

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ

У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В данной статье рассматривается проблема высокой смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их осложнениями. Представлен обзор исследований, проведенных в сфере лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других ССЗ. В лечении применяются медикаментозные средства, обладающие цитопротективным эффектом, влияющие на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран. Доказана целесообразность введения мельдония в комплексную терапию больных ХСН.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, цитопротекторы, метаболическое средство, мельдоний, Идринол.

G.N. GOROKHOVSKAYA, MD, Prof., V.L. YOON, A.S. SKOTNIKOV, PhD in medicine, A.I. MARTYNOV, MD, Prof., MAYCHUK, MD, Prof., FGBOU VO Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University of the Ministry of Health of Russia

EFFECTIVENESS OF MELDONIUM IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

This article discusses the relevance of the high mortality of cardiovascular diseases (CVD) and their complications. Provides an overview of research conducted in the field of treatment of chronic heart failure and other cardiovascular diseases. In treatment notes medications that possess cytoprotective effects that affect cellular metabolism, ionic homeostasis, structure and function of membranes. Proved the feasibility of the introduction of Meldonium in the complex therapy of patients with CHF.

Keywords: cardiovascular disease, congestive heart failure, cytoprotectors, metabolic means, meldonium, Idrinol.

Несмотря на существенные изменения принципов лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), ежегодно в мире от ее осложнений умирает около 7,2 млн человек. Основой для изменений терапии ИБС стали результаты ряда рандомизированных клинических исследований, в которых подтверждена способность лекарственных препаратов улучшать прогноз пациентов с ИБС за счет предотвращения развития осложнений в виде инфаркта миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

По результатам Фремингемского исследования частота ХСН удваивается каждое десятилетие, а ее наличие в 4 раза увеличивает риск летальных исходов и составляет от 15 до 50% ежегодно [2]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3–10 раз больше, чем в европейских странах [3]. Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то этот показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн человек.

В настоящее время лечение ИБС базируется на использовании антитромбоцитарных препаратов, статинов, бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), нитратов, антагонистов кальция. Однако применение препаратов гемодинамического и нейрогормонального действия, оптимизирующих соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой, не обеспечивает достаточного удовлетворения в реальной клинической практике. Это может быть связано с тем, что возможности терапии по

этим направлениям ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, а также коморбидностью клинических ситуаций (метаболический синдром, сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия и т. д.) [4].

Наличие у пациента с ХСН коморбидности значительно ухудшает прогноз основного заболевания. Так, по результатам популяционных и клинических исследований, риск смерти у пациентов с ХСН и СД 2-го типа увеличивается в 1,29–3,19 раза [5]. Одним из определяющих факторов прогрессирования и формирования неблагоприятного прогноза является присущая ХСН дисфункция эндотелия [6, 7]. Коморбидность не только отягощает, но и определяет сложность патогенетических путей формирования дисфункции эндотелия у больных с ХСН, что является следствием вовлеченности в процесс как макро-, так и микрососудистого русла [8]. Ключевая роль в патогенезе дисфункции эндотелия у пациентов с ХСН принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу, поэтому при лечении пациентов этой категории представляется перспективным применение препаратов, обладающих цитопротективным эффектом.

Медикаментозные средства, обладающие таким эффектом, должны влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран. К цитопротекторам можно отнести большое число лекарственных препаратов и, прежде всего, средства, влияющие на энергетические процессы в клетке (триметазидин, мельдоний,

АТФ), антиоксиданты и антигипоксантами (токоферол, эмоксипин, витамин С), электрооакцепторы (цитохром С, рибофлавин), заместители холина, стимуляторы нейропептидной активности и др. Однако целенаправленным метаболическим эффектом обладают лишь некоторые из медикаментов для цитопротективной терапии – препараты, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК), так называемые р-FOX- (partial fatty and oxidation inhibitors) ингибиторы. Среди представителей этого нового класса лекарственных средств выделяют препараты первого (карнитин, триметазидин, ранолазин) и второго поколений (этомоксир, мельдоний). Все парциальные ингибиторы окисления СЖК частично ограничивают скорость их окисления, но делают это по-разному: первое поколение р-FOX ингибиторов (триметазидин) тормозит скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий, а второе (мельдоний) – ограничивает транспорт СЖК через мембраны кардиомиоцитов [9].

Свойства мельдония основаны на уменьшении интенсивности перекисного окисления липидов и повышении активности эндогенных антиоксидантов, нивелировании при этом последствий окислительного стресса [10]. Доказано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса. Помимо того, он проявляет и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином. Препарат обладает целым рядом плейотропных эффектов: повышает чувствительность к инсулину, изменяет метаболизм глюкозы и липидов [11].

Ключевая роль в патогенезе дисфункции эндотелия у пациентов с ХСН принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу, поэтому при лечении пациентов этой категории представляется перспективным применение препаратов, обладающих цитопротективным эффектом

Мельдоний снижает расход кислорода в организме в целом, обеспечивает процессы ишемического прекодиционирования за счет снижения скорости трансмембранного транспорта СЖК, ацил-СоА и ацилкарнитина в клетки, уменьшения потребления кислорода, замедления β-окисления ЖК и повышения скорости биосинтеза γ-бутиробетаина; индуцирует биосинтез NO в эндотелии кровеносных сосудов, уменьшая сопротивление периферических кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов, увеличивая эластичность мембран эритроцитов; позволяет минимизировать метаболический ацидоз, развивающийся в результате активации анаэробного гликолиза и накопления молочной кислоты. Именно поэтому ряд российских специалистов считает, что применение препаратов блокирует парциальное окисление СЖК – р-FOX-ингибиторов и непосредственно влияет на метаболизм ишемизированного миокарда, позволяя сократить метаболические нарушения, которые лежат в основе дестабилизации ИБС [12, 13].

Высокая антиишемическая эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II), ИМ, отмечены его положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов, в т. ч. у пожилых пациентов [14–16].

Свойства мельдония основаны на уменьшении интенсивности перекисного окисления липидов и повышении активности эндогенных антиоксидантов, нивелировании при этом последствий окислительного стресса. Доказано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса

М.Н. Михайловой и соавт. проведено наблюдательное исследование, в которое были включены 30 пациентов с ИБС, получавших стандартную терапию (β-блокаторы, иАПФ, ацетилсалициловая кислота, диуретики) [17]. На этом фоне к лечению был добавлен препарат мельдоний в дозе 1000 мг/сут. На фоне комплексного лечения в 59% случаев отмечено улучшение общего самочувствия, в ряде случаев – прекращение ангинозных болей. Среднее количество приступов стенокардии в течение суток к концу 4-й нед. сократилось с 19,5 (0,7 на человека) до 11 (0,4 на человека), что составило 43,5%. Улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику отметили 30% больных. Толерантность к физической нагрузке в начале лечения составляла в среднем 280 м, по окончании терапии – 288 м. Авторами отмечено, что клинический эффект применения препарата мельдония проявлялся на 5–7-е сут лечения и достигал максимума к концу 3-й нед.

И.Г. Гордеевым и соавт. исследовано 149 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) в возрасте от 41 до 75 лет, которым проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или чрескожное коронарное вмешательство [18]. Пациентам 1-й группы (n = 79 человек) к лекарственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде был добавлен мельдоний в дозировке 750 мг/сут в течение 3-х дней, затем по 750 мг/сут 2 р./нед. 2-я группа была контрольной (n = 70 человек), включенные в нее пациенты не получали лекарственных препараты метаболического действия. Включение мельдония в состав традиционной лекарственной терапии приводило после реваскуляризации к снижению индекса нарушения локальной сегментарной сократимости ЛЖ (ИНЛС) на 15%, в то время как в группе сравнения, не получавшей мельдоний, значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5%. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения мельдония ИНЛС сократился на 14%, в группе сравнения – на 2,5%. После выполнения баллонной ангиопластики ИНЛС снизился на 19,5% от исходного, а в группе сравнения – на

12%. Включение в предоперационную подготовку мельдония позволило после ангиопластики увеличить фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 12%, в группе сравнения в первые дни после операции изменений не зарегистрировано.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании МИЛСС изучен эффект воздействия мельдония на толерантность к физической нагрузке [19]. В исследование включено 512 пациентов со стабильной стенокардией. Пациенты были разделены на 4 группы: 3 группы получали стандартную терапию и мельдоний, 4-я группа – стандартную терапию и 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 1000 мг/сут, зарегистрировано статистически значимое увеличение продолжительности физической нагрузки на $35,18 \pm 53,29$ с ($p = 0,002$).

Рядом исследований доказано целесообразное применение мельдония в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической ХСН [20].

Механизм действия определяет многообразие фармакологических эффектов мельдония: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие

М.Е. Стаценко и соавт. было проведено открытое рандомизированное исследование по изучению влияния мельдония (Идринол, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в составе комбинированной терапии на течение восстановительного периода раннего постинфарктного периода (РПИП) у больных с ХСН. В исследование включили 60 пациентов (мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет) на 3–4-й нед. после перенесенного ИМ с наличием симптомов ХСН II–III ФК (ОССН, 2002). После разделения методом простой рандомизации на 2 группы пациентам 1-й (основной) группы ($n = 30$) в дополнение к базисной терапии ИБС (эналаприл, бисопролол, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, спиронолактон, торасемид, симва-статин, при необходимости антагонисты кальция, нитраты) назначали мельдоний в дозе 1000 мг/сут внутривенно. Пациенты 2-й (контрольной) группы ($n = 30$) получали только базисную терапию. Продолжительность исследования составляла от 10 до 14 дней (в среднем $12,4 \pm 0,8$ дня). По окончании исследования выявлено, что мельдоний (Идринол, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в составе комбинированной терапии у больных с ХСН оказывает позитивное влияние на течение восстановительного периода: уменьшает проявления ХСН, что сопровождается увеличением результатов теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), снижением тяжести ФК ХСН и уменьшением содержания в крови больных уровня NT-proBNP; обладает антиишемическим и антиаритмическим эффек-

тами, что улучшает клиническое состояние пациентов в РПИП благодаря достоверному снижению частоты приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме нитратов, уменьшает количество эпизодов аритмии и ишемии; благоприятно влияет на структурно-функциональные параметры сердца (уменьшается число пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ, улучшается диастолическая функция сердца); оказывает нормализующее влияние на основные показатели вариабельности ритма сердца (BPC), увеличивает число больных с нормотонией и достоверно уменьшает число больных с гиперсимпатикотоническим вегетативным тонусом, что сопровождается увеличением числа больных с нормальной вегетативной реактивностью (BP) и значимым уменьшением числа пациентов с гиперсимпатикотоническим типом BP [21].

Также положительные результаты были достигнуты в исследовании парентерального введения мельдония (Идринол, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у больных с ХСН и СД 2-го типа, в котором приняли участие 90 больных (мужчины и женщины) СД 2-го типа с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $12,3 \pm 1,67\%$. Все пациенты были распределены методом простой рандомизации на 2 группы по 45 человек: 1-я (основная) группа – пациенты с ХСН и СД 2-го типа, которые получали бисопролол, эналаприл, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, симва-статин, при необходимости – торасемид, спиронолактон и нитраты, базисную сахароснижающую терапию, дополнительно цитопротектор мельдоний (Идринол для внутривенного введения) 1 р/сут по 500 мг (5 мл) в течение 10–14 дней. 2-ю группу (контрольную) составили пациенты с ХСН и СД 2-го типа, принимавшие только препараты для базисной терапии ХСН ишемической этиологии и базисной терапии СД 2-го типа. В результате исследования в 1-й группе на фоне дополнительной терапии мельдонием (Идринолом) наблюдалась положительная динамика эластических свойств магистральных сосудов у больных ХСН и СД 2-го типа по статистически значимым показателям скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Мельдоний способствовал достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина, липидов очень низкой плотности, что имеет принципиальное значение для больных ХСН и СД 2-го типа [22]. Сходные данные получены З.А. Суслиной и соавт. [23], которые отметили, что мельдоний повышал эффективность сахароснижающих препаратов, снижал уровень глюкозы крови, проявлял антиоксидантный эффект у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа.

Идринол (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) выпускается в виде раствора для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения 100 мг/мл, 5 мл ампулы № 10, а также в капсулированной форме по 250 мг № 40. Капсулы рекомендуется применять в комплексной терапии у кардиологических больных по 500 мг – 1 г в сутки курсом лечения в 4–6 нед. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, альфа-адреноблокаторами, антиги-

ИДРИНОЛ®

мельдоний



И сыграет каждая нота!

- 🎵 Универсальный цитопротектор, антигипоксанта, антиоксиданта, метаболический корректор
- 🎵 Повышает эффективность антиангинальной, антиаритмической, гипотензивной, гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии

ФОРМЫ ВЫПУСКА:

- капсулы 250 мг № 40
- р-р для в/в, в/м и параб. введ. 100 мг/мл, амп. 5 мл, № 5
- р-р для в/в, в/м и параб. введ. 100 мг/мл, амп. 5 мл, № 10

НОВИНКА



РЕКЛАМА

Информация для специалистов здравоохранения.
Для медицинских, фармацевтических конференций.
РУ Идринол (раствор) ЛСР-000864/10, РУ Идринол (капсулы) ЛСР 006449/09 (с изменениями от 21.02.2017 г.)



пертензивными средствами и периферическими вазодилататорами. Можно сочетать с антиангинальными лекарственными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими препаратами, диуретиками, бронхолитиками. Усиливает действие коронародилатирующих и некоторых антигипертензивных средств, сердечных гликозидов. Из побочных эффектов редко могут быть аллергические реакции (кожный зуд, высыпания, покраснения, отек лица), диспепсия, тахикардия, возбуждение, снижение артериального давления. Идринол не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме, поэтому его применение при лечении острого ИМ и нестабильной стенокардии в кардиологических отделениях не является остро необходимым.

После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность – 78%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения при приеме внутрь зависит от дозы и составляет 3–6 ч. Среди противопоказаний отмечаются гиперчувствительность, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока и внутричерепных опухолях), беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет.

В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребление в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфорной кислоты; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиливается синтез γ -бутиробетаина, который обладает сосудорасширяющими свойствами. Механизм действия определяет многообразие фармакологических эффектов мельдония: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. У больных с ХСН повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии.

Благодаря своим свойствам мельдоний в комплексной терапии помогает сократить сроки пребывания больного в стационаре и улучшает прогноз заболевания. Рядом исследований в этом направлении доказана статистически значимыми показателями целесообразность введения в базисную терапию данного препарата. 

ЛИТЕРАТУРА

- Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А., Малышева А.М., Полянская Ю.Н., Деев А.Д. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «Прогноз ИБС». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013, 12(1): 32–39.
- Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Клевцова Н.Ю. Применение небиволола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности больных с кардиопульмональной патологией. *Consilium Medicum*, 2011, 13(1): 63–68.
- Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. *Вестник современной медицины*, 2013, 6(2): 87–93.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Лечащий врач*, 2012, 7: 62.
- MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2008, 29(10): 1224–1240.
- De Berrazueta JR, Guerra-Ruiz A, Garcia-Unzueta MT et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 477–483.
- Shechter M, Matetzky S, Arad M et al. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 588–593.
- Umemura T, Kawamura T, Hotta N. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: a possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. *J Diab Invest*, 2016, doi: 10.1111/jdi.12545.
- Скотников А.С., Гороховская Г.Н., Шилов А.М., Юн В.Л., Хамурзова М.А. Превентивная цитопротекция при социально значимых заболеваниях. *Терапевтический архив*, 2015, 87(8): 29–43.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 1 (75): 31–37.
- Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В. и др. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Consilium Medicum (кардиология)*, 2010, 12 (10): 76–82.
- Напалков Д.А., Жиленко А.В. Цитопротекция в кардиологии: миф или реальность? *Фарматека*, 2013, 6: 111–115.
- Пономарев В.В., Хомиченко Т.В., Крюкова О.В. Эффективность милдроната в лечении пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью. *Медицинские новости*, 2013, 1(220): 51–54.
- Dzerve 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.
- Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Квітень*, 2010, 7: 236.
- Dzerve V, MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial MILSS I. *Medicina (Kaunas)*, 2011, 47(10): 544–51.
- Михайлова М.Н., Красильникова И.П., Костромина М.А., Пустозеров В.Г. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике. *Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача*. 2009, 9: 20–21.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. *РКЖ*, 2009, 2(76): 54–58.
- A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I" Vilnis Dzerve, MILSS I Study Group. *Medicina (Kaunas)*, 2011, 47(10): 544–551.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа и автономной кардиальной нейропатией. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 3(77): 69–75.
- 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, 8(4): 30–35.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*, 2017, 57(4): 58–65.
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н., Ким Е.К. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*, 2005, 12: 68–71.