agrenina, U.U. Sarkisyan; *Krasnoyarsk*: F.A. Gureyev, I.V. Katanova, T.A. Maynagasheva, N.Yu. Samokhina, K.B. Abramov, E.A. Mikhaleva, Khamyt Kyzy Ayperi, I.V. Kraysvetnyaya; *Kursk*: O.O. Bratchikova, I.N. Zhukova, E.S. Shashkova, A.R. Saakyan, E.S. Zubkova, I.V. Khardikova, A.S. Perepelenko, E.V. Yuneyeva; *Lipetsk*: S.V. Kolomytseva, Yu.E. Kopylova, E.V. Telegey, K.V. Ivanova, Yu.A. Kustova, O.N. Borodina; *Moscow*: N.V. Karabinskaya, M.V. Feoktistova, V.V. Pak, K.S. Matyushevskaya, A.V. Nazimov, N.Yu. Shokirova, T.F. Sorochenko, A.V. Pechenkina, M.Y. Mandrykina, N.A. Lagutkina, O.A. Starosvetskaya; *Novorossiysk*: E.I. Bepalov, A.M. Zhuravlev, E.V. Ivanov, M.I. Verigina, A.L. Bukharina, S.N. Kurdyumova, A.V. Shemyakina; *Novosibirsk*: O.V. Tsvetkova, K.I. Safonova, O.V. Burenkova, N.A. Chumakova, O.V. Fokina, N.V. Osokina, N.V. Silant'yeva, O.V. Panfilova, V.V. Lambutskaya, E.V. Antonova, O.A. Zhabotinskaya, O.A. Kolbasenko, E.A. Kuznetsova; *Omsk*: A.G. Mikhaylov, M.Zh. Petrova, M.V. Ushakova, E.P. El'tsova, M.V. Petrenko, O.V. Volchanina; *Penza*: Yu.S. Murav'yeva, D.O. Filatov, A.S. Kostina, A.M. Il'chenko, S.E. Malayeva, E.A. Shevchenko, T.S. Medvedeva; *Rostov-on-Don*: A.A. Morenko, A.Kh. Tskhyayan, E.E. Sumishevskaya, N.I. Imamutdinova, A.A. Vasishcheva, M.K. Mazrukho, D.M. Garshina, K.E. Melik-Stepanova, V.A. Kuricheva; *Ryazan*: N.N. Sizova, O.A. Alimova; *Saint-Petersburg*: E.N. Novikova, E.A. Savvina, I.G. Kainbekova, M.G. Volkova, Yu.S. Sokolova, E.I. Russu, A.V. Rybakov, Z.R. Osinskaya, V.N. Dzhanashiya, Yu.N. Sozi, I.A. Mal'tsev, O.G. Sinchenko, V.N. Chelak, M.N. Rapasova, R.Yu. Shikunova, M.A. Svetlichnaya, S.V. Rozhkova,

D.L. Pagayeva, N.T. Kharebova, M.G. Karayeva, E.I. Sizova, E.V. Nechvolod, T.D. Gagloyeva, K.B. Sabanova, T.Yu. Garifullin, M.A. Tagiyeva; *Saratov*: N.V. Novokreshchenova, N.V. Krakhmaleva, E.V. Semenova, N.S. Gerasimova, O.A. Mosaleva, I.A. Voronova, E.S. Skorobayeva, O.A. Frantseva, A.V. Moiseyeva; *Simferopol*: V.V. Malinin, O.V. Drozdenko, I.G. Nemchenko, I.A. Khizhazi; *Stavropol*: N.S. Serkov, G.K. Bol'bat, M.A. Kolmykova, V.V. Penzova, I.G. Naumova, E.V. Kozoderova, M.A. Neborskaya, V.V. Soboleva; *Tver*: N.N. Ivanova, E.A. Ugarova, O.S. Bochkareva, A.A. Niyazova, E.Yu. Chumak; *Tula*: A.A. Atyashev, T.Yu. Barabanova, E.V. Krukovskaya; *Ufa*: L.R. Sharafutdinova, E.G. Vasil'yev; *Yaroslavl*: T.V. Lobacheva, E.N. Akimova, N.N. Stus', E.V. Levchenko, E.A. Savinova.

For citation: Shishkova V.N., Martynov A.I. New opportunities in the treatment of asthenic symptoms after a new coronavirus infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6): (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2>

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром астении (СА), сопровождающий течение острого периода многих заболеваний и продолжающийся длительное время после выздоровления, в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции стал особенно актуальным ввиду высокой частоты встречаемости жалоб астенического характера даже среди пациентов, переболевших в легкой или бессимптомной форме [1].

Основными клиническими проявлениями СА являются: выраженная слабость, вплоть до невозможности передвигаться, быстрая утомляемость, резкое снижение физической и умственной работоспособности, повышенная раздражимость к внешним стимулам (яркий свет, звук и т. д.), головная и мышечная боль, различные функциональные нарушения работы желудочно-кишечного тракта, дневная сонливость и бессонница ночью [2].

СА является частым спутником и визитной карточкой многих распространенных хронических сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в т. ч. артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, стенокардии, хронической ишемии мозга, перенесенного инсульта и т. д. [3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра заболевания и состояния, основными клиническими проявлениями которых является СА, относят к различным рубрикам: F48.0 Неврастения, F06.6 Органическое астеническое расстройство, G93.3 Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни, Z73.0 Состояние истощения жизненных сил и R53 Недомогание и утомляемость [4]. Таким образом, вероятность встречаемости тех или иных вариантов СА в реальной клинической практике зависит, во-первых, от специальности врача (невролог, кардиолог, терапевт, инфекционист, психиатр и т. д.), а во-вторых, от эпидемиологической обстановки, поскольку, например, пациент с органическим вариантом СА может перенести также и инфекционное заболевание [2, 4]. Само состояние коморбидности может оказывать влияние на выраженность симптомов СА, что, безусловно, влияет на качество жизни пациентов. Именно СА может свидетельствовать о возникновении или прогрессировании ССЗ или ЦВЗ, что дает возможность вовремя назначить терапию и предотвратить более серьезные осложнения [5]. СА после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, обладающим

высокой мультиорганной поражающей способностью, характеризуется выраженной утомляемостью и резким снижением физического, интеллектуального и социального функционирования, что сопровождается ухудшением качества жизни [6–10].

Лекарственные препараты, обычно назначаемые при СА, представляют собой средства с разнообразными механизмами действия: от нейротропиков до адаптогенов и поливитаминных комплексов [11, 12]. Принимая во внимание, что в патогенезе СА одну из ведущих ролей играет энергетический дисбаланс, связанный с развитием ишемии, гипоксии или интоксикации, то и направленность эффективной терапии должна соответствовать направленности нарушений. Таким образом, выбор препарата с разноплановым действием, влияющим как на энергетические процессы в клетках, так и на патогенез возникающих нарушений, можно считать оптимальной терапевтической стратегией. Препаратом, прекрасно подходящим под данное описание, можно считать Милдронат – конкурентный ингибитор γ -бутиробетаингидроксилазы, превращающей эндогенный γ -бутиробетаин в карнитин [13]. Таким образом, уменьшение содержания свободного карнитина в плазме приводит к уменьшению карнитин-зависимого β -окисления жирных кислот, что делает Милдронат универсальным и высокоэффективным регулятором субстратного метаболизма [14]. Вслед за уменьшением концентрации карнитина происходит увеличение синтеза его предшественника – γ -бутиробетаина, обладающего свойствами индуктора оксида азота, – наиболее эффективного из эндогенных антиоксидантов и эндотелиопротекторов. Благодаря этому реализуются такие эффекты Милдроната, как уменьшение вазоспазма и улучшение микроциркуляции, снижение периферического сосудистого сопротивления, снижение агрегации тромбоцитов и увеличение эластичности мембран эритроцитов, что дополнительно оптимизирует доставку клеткам кислорода [15]. В проведенных клинических исследованиях у пациентов с ССЗ терапия Милдронатом способствовала улучшению показателей функции миокарда, увеличению толерантности к физической нагрузке и повышению качества жизни пациентов [16–22]. Помимо кардио- и вазопротективного действия, Милдронат улучшает работу центральной нервной системы, ускоряет период восстановления после пере-

несенного инсульта, увеличивает работоспособность, что представляет собой комплекс эффектов, необходимых для коррекции СА, в т. ч. после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

В практике врачей первичного амбулаторного звена на сегодняшний момент в условиях продолжающейся пандемии SARS-CoV-2 практически не изучена частота встречаемости различных этиопатогенетических вариантов СА, в т. ч. у пациентов с различными вариантами коморбидности [23–25]. Проведенные небольшие исследования у пациентов с СА показали эффективность препарата Милдронат, однако они не охватывали все самые распространенные в реальной клинической практике варианты СА.

Таким образом, было спланировано и проведено открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ТОНУС, **целью** которого явилось изучение динамики проявлений СА у пациентов, обратившихся за консультацией к врачу – терапевту, кардиологу или неврологу в амбулаторные медицинские учреждения первичного звена здравоохранения, которым был установлен один из вариантов СА (F48.0 Неврастения, F06.6 Органическое астеническое расстройство, G93.3 Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни, Z73.0 Состояние истощения жизненных сил, R53 Недомогание и утомляемость) на фоне курсового применения препарата Милдронат, назначенного согласно зарегистрированным показаниям в действующей инструкции.

Исследование проводилось с февраля по июнь 2021 г., в исследовании приняло участие более 190 врачей амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений в 26 городах Российской Федерации. Исходно в исследовании были обследованы 5179 пациентов с симптомами СА, из которых у 4076 был установлен один из вариантов СА, при этом было получено следующее распределение: с кодом F06.6 – 933 пациента, F48.0 – 298, G93.3 – 1053, R53 – 1243, Z73.0 – 549. Следует отметить, что набор пациентов происходил на приеме как у врачей-специалистов (кардиологов и неврологов), так и у врачей-терапевтов, следствием чего явилось полученное разнообразие как в коморбидной патологии, так и в вариантах СА. Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие. Всем включенным пациентам, помимо стандартного клинического осмотра, было выполнено обследование для выявления СА, включавшее оценку по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A), по шкале астении (MFI-20), тесту «таблицы Шульце» (W. Schulte table), шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – CGI), а также для исключения клинически значимых тревоги и депрессии пациентам проводили тестирование по госпитальной шкале HADS. Далее пациенты были рандомизированы в две группы, где в первой к терапии был добавлен препарат Милдронат в капсулах, согласно официальным показаниям (либо по 500 мг 2 раза в день пациентам с коморбидными ССЗ или ЦВЗ в ветви ТОНУС-2, либо 250 мг 2 раза в день пациентам без сопутствующей соматической патологии в ветви ТОНУС-1), а во второй группе пациентам были назначены поливита-

минные комплексные препараты. Длительность наблюдения в группах составила: 42 дня для пациентов с коморбидными ССЗ или ЦВЗ (ТОНУС-2); 14 дней для пациентов без сопутствующей соматической патологии (ТОНУС-1). Для всех пациентов были проведены 3 визита: 1-й визит – включение в исследование, 2-й – на 14-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ (ТОНУС-2) и на 7-й день пациентам без сопутствующей соматической патологии и 3-й – на 42-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ и на 14-й день пациентам без сопутствующей соматической патологии. Все исследования по оценке выраженности СА, проведенные на 1-м визите, повторяли на 2-м и 3-м визитах. Подробное описание групп и всех результатов исследователи планируют после окончания обработки всех полученных данных. Настоящая статья посвящена проведенному субанализу эффективности терапии препаратом Милдронат у пациентов с СА, перенесших в течение последних 6 мес. новую коронавирусную инфекцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий субанализ из 4076 включенных в исследование ТОНУС пациентов было отобрано 880 пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения по месту жительства за консультацией к врачу – терапевту, кардиологу или неврологу с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, нарушение памяти, концентрации внимания и невозможность сосредоточиться, снижение работоспособности, которым был установлен диагноз G93.3. Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет включительно;
- перенесшие в течение последних 6 мес. новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную результатом теста ПЦР (полимеразной цепной реакции), выпиской из стационара или записью в амбулаторной карте;
- показавшие по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A) более 5 баллов;
- подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- наличие симптомов депрессии на момент обращения (более 7 баллов по шкале HADS);
- наличие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости;
- установленные иные психиатрические заболевания;
- терминальные стадии поражения почек и печени;
- ранее установленная гиперчувствительность к меллонию;
- беременность, период кормления ребенка грудью;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- участие пациента в других клинических исследованиях в тот же момент времени;

■ какое-либо состояние, препятствующее применению Милдроната® в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата.

Исходно всем участникам исследования проводили клиническое обследование: анализ жалоб и анамнеза, в т. ч. семейного, оценку общего состояния, наличие вредных привычек, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, антропометрических параметров (рост, масса тела), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Пациенты, включенные в исследование с ССЗ или ЦВЗ, получали базовую терапию, включавшую как вторичную профилактику, так и коррекцию всех имеющих сопутствующих заболеваний, согласно стандартам медицинской помощи (антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную, антикоагулянтную, гипогликемическую и т. д.). Наличие симптомов депрессии на момент обращения определяли по шкале HADS. Перед проведением рандомизации пациентам было выполнено нейропсихологическое обследование с целью оценки тяжести проявлений СА, включавшее следующие методики.

1. Выраженность симптомов астении оценивалась:

- по шкале самооценки астении (MFI-20);
- визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A).

2. Тест «таблицы Шульте» (W. Schulte table) – исследование характеристик работоспособности и внимания. Рассчитывались следующие показатели: эффективность работы, степень вработываемости и психическая устойчивость.

3. Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI). Отражает оценку тяжести состояния и степень терапевтического эффекта изучаемого препарата.

Поскольку все отобранные для субанализа пациенты были исходно рандомизированы в двух параллельных ветвях исследования ТОНУС, включавшего в одной ветви (ТОНУС-2) пациентов с сопутствующими ССЗ или ЦВЗ (которым в случае рандомизации в группу Милдроната он был назначен в суточной дозе 1000 мг, и длительность терапии составила 42 дня), а в другой ветви (ТОНУС-1) – пациентов без сопутствующих ССЗ или ЦВЗ (которые в случае рандомизации в группу добавления препарата Милдронат получали его в суточной дозе 500 мг, и длительность терапии составила 14 дней). В обеих ветвях исследования препаратами, которые были добавлены в группы сравнения, являлись поливитаминные комплексы. Таким образом, в настоящем анализе представлены результаты сравнения эффективности терапии препаратом Милдронат в двух группах пациентов (с сопутствующими ССЗ или ЦВЗ и без таковых), перенесших новую коронавирусную инфекцию в течение предшествующих 6 мес. перед включением в настоящее исследование.

Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics 20. Переменные представляли в виде Me (Q25; Q75) (Me – медиана (Median), Q25 – 25-й процентиль, Q75 – 75-й процентиль), доли и частоты в виде Me (CI 95%) (Me – медиана, CI 95% – 95%-й доверительный интервал). Для оценки достоверности различий использовались критерий Манна – Уитни (для несвязанных групп), критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность, точный критерий Фишера. При оценке CI 95% для долей и частот использовали метод Уилсона. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-антропометрические характеристики и исходные данные тестирования на выявление СА для всех участников исследования, выделенных из ветвей ТОНУС-1 и ТОНУС-2, показаны в *табл. 1* и *2*. Как видно из представленных данных, группы сравнения были сопоставимы по всем исходным характеристикам для ветви исследования ТОНУС-2. Между группами пациентов, отобранных из ветви исследования ТОНУС-1, отмечались небольшие отличия в возрасте, однако это колебание оставалось в рамках среднего возраста, в распределении по полу (соотношение мужчин и женщин составило 1 : 2 и 1 : 1 в основной и контрольной группах соответственно) и в значениях ИМТ, различия в которых находились в пределах избыточной массы тела. Также необходимо отметить, что все пациенты, включенные в ТОНУС-2, имели хронические ССЗ (ишемическая болезнь сердца – 181, хроническая сердечная недостаточность – 91, артериальная гипертензия – 235 пациентов) или хронические ЦВЗ (перенесенный инсульт, дисциркуляторную энцефалопатию или хроническую ишемию мозга – 237 пациентов), в то время как все пациенты из ветви ТОНУС-1 не имели этих заболеваний.

Данные, представленные в *табл. 1* и *2*, позволяют проводить дальнейшее изучение динамических характеристик основных проявлений СА в группах пациентов, получавших Милдронат, и в группах сравнения обеих ветвей исследования ТОНУС ввиду отсутствия значимых различий до начала терапии (оценка по методикам VAS-A, CGI-s, HADS). Таким образом, в каждой ветви исследования ТОНУС группы оказались сопоставимы по распределению астенических проявлений в соответствии с данными предварительного обследования.

Результаты оценки выраженности симптомов СА в динамике по шкале астении (MFI-20) и тесту «таблицы Шульте» в группах ветви ТОНУС-1 представлены в *табл. 3*. Из полученных данных видно, что за время наблюдения у пациентов обеих групп улучшились параметры самочувствия и эффективности работы. Исследование характеристик внимания и работоспособности по диагностическому тесту «таблицы Шульте» продемонстрировало улучшение показателей времени выполнения теста пациентами, получавшими Милдронат в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней. Эффективность

● **Таблица 1.** Клинико-демографические данные групп ветви ТОНУС-1

● **Table 1.** Clinical and demographic data of TONUS-1 branch groups

Параметры	Милдронат 500 мг/сут (n = 361)	Контроль (n = 43)	p
Возраст, лет	44 (35; 55)	36 (28; 48)	0,0031
Вес, кг	75 (68; 85)	75 (64; 83)	0,2331
Рост, см	170 (165; 176)	173 (166; 178)	0,1461
ИМТ, кг/м ²	25,9 (23,3; 28,7)	24,4 (21,9; 27,3)	0,0221
Пол: • мужской; • женский	140 (38,8%) 221 (61,2%)	24 (55,8%) 19 (44,2%)	0,0322
Образование: • без образования; • среднее; • высшее	5 (1,4%) 149 (41,3%) 207 (57,3%)	1 (2,3%) 21 (48,8%) 21 (48,8%)	0,3433
Занятость: • не работает; • учащийся; • работает; • пенсионер	28 (7,8%) 18 (5,0%) 276 (76,5%) 39 (10,8%)	2 (4,7%) 1 (2,3%) 37 (86,0%) 3 (7,0%)	0,7363
Другие вирусные заболевания: • нет; • да	350 (97,0%) 11 (3,0%)	43 (100,0%) 0 (0,0%)	0,6163
Инфекционные невирусные заболевания: • нет • да	361 (100,0%) 0 (0,0%)	43 (100,0%) 0 (0,0%)	1,0003
Визуально-аналоговая шкала астении (VAS-A), баллы	30 (22; 38)	28 (19; 34)	0,0651
Шкала HADS (шкала депрессии), баллы	6 (4; 7)	7 (4; 7)	0,4111
Шкала HADS (шкала тревоги), баллы	6 (3; 7)	6 (3; 7)	0,5801
Шкала общего клинического впечатления CGI-s: • здоров; • пограничное расстройство; • легкое расстройство; • умеренно-выраженное расстройство; • выраженное расстройство; • тяжелое расстройство; • очень тяжелое	0 (0,0%) 54 (15,0%) 129 (35,7%) 131 (36,3%) 39 (10,8%) 8 (2,2%) 0 (0,0%)	0 (0,0%) 7 (16,3%) 17 (39,5%) 16 (37,2%) 3 (7,0%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0,9223

¹ Критерий Манна – Уитни.

² Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность.

³ Точный критерий Фишера.

выполнения работы (ЭР) в данной группе достоверно увеличилась и к концу наблюдения составила 41 (30,1; 50,6) сек, приблизившись у большинства пациентов к нормальным значениям. При сравнении динамических характеристик улучшения в двух группах было установлено, что скорость выполнения теста «таблицы Шульте» в группе пациентов, получавших Милдронат, достоверно возросла более чем в 2 раза в сравнении

● **Таблица 2.** Клинико-демографические данные групп ветви ТОНУС-2

● **Table 2.** Clinical and demographic data of TONUS-2 branch groups

Параметры	Милдронат 1000 мг/сут (n = 414)	Контроль (n = 62)	p
Возраст, лет	53 (45; 62)	56 (44; 64)	0,4871
Вес, кг	78 (68; 87)	77 (67; 82)	0,3191
Рост, см	169 (164; 175)	169 (165; 174)	0,8471
ИМТ, кг/м ²	27,0 (24,3; 29,8)	26,9 (23,5; 29,1)	0,3501
Пол: • мужской; • женский	149 (36,0%) 265 (64,0%)	26 (41,9%) 36 (58,1%)	0,3662
Образование: • без образования; • среднее; • высшее	7 (1,7%) 194 (46,9%) 213 (51,4%)	1 (1,6%) 27 (43,6%) 34 (54,8%)	0,8743
Занятость: • не работает; • учащийся; • работает; • пенсионер	32 (7,7%) 5 (1,2%) 280 (67,6%) 97 (23,4%)	5 (8,1%) 1 (1,6%) 40 (64,5%) 16 (25,8%)	0,8723
Другие вирусные заболевания: • нет; • да	413 (99,8%) 1 (0,2%)	62 (100,0%) 0 (0,0%)	1,0003
Инфекционные невирусные заболевания: • нет • да	413 (99,8%) 1 (0,2%)	62 (100,0%) 0 (0,0%)	1,0003
Визуально-аналоговая шкала астении (VAS-A), баллы	31 (23; 39)	29 (18; 38)	0,1531
Шкала HADS (шкала депрессии), баллы	6 (4; 7)	6 (4; 7)	0,2501
Шкала HADS (шкала тревоги), баллы	5 (3; 7)	5 (3; 7)	0,6351
Шкала общего клинического впечатления CGI-s: • здоров; • пограничное расстройство; • легкое расстройство; • умеренно-выраженное расстройство; • выраженное расстройство; • тяжелое расстройство; • очень тяжелое	1 (0,2%) 24 (5,8%) 148 (35,7%) 157 (37,9%) 77 (18,6%) 7 (1,7%) 0 (0,0%)	0 (0,0%) 8 (12,9%) 23 (37,1%) 23 (35,5%) 9 (14,5%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0,3953

¹ Критерий Манна – Уитни.

² Критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность.

³ Точный критерий Фишера.

с группой контроля. Также было отмечено улучшение значений показателя устойчивости работоспособности и вработываемости в группе терапии Милдронатом, однако они не достигли статистической достоверности к концу наблюдения.

Данные, представленные в *табл. 3*, также наглядно демонстрируют, что значение медианы суммарного балла по шкале оценки астении MFI-20 и динамика его измене-

● **Таблица 3.** Динамическая оценка астенических проявлений в группах ТОНУС-1

● **Table 3.** Dynamic assessment of asthenic manifestations in TONUS-1 groups

Параметры	День	Милдронат 500 мг/сут (n = 361)	Контроль (n = 43)	p*
Шкала самооценки астении MFI-20, баллы	0	69 (60; 76)	64 (54; 71)	0,056
	7	47 (40; 58)	59 (46; 67)	< 0,001
	14	31 (25; 40)	53 (36; 62)	< 0,001
Тест «таблицы Шульте» ЭР, сек	0	46,2 (37,0; 57,0)	46,6 (37,9; 54,6)	0,587
	14	41,0 (30,1; 50,6)	43,0 (31,1; 50,4)	0,815
Тест «таблицы Шульте» ВР, сек	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,869
	14	1,0 (1,0; 1,1)	0,9 (1,0; 1,1)	0,130
Тест «таблицы Шульте» ПУ, сек	0	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	0,551
	14	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	0,761
Δ MFI-20, баллы	7-0	-17 (-27; -10)	-6 (-9; -1)	< 0,001
	14-7	-15 (-22; -7)	-5 (-11; -1)	< 0,001
	14-0	-35 (-46; -23)	-11 (-20; -4)	< 0,001
Δ Тест «таблицы Шульте» ЭР, сек	14-0	-5 (-11; -2)	-2 (-5; 0)	< 0,001
Δ Тест «таблицы Шульте» ВР, сек	14-0	0,0 (-0,1; 0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,518
Δ Тест «таблицы Шульте» ПУ, сек	14-0	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,1)	0,453

* Критерий Манна – Уитни.

ния по результатам двух последовательных визитов в группе пациентов, получавших препарат Милдронат в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней, достоверно превышают полученные значения в группе сравнения ($p < 0,001$). Следует сказать, что к окончанию наблюдения в обеих группах было отмечено улучшение состояния по сравнению с 1-м визитом. Однако редукция астенических расстройств в группе пациентов, получавших Милдронат, и в контрольной группе шла разными темпами. Значение медианы суммы баллов по шкале оценки астении MFI-20 в основной группе в ходе 14-дневной терапии статистически значимо снизилось по сравнению с 1-м визитом, начиная уже с 7-го дня терапии (2-й визит, $p < 0,001$). В группе контроля достоверное снижение баллов наблюдалось только через 14 дней терапии (3-й визит). Статистически значимые различия по суммарному показателю шкалы оценки астении MFI-20 между основной

● **Таблица 4.** Результаты динамической оценки по шкале CGI-I в группах ТОНУС-1

● **Table 4.** Dynamic assessment results for the CGI-I scale in TONUS-1 groups

День	Шкала CGI-I	Милдронат 500 мг/сут (n = 361), % (CI 95%*)	Контроль (n = 43), % (CI 95%*)	p**
7	выраженное улучшение	35 9,7 (7,1; 13,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	< 0,001
	значительное улучшение	174 48,2 (43,1; 53,4)%	4 9,3 (3,7; 21,6)%	
	незначительное улучшение	137 38,0 (33,1; 43,1)%	24 55,8 (41,1; 69,6)%	
	изменений нет	12 3,3 (1,9; 5,7)%	14 32,6 (47,5; 20,5)%	
	незначительное ухудшение	3 0,8 (0,3; 2,4)%	1 2,3 (0,4; 12,1)%	
	значительное ухудшение	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	выраженное ухудшение	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
14	выраженное улучшение	188 52,1 (46,9; 57,2)%	4 9,3 (3,7; 21,6)%	< 0,001
	значительное улучшение	147 40,7 (35,8; 45,9)%	7 16,3 (8,1; 30,0)%	
	незначительное улучшение	24 6,6 (4,5; 9,7)%	26 60,5 (45,6; 73,6)%	
	изменений нет	2 0,6 (0,2; 2,0)%	2 14,0 (1,3; 15,5)%	
	незначительное ухудшение	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	значительное ухудшение	0 0,0 (0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	выраженное ухудшение	0 0,0 (0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	

* CI 95% для частот и долей по методу Уилсона.

** Точный критерий Фишера.

и контрольной группами отмечались с 7-го дня терапии (2-й визит) и сохранялись до конца терапии.

Анализ динамики показателей по субшкале CGI-I (*табл. 4*) в ветви исследования ТОНУС-1 выявил значимый прирост доли пациентов в группе получавших Милдронат в дозе 500 мг в сутки со значительным и выраженным улучшением, которое отмечалось уже к 7-му дню терапии (2-й визит), по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Через 14 дней терапии (3-й визит) доля пациентов, изменение состояния которых квалифицировалось по CGI-I как значительное и выраженное улучшение, составила 92,8% в группе пациентов, получавших Милдронат, и только 25,6% в контрольной группе ($p < 0,001$).

Оценка индекса эффективности терапии по субшкале CGI-I для групп ветви исследования ТОНУС-1 представлена в *табл. 5*. Отмечается статистически достоверное увеличение доли пациентов, у которых индекс эффектив-

● **Таблица 5.** Результаты динамики значений индекса эффективности терапии (CGI-e) в группах ТОНУС-1
 ● **Table 5.** Results of the Dynamics of Therapy Effectiveness Index (CGI-e) in the TONUS-1 groups

День	Лечебный эффект	Милдронат 500 мг/сут (n = 361), % (CI 95%*)				Контроль (n = 43), % (CI 95%*)				p**
		Побочные эффекты				Побочные эффекты				
		нет	не мешают существенно	мешают существенно	перевешивают терапевтический эффект	нет	не мешают существенно	мешают существенно	перевешивают терапевтический эффект	
7	Значительное улучшение	123 34,1 (29,4; 39,1)%	6 1,7 (0,8; 3,6)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	11 25,6 (1,6; 12,5)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	1 2,3 (0,3; 8,1)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	< 0,01
	Умеренный	152 42,1 (37,1; 47,3)%	8 2,2 (1,1; 4,3)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	5 11,6 (9,6; 27,4)%	1 2,3 (0,3; 8,1)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	
	Минимальное	62 17,2 (13,6; 21,4)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	13 30,2 (24,5; 46,9)%	1 2,3 (0,3; 8,1)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	
	Без изменений или хуже	10 2,8 (1,5; 5,0)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	10 23,3 (24,5; 46,9)%	1 2,3 (0,3; 8,1)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	
14	Значительное улучшение	277 76,7 (72,1; 80,8)%	3 0,8 (0,3; 2,4)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	13 30,2 (18,6; 45,1)%	3 7,0 (2,4; 18,6)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	< 0,01
	Умеренный	63 17,5 (13,8; 21,7)%	1 0,3 (0,1; 1,6)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	7 16,3 (8,1; 30,0)%	1 2,3 (0,4; 12,1)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	Минимальное	12 3,3 (1,9; 5,7)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	15 34,9 (22,4; 49,8)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	
	Без изменений или хуже	5 1,4 (0,6; 3,2)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	4 9,3 (3,7; 21,6)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 8,2)%	

* CI 95% для частот и долей по методу Уилсона.

** Приближенное значение точного критерия Фишера.

ности лечебного воздействия оценивался как «значимое улучшение и отсутствие побочных эффектов» из группы получавших Милдронат уже к 7-му дню терапии, в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$). К окончанию наблюдения значимое преимущество по количеству пациентов с максимальным индексом эффективности сохранялось в группе пациентов, получавших Милдронат в суточной дозе 500 мг с длительностью терапии в 14 дней.

Динамическая оценка астенических проявлений по шкале астении MFI-20 и тесту «таблицы Шульте» в группах ветви ТОНУС-2 представлена в *табл. 6*.

Согласно полученным данным, за все время наблюдения у пациентов обеих групп отмечаются улучшение состояния и редукция астенической симптоматики. Однако изменение значения суммарного балла по шкале оценки астении MFI-20 на протяжении трех визитов более выражено в группе пациентов, получавших препарат Милдронат в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 42 дней. Достоверные различия между группами появились через 14 дней от начала терапии (2-й визит) и сохранялись все время наблюдения ($p < 0,001$). Следует отме-

тить и различия в скорости развития положительного терапевтического эффекта в отношении СА между группами. Так, в группе пациентов, получавших Милдронат, значение разницы медиан суммы баллов по шкале оценки астении MFI-20 статистически значимо было больше в сравнении с группой контроля уже ко 2-му визиту ($p < 0,001$). Достоверные различия по итоговому значению изменения медианы суммарного показателя баллов по шкале MFI-20 между основной и контрольной группами к концу терапии продемонстрировали двукратное превосходство в клинической эффективности в отношении редукции астенической симптоматики для группы пациентов, получавших Милдронат.

Изучение параметров работоспособности, внимания и концентрации с применением теста «таблицы Шульте» (см. *табл. 6*) продемонстрировало улучшение в эффективности выполнения работы (ЭР) в обеих группах, однако эти показатели не достигли нормативных значений и достоверных различий между группами. При этом, сравнивая динамический прирост в значениях ЭР, мы видим, что данный показатель достоверно выше

● **Таблица 6.** Динамическая оценка астенических проявлений в группах ТОНУС-2

● **Table 6.** Dynamic assessment of asthenic manifestations in the TONUS-2 groups

Параметры	День	Милдронат 1000 мг/сут (n = 414)	Контроль (n = 62)	p*
Шкала самооценки астении MFI-20, баллы	0	70 (62; 78)	68 (58; 78)	0,184
	14	53 (45; 60)	61 (52; 72)	< 0,001
	42	35 (27; 44)	47 (40; 56)	< 0,001
Тест «таблицы Шульте» ЭР, сек	0	55,0 (44,6; 67,1)	52,0 (40,4; 68,3)	0,750
	42	49,4 (39,3; 59,0)	48,0 (38,0; 64,7)	0,668
Тест «таблицы Шульте» ВР, сек	0	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,491
	42	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,0)	0,138
Тест «таблицы Шульте» ПУ, сек	0	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,725
	42	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,111
Δ MFI-20, баллы	14-0	-15 (-26; -6)	-4 (-14; 1)	< 0,001
	42-14	-17 (-25; -9)	-10 (-18; -4)	0,055
	42-0	-34 (-46; -21)	-13 (-33; -7)	< 0,001
Δ Тест «таблицы Шульте» ЭР, сек	42-0	-5 (-10; -3)	-2 (-6; 0)	0,002
Δ Тест «таблицы Шульте» ВР, сек	42-0	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (-0,1; 0,0)	0,028
Δ Тест «таблицы Шульте» ПУ, сек	42-0	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,209

* Критерий Манна – Уитни.

почти в два раза в группе пациентов, получавших Милдронат, в сравнении с группой контроля и составляет -5 (-10; -3), что может говорить о необходимости более длительной терапии для данной категории пациентов, имеющих хронические ССЗ или ЦВЗ.

Оценка общего улучшения состояния пациентов обеих групп в ветви исследования ТОНУС-2 представлена в *табл. 7*. Как видно из полученных результатов по субшкале CGI-I, достоверное увеличение доли пациентов со значительным и выраженным улучшением отмечалось в группе получавших Милдронат в дозе 1000 мг в сутки, которое было зафиксировано с 14-го дня терапии (2-й визит) ($p < 0,001$). Через 42 дня наблюдения (3-й визит) доля пациентов, в состоянии которых было выявлено значительное и выраженное улучшение, в группе пациентов, получавших Милдронат, составила 90,8%, а в группе контроля – 37,1% ($p < 0,001$). При этом необхо-

● **Таблица 7.** Результаты динамической оценки по шкале CGI-I в группах ТОНУС-2

● **Table 7.** Results of the dynamic CGI-I assessment in TONUS-2 groups

День	Шкала CGI-i	Милдронат 1000 мг/сут (n = 414), % (CI 95%*)	Контроль (n = 62), % (CI 95%*)	p**
14	выраженное улучшение	12 2,9 (1,7; 5,0)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	< 0,001
	значительное улучшение	175 42,3 (37,6; 47,1)%	11 17,7 (10,2; 29,0)%	
	незначительное улучшение	195 47,1 (42,3; 51,9)%	22 35,5 (24,7; 47,9)%	
	изменений нет	28 6,8 (4,7; 9,6)%	23 37,1 (26,1; 49,5)%	
	незначительное ухудшение	2 0,5 (0,1; 1,7)%	5 8,1 (3,5; 17,5)%	
	значительное ухудшение	2 0,5 (0,1; 1,7)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	
	выраженное ухудшение	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
42	выраженное улучшение	178 43,0 (38,3; 47,8)%	7 11,3 (5,6; 21,5)%	< 0,001
	значительное улучшение	198 47,8 (43,1; 52,6)%	16 25,8 (16,5; 37,9)%	
	незначительное улучшение	34 8,2 (5,9; 11,3)%	30 48,4 (36,4; 60,6)%	
	изменений нет	3 0,7 (0,3; 2,1)%	5 8,1 (3,5; 17,5)%	
	незначительное ухудшение	1 0,2 (0,1; 1,4)%	4 6,5 (2,5; 15,4)%	
	значительное ухудшение	0 0,0 (0; 0,9)%	0,0 (0,0; 5,8)%	
	выраженное ухудшение	0 0,0 (0; 0,9)%	0,0 (0,0; 5,8)%	

* CI 95% для частот и долей по методу Уилсона.

** Точный критерий Фишера.

димо отметить, что в группе контроля к окончанию наблюдения было 8,1% пациентов, у которых не было никакого улучшения, а почти половина группы – 48,4% – завершила терапию с результатом «незначительное улучшение».

Врачебная оценка эффективности проводимого лечения по субшкале CGI-e для групп ветви исследования ТОНУС-2 представлена в *табл. 8*. В группе пациентов, получавших Милдронат, доля пациентов с индексом эффективности терапии, обозначенном как «значительное улучшение и отсутствие побочных эффектов» к 14-му дню терапии достоверно превышала такую долю в группе контроля ($p < 0,01$). На момент окончания исследования у большинства пациентов (65,7%) из группы получавших Милдронат в суточной дозе 1000 мг был максимальный индекс эффективности, в сравнении с группой контроля (21,%) эти изменения носили достоверный характер.

● **Таблица 8.** Результаты динамики значений индекса эффективности терапии (CGI-e) в группах ТОНУС-2
 ● **Table 8.** Results of the dynamics of the therapy effectiveness index (CGI-e) in the TONUS-2 groups

День	Лечебный эффект	Милдронат 1000 мг/сут (n = 414), % (CI 95%*)				Контроль (n = 62), % (CI 95%*)				p**
		Побочные эффекты				Побочные эффекты				
		нет	не мешают существенно	мешают существенно	перевешивают терапевтический эффект	нет	не мешают существенно	мешают существенно	перевешивают терапевтический эффект	
14	Значительное улучшение	65 15,7 (12,5; 19,5)%	3 0,7 (0,3; 2,1)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	3 4,8 (1,6; 13,3)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	< 0,01
	Умеренный	181 43,7 (39,0; 48,5)%	6 1,4 (0,7; 3,1)%	0 0,0 (0,0; 1,1)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	11 17,7 (10,2; 29,0)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
	Минимальное	124 30,0 (25,7; 34,5)%	11 2,7 (1,5; 4,7)%	1 0,2 (0,1; 1,4)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	21 33,9 (23,3; 46,3)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,5)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
	Без изменений или хуже	21 5,1 (3,3; 7,6)%	2 0,5 (0,1; 1,7)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	21 33,9 (23,3; 46,3)%	3 4,8 (1,6; 13,3)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
42	Значительное улучшение	272 65,7 (61,0; 70,1)%	11 2,7 (1,5; 4,7)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	13 21,0 (12,7; 32,6)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	< 0,01
	Умеренный	104 25,1 (21,2; 29,5)%	1 0,2 (0,1; 1,4)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	24 38,7 (25,6; 51,2)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
	Минимальное	23 5,6 (3,7; 8,2)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	15 24,2 (15,3; 36,2)%	1 1,6 (0,3; 8,6)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	
	Без изменений или хуже	3 0,7 (0,3; 2,1)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	0 0,0 (0,0; 0,9)%	8 12,9 (6,7; 23,5)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	0 0,0 (0,0; 5,8)%	

* CI 95% для частот и долей по методу Уилсона.

** Приближенное значение точного критерия Фишера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка переносимости терапии препаратом Милдронат в обеих ветвях исследования ТОНУС выявила низкую частоту нежелательных явлений, связанных с его приемом, но не повлекших прекращения терапии (по данным CGI-e). Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было. Обобщая полученные при проведении настоящего анализа данные, следует отметить сопоставимость результатов

с полученными ранее в исследованиях у пациентов с сердечно-сосудистой (ИБС, ХСН, АГ) или цереброваскулярной патологией [16, 19, 21, 22]. Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать применение препарата Милдронат для лечения широкого круга пациентов с СА, в т. ч. после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Поступила / Received 11.02.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2022
 Принята в печать / Accepted 02.03.2022

Список литературы / References

1. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Современная терапия психических расстройств*. 2021;(3):2–23. <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>.
2. Mosolov S.N. Long-term psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2021;(3):2–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2021.31.25.001>.
3. Андрющенко А.В., Смудевич А.Б., Сыркин А.Л., Бескова Д.А., Копылов Ф.Ю., Арипов М.А., Романов Д.В. Терапия астенических расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией препаратом Ладастен (итоги многоцентрового исследования «Эталон»). *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;(1):4–13. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine-01-2011/terapiya_astenicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_s_serdechno_sosudistoy_patologiiy_preparatom_ladasten/.
4. Andryushchenko A.V., Smulevich A.B., Syркин A.L., Beskova D.A., Kopylov F. Yu., Aripov M.A., Romanov D.V. Therapy of asthenic disorders in patients with cardiovascular pathology with the drug Ladasten (results of the multicenter study "Etalon"). *Mental Disorders in General Medicine*. 2011;(1): 4–13. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine/psikhicheskie_rasstroystva_v_obshchey_meditisine-01-2011/terapiya_astenicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_s_serdechno_sosudistoy_patologiiy_preparatom_ladasten/.

- chey_medsitsine-01-2011/terapiya_astenicheskikh_rasstroystv_u_bolnykh_s_serdechno_sosudistoy_patologiyey_preparatom_ladasten/.
- Порошина Е.Г., Немировский В.С., Симаненков В.И. (ред.) *Астения, невралгия, синдром хронической усталости: сходство и различия*. СПб.: АСТ345; 2012.
Poroshina E.G., Nemirovskii V.S., Simanenkov V.I. (ed.). *Asthenia, neurasthenia, chronic fatigue syndrome: similarities and differences*. St Petersburg: AST345; 2012. (In Russ.)
 - Казакотцев Б., Голланд В. (ред.). *Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации)*. М.: Прометей; 2020. 584 с.
Kazakovtsev B., Holland V. (eds.). *Mental and behavioral disorders (F00–F99) (Class V of ICD-10 adapted for use in the Russian Federation)*. Moscow: Prometheus; 2020. 584 p. (In Russ.)
 - Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):113–118. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014821>.
Shishkova V.N. Neuroprotection in hypertensive patients: Minimization of poor prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(8):113–118. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/8/030040-36602014821>.
 - Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 - Шишкова В.Н. Весенний сезон острых респираторных инфекций: что это означает для коморбидного пациента и как к нему подготовиться. *Лечебное дело*. 2019;(4):122–128. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12166>.
Shishkova V.N. Spring Season of Acute Respiratory Infections: What Does It Mean for Comorbid Patient and How to Prepare for It. *Lechebnoe Delo*. 2019;(4):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12166>.
 - Самушия М.А., Крыжановский С.М., Рагимова А.А., Бершвили Т.З., Чорбинская С.А., Иванникова Е.И. Психосоциальные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(4–2):49–54. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104249>.
Samushiya M.A., Kryzhanovskiy S.M., Ragimova A.A., Berishvili T.Z., Chorbinskaya S.A., Ivannikova E.I. COVID-19 effect on mental health and sleep disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4–2):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104249>.
 - Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., Rodríguez-Jiménez J., Palacios-Ceña M., Velasco-Arribas M. et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect*. 2021;83(2):237–279. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.036>.
 - Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.
 - Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Котова О.В., Зуйкова Н.Л., Палин А.В. Астенические расстройства в рамках постковидного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):152–158. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041152>.
Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaya E.V., Kotova O.V., Zuykova N.L., Palin A.V. Asthenic disorders within the framework of post-covid syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):152–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041152>.
 - Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
 - Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A., Zinovjevs K., Kalvinsh I., Liepinsh E. et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009;24(6):1269–1275. <https://doi.org/10.3109/14756360902829527>.
 - Dambrova M., Makrečka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res*. 2016;113(Pt B):771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
 - Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия: фокус на цитопroteкцию. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):73–79. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/cm2016_12_prof/komorbidnost-i-polipragmaziya-fokus-na-tsitoprotektsiyu/.
 - Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):73–79. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2016/cm2016_12_prof/komorbidnost-i-polipragmaziya-fokus-na-tsitoprotektsiyu/.
 - Недошвин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. *Терапевтический архив*. 1999;71(8):10–12.
Nedoshivin A.O., Petrova N.N., Kutuzova A.E., Perepech N.B. Quality of life in patients with chronic heart failure. The effect of treatment with mildronate. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1999;71(8):10–12.
 - Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Поletaева Л.В., Дудченко Г.П. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. *Российский кардиологический журнал*. 2010;2(82):45–51. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1438>.
Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V., Poletaeva L.V., Dudchenko G.P. Effects of mildronate, as a part of combined heart failure therapy, on carbohydrate and lipid metabolism and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(2):45–51. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1438>.
 - Džerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med*. 2010;16(3):1–8. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Mildronate-improves-the-exercise-tolerance-in-with-Dz%93rve-Matisone/e7709fd78ef2e-653f7aad85cd9b7f83244cdfb4e>.
 - Шишкова В., Зотова Л., Малюкова Н. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач*. 2018;(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
Shishkova V., Zotova L., Malyukova N. The possibility of enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia. *Vrach*. 2018;(6):39–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>.
 - Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_2_nevro/novye-vozmozhnosti-otsenki-effektivnosti-vtorichnoy-profilaktiki-ishemicheskogo-insulta-v-terapevtich/.
Shishkova V.N. New opportunities of evaluation of ischemic stroke secondary prophylaxis effectiveness in therapeutic practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):43–47. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2019/cm2019_2_nevro/novye-vozmozhnosti-otsenki-effektivnosti-vtorichnoy-profilaktiki-ishemicheskogo-insulta-v-terapevtich/.
 - Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Поletaева Л.В., Цома В.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):25–30. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>.
Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Poletaeva L.V., Tsoma V.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.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>.
 - Шишкова В.Н., Малюкова Н.Г., Токарева Р.Б., Саютина Е.В., Капустина Л.А., Осыченко М.Е. Оценка эффективности Милдроната у пожилых пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Нервные болезни*. 2020;(2):36–41. <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12178>.
Shishkova V.N., Malyukova N.G., Tokareva R.B., Sayutina E.V., Kapustina L.A., Osychenko M.E. Evaluation of mildronate effectiveness in elderly ischemic stroke patients. *Nervous Diseases*. 2020;(2):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12178>.
 - Simani L., Ramezani M., Darazam I.A., Sagharichi M., Aalipour M.A., Ghorbani F., Pakdaman H. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *J Neuroviral*. 2021;27(1):154–159. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00949-1>.
 - Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE*. 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>.
 - Nakamura Z.M., Nash R.P., Laughon S.L., Rosenstein D.L. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23(5):25. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01237-9>.

Информация об авторах:

Шишкова Вероника Николаевна, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10; veronika-1306@mail.ru

Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; anatmartynov@mail.ru

Information about the authors:

Veronika N. Shishkova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for the Prevention of Cognitive and Psychoemotional Disorders, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russia; veronika-1306@mail.ru

Anatoly I. Martynov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Faculty of Medicine, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; anatmartynov@mail.ru

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Восстанавливает энергетические ресурсы организма



Уменьшает проявления астении



Улучшает переносимость нагрузок



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Инструкция по применению лекарственного препарата МИЛДРОНАТ®
Результаты исследования ТОНУС, В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов, 2022

Grindex

Регистрация
© Grindex, 2022