

© В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов, Б.Г. Драницына, К.Э. Имамгаязова, Л.А. Капустина, 2022

ВОПРОСЫ КОРРЕКЦИИ АСТЕНИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В.Н. ШИШКОВА^{1,2}, А.И. МАРТЫНОВ², Б.Г. ДРАНИЦЫНА¹, К.Э. ИМАМГАЯЗОВА¹, Л.А. КАПУСТИНА¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Аннотация. Коррекция симптомов астении – актуальная задача клинической практики врачей первичного звена. Многоцентровое контролируемое рандомизированное клиническое исследование ТОНУС, проведенное в 26 городах России в 2021 г., продемонстрировало эффективность и безопасность терапии астении препаратом Милдронат® (мельдоний) у пациентов, обратившихся к врачам первичного звена – терапевтам, кардиологам и неврологам.

Материал и методы. Исследование ТОНУС представляло собой наблюдение в двух параллельных ветвях, одна из которых, ТОНУС-1, подробно рассмотрена в этой статье. В ТОНУС-1 были включены пациенты без хронических сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний. После рандомизации в основной группе исследования к терапии был добавлен Милдронат® 500 мг/сут в течение 14 дней, в группе контроля препаратом сравнения служил стандартный комплекс витаминов в профилактических дозах. Динамика симптомов астении и эффективность терапии оценивались по шкале самооценки астении MFI-20, тесту «таблицы Шульте» и шкале общего клинического впечатления (CGI) с оценкой индекса эффективности.

Результаты. К окончанию наблюдения во всех группах и подгруппах было отмечено улучшение состояния пациентов по сравнению с первым визитом. Клинически значимая редукция астенических симптомов, оцененная по шкале MFI-20, была отмечена только в основной группе пациентов. В подгруппах контрольной группы достоверное снижение баллов наблюдалось по шкале MFI-20, в основном только к 3-му визиту, и было почти в три раза менее выражено в сравнении с подгруппами основной группы. В обеих подгруппах пациентов, получавших Милдронат®, было получено достоверное улучшение характеристик внимания и работоспособности по тесту «таблицы Шульте». По данным шкалы CGI-I, в основной группе отмечено достоверное увеличение доли участников со «значительным» и «выраженным» клиническим улучшением состояния уже к 7-му дню терапии в сравнении с контрольной группой пациентов. На момент окончания наблюдения доля участников из группы препарата Милдронат®, у которых клиническое улучшение состояния расценивалось врачами как «значительное» и «выраженное», составила более 90%, тогда как в контроле – менее 41%.

Заключение. В ветви исследования ТОНУС-1 у пациентов, получавших Милдронат®, отмечена положительная динамика и регресс всех основных симптомов астении в сравнении с пациентами, получавшими поливитамины. Серьезных нежелательных явлений не было отмечено ни в одной из групп.

Ключевые слова: астения, мельдоний (Милдронат®), поливитаминовый комплекс.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов, Б.Г. Драницына, К.Э. Имамгаязова, Л.А. Капустина. Вопросы коррекции астении в условиях реальной клинической практики у пациентов терапевтического профиля.

Терапия. 2022; 8(7): XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.7.XX-XX>

ASPECTS OF ASTHENIA CORRECTION IN REAL CLINICAL PRACTICE IN THERAPEUTIC PATIENTS

SHISHKOVA V.N.^{1,2}, MARTYNOV A.I.², DRANITSYNA B.G.¹, IMAMGAYAZOVA K.E.¹, KAPUSTINA L.A.¹

¹National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow
²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Correction of asthenia symptoms is an urgent task of primary care physicians in their clinical practice. The multicenter randomized controlled trial TONUS, which took place in 26 cities of Russia in 2021, demonstrated the efficacy and safety of asthenia treatment with Mildronate (meldonium) in patients who were consulted by primary care physicians – general practitioners, cardiologists and neurologists.

Material and methods. TONUS study was an observational study in two parallel branches, one of which, TONUS-1, is discussed in details in this article. Patients without chronic cardiovascular or cerebrovascular disease were included in that study. After randomization, Mildronat® 500 mg/day for 14 days was added to therapy in the main study group; in the control group, standard vitamin complex in prophylactic doses served as a comparison medicine. The dynamics of asthenia symptoms and efficacy of therapy were estimated by MFI-20 asthenia self-assessment scale, Schulte Table test and the General Clinical Impression (CGI) scale with assessment of the efficacy index.

Results. By the end of observation period, all groups and subgroups showed an improvement in patients' condition comparatively to the first visit. Clinically significant reduction in asthenic symptoms, as assessed by the MFI-20 scale, was fixed only in the main group of patients. In the control group subgroups, a significant reduction in MFI-20 scores was observed, mostly only by the 3rd visit, and was almost three times less expressed than in the main group subgroups. In both subgroups of patients receiving Mildronat®, there was a significant improvement in the characteristics of attention and workability according to the Schulte table test. According to the CGI-I scale, there was a significant increase in the percentage of participants with «significant» and «marked» clinical improvement in the main group already by the 7th day of therapy comparatively to the control group of patients. At the end of observation, the proportion of participants in the Mildronat® group whose clinical improvement was considered «significant» and «marked» by physicians was over 90%, whereas the control group had less than 41%.

Conclusion. In the TONUS-1 study branch, patients receiving Mildronat® showed positive dynamics and regression of all major symptoms of asthenia comparatively to patients receiving multivitamins. No serious adverse events were noted in either group.

Key words: asthenia, meldonium (Mildronat), multivitamin complex.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Shishkova V.N., Martynov A.I., Dranitsyna B.G., Imamgayazova K.E., Kapustina L.A. Aspects of asthenia correction in real clinical practice in therapeutic patients. Therapy. 2022; 8(7): XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.7.XX-XX>

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы коррекции астении приобретают все большую актуальность в современном мире. Симптомы астении – одно из самых частых клинических проявлений различных заболеваний вне зависимости от пола и возраста пациентов. Сам термин «астения» (от греч. *a* – отсутствие, *sthenos* – сила) обозначает патологическое состояние, характеризующееся развитием выраженной слабости при минимальной активности или без таковой [1].

Врачи первичного амбулаторного звена, особенно терапевты, в последнее время часто сталкиваются с астенией у пациентов, перенесших

инфекционное заболевание, например острую респираторную или новую коронавирусную инфекцию. При этом, как уже было замечено, астения сопровождает течение множества заболеваний и отнюдь не только инфекционного генеза [2]. Астенические симптомы присутствуют во всех периодах развития болезней: в продромальном, когда слабость, разбитость и утомляемость выступают главными неспецифическими симптомами; в разгаре заболевания, когда слабость может достигать максимальной выраженности; в период выздоровления, когда именно астения зачастую вновь становится ведущим клиническим проявлением [3, 4].

Таким образом, астения – это важный сигнал о неблагополучии в состоянии здоровья человека. Наряду с выраженной слабостью, резким уменьшением физической и интеллектуальной работоспособности основные ее клинические признаки включают повышенную раздражительность, гиперчувствительность или непереносимость громких звуков и яркого освещения, появление разнообразных болевых ощущений в теле и конечностях, развитие или усугубление расстройств сна, нарушения в работе желудочно-кишечного тракта и некоторые другие симптомы [1, 2].

Какие процессы в организме человека приводят к формированию такого букета неспецифических проявлений? Описанию патогенеза астении посвящено много работ, большинство из которых связывает появление ее симптомов с развитием энергетического дисбаланса в клетках организма человека с дальнейшим истощением функциональных резервов, необходимых для развития компенсаторных реакций [5–7]. К факторам, провоцирующим развитие симптомов астении, также относят воздействие стрессовых ситуаций и неблагоприятных привычек, ослабляющих иммунную и психоэмоциональную устойчивость организма. Наиболее частые причины развития клеточного энергетического дисбаланса у пациентов в терапевтической практике представлены в *таблице 1*.

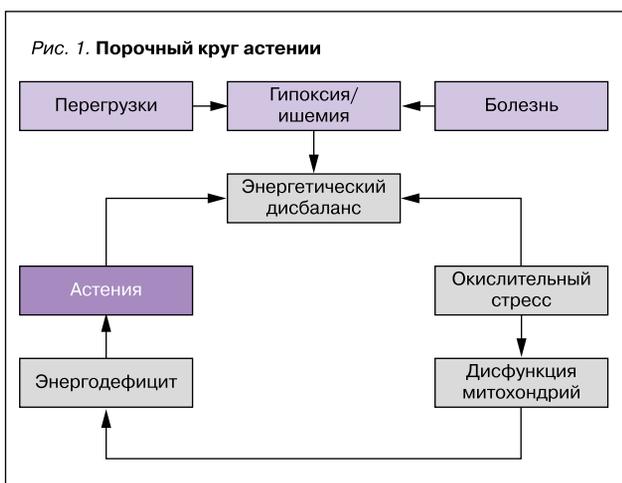
Общий принцип развития данных нарушений заключается в недостаточном синтезе или снижении утилизации энергетических субстратов клетками организма, следствием чего становится ухудшение клеточного метаболизма. Это, в свою очередь, запускает так называемый порочный круг патогенетических процессов, сопровождающих появление симптомов астении (*рис. 1*).

Таким образом, коррекция энергодефицита и клеточного метаболизма должны быть обязательными компонентами комплексной патогенетической терапии состояний, клинически проявляющихся различными признаками астении. Применяемые в настоящее время медикаментоз-

Таблица 1. Наиболее частые причины энергодефицита у пациентов в терапевтической практике

Причина	Примеры
Гипоксия, ишемия	Анемия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аритмии, бронхолегочные заболевания, атеросклероз, гранулематозные болезни, хроническая почечная недостаточность
Гипогликемия	Терапия сахарного диабета, заболевания желудочно-кишечного тракта, операции, надпочечниковая недостаточность, онкологические заболевания
Инсулинорезистентность	Ожирение, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников, гиперкортицизм, в том числе лекарственный (ревматические заболевания, бронхиальная астма, хроническая obstructивная болезнь легких)
Интоксикация	Инфекции, отравления, полипрагмазия
Гипогонадизм	Менопауза у женщин, лечение рака простаты у мужчин
Частые стрессы и переутомление	Курение, избыточное употребление алкоголя, избыточное употребление кофеина и других доступных энергетиков, неправильное питание, нарушения сна, бессонница, гиподинамия или чрезмерные физические нагрузки, продолжительная ежедневная работа за компьютером

138



ные методы лечения астении включают специфическую этиопатогенетическую терапию, направленную на причины возникновения этого состояния, неспецифическую терапию, влияющую на регуляцию клеточного метаболизма, а также прием общеукрепляющих (стандартные поливитаминные комплексы с профилактическими дозировками) и симптоматических средств [2, 6]. Однако оптимальная терапевтическая стратегия в данном случае – выбор препарата с целенаправленным влиянием как на процессы синтеза энергии в клетках, так и на нейтрализацию последствий интоксикации организма продуктами обмена и окислительного стресса. Перспективным патогенетическим лекарственным средством, соответствующим заявленным эффектам нормализации энергообмена клетки и дезинтоксикации, является мельдоний (Милдронат®), который обладает дополнительными положительными эффектами в отношении состояния сосудистой стенки и микроциркуляции, а также активирующим действием на центральную нервную систему [8–10].

В связи с высокой частотой встречаемости симптомов астении среди пациентов врачей первичного звена и необходимостью выбора оптимальной терапии было спланировано и проведено многоцентровое контролируемое рандомизированное клиническое исследование ТОНУС. Целью его стала оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Милдронат® у пациентов с астенией различного генеза. Исследование ТОНУС представляло собой две параллельные ветви наблюдения: ТОНУС-1, включавшую пациентов с симптоматической астенией и не имевших сопутствующих хронических заболеваний, и ТОНУС-2, в которую были отобраны пациенты с астенией и хроническими сердечно-сосудистыми (ССЗ) либо цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). Подробный дизайн и обзор основных результатов исследования ТОНУС был дан авторами в публикации за 2022 г. в одном из отечественных научных журналов [11].

Особенный интерес для практического врача в рамках изучения результатов исследования ТОНУС представляет многочисленная группа пациентов с астенией, не имевших в анамнезе указаний на ССЗ или ЦВЗ (ветвь исследования ТОНУС-1). Учитывая отсутствие на сегодняшний день клинических рекомендаций для терапевтов по ведению пациентов с различными вариантами астении, представленные результаты могут быть полезны для понимания перспективы в подборе оптимальных вариантов лечения этого состояния в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование ТОНУС проводилось с февраля по июнь 2021 г. в 26 городах России. Всего было обследовано 5179 пациентов, обратившихся с основными жалобами астенического характера в амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения по месту жительства за консультацией к врачам первичного звена — терапевтам, кардиологам и неврологам.

Критерии включения пациентов в исследование ТОНУС:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет включительно;
- пациенты, показавшие результат по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-A) более 5 баллов;
- пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие симптомов депрессии на момент обращения (более 7 баллов по шкале HADS);
- признаки хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости;
- установленные иные психиатрические заболевания;

- терминальные стадии поражения почек и печени;
- ранее установленная гиперчувствительность к мельдонию;
- 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 препарата Милдронат® в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата.

Исходно всем пациентам проводилось клиническое обследование, состоявшее из анализа жалоб и анамнеза, оценки общего состояния, измерения основных антропометрических и гемодинамических параметров, а также скрининга на депрессию по шкале HADS и на астению — по шкале VAS-A. После проверки на соответствие критериям включения/невключения всем отобранным пациентам выполнялось дополнительное обследование, включавшее шкалу самооценки астении (MFI-20); тест «Таблицы Шульце» (W. Schulte table) с оценкой параметров работоспособности и внимания, а также расчетом таких показателей, как эффективности работы (ЭР), степени вработываемости (ВР) и психической устойчивости (ПУ); шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) для динамической оценки тяжести состояния и эффективности терапии.

В ветвь исследования ТОНУС-1, объединившую пациентов с симптоматической астенией без сопутствующих ССЗ или ЦВЗ, было набрано 1728 пациентов, которым был установлен один из диагнозов по МКБ-10: F48.0 «Неврастения»; G93.3 «Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни»; Z73.0 «Состояние истощения жизненных сил»; R53 «Недомогание и утомляемость». Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Далее все участники были рандомизированы в две группы: в основной группе к терапии был добавлен препарат Милдронат® в суточной дозе 500 мг, в контрольной — поливитаминный комплекс, содержащий стандартный набор витаминов в профилактических дозах. Длительность терапии в обеих группах составила 14 дней. Для всех пациентов были проведены 3 визита к врачу: первый — в день включения в исследование, второй — на 7-й день, третий — на 14-й день. На втором и третьем визитах всем участникам прошли повторное обследование с применением всех методик первого визита. Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия).

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы SPSS 20.0 и программой среды R. Переменные представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me – медиана (Median), Q25 – 25-й перцентиль, Q75 – 75-й перцентиль, а доли и частоты – в виде «Me (CI 95%)», где Me – медиана, CI 95% – 95% доверительный интервал. Для оценки достоверности различий применялись 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 использовался метод Уилсона. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики пациентов, отобранных в ветвь исследования ТОНУС-1, представлены в *таблицах 2 и 3*. Для удобства анализа полученных данных участники были дополнительно разделены на две подгруппы, включавшие два разных этиопатогенетических вида астении – «постинфекционную» и «не связанную с инфекцией». Такое решение было обусловлено значимой долей пациентов, обратившихся к терапевту с симптомами астении, возникшими вскоре после перенесенного вирусного заболевания. Среди установленных перенесенных инфекционных заболеваний у пациентов были отмечены не только случаи новой коронавирусной инфекции, но и сезонные острые респираторные инфекции, а также грипп и вирусные пневмонии.

Как хорошо видно из данных *таблиц 2 и 3*, пациенты из ветви исследования ТОНУС-1, перенесшие инфекционное заболевание, были в целом

сопоставимы в основной и контрольных группах по исходным клинико-демографическим характеристикам, кроме значения индекса массы тела (ИМТ), которое, хоть и отличалось между подгруппами, но оставалось в пределах значений избыточной массы тела. В подгруппах пациентов, не переносивших инфекционное заболевание, также отмечались небольшие различия в значениях массы тела и ИМТ между контрольной и основными группами, но они тоже оставались в пределах значений избыточной массы тела. Таким образом, исходные характеристики включенных в исследование пациентов ввиду отсутствия достоверных различий по основным демографическим признакам и клиническим проявлениям астении позволили провести корректное сравнение после проведенного курса терапии.

Результаты динамической оценки основных клинических проявлений астении во всех группах сравнения ветви исследования ТОНУС-1 приведены в *таблице 4*. Из этих данных видно, что за время наблюдения у всех пациентов с астенией после инфекционного заболевания, независимо от получаемой терапии, отмечалось улучшение самочувствия и показателя эффективности работы (ЭР). Однако в основной группе пациентов, получавших Милдронат® в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней, восстановление шло более интенсивно, чем в контрольной, о чем свидетельствует значимое улучшение параметров внимания и работоспособности. Отмеченное достоверное увеличение показателя ЭР в основной группе составило 4,5 с, что почти в два раза выше достигнутого значения этого показателя в контроле. Положительная динамика состояния и самочувствия у пациентов

Таблица 2. Демографические данные пациентов из групп ветви исследования ТОНУС-1

Параметры	Постинфекционная астения			Астения, не связанная с инфекцией		
	Основная группа: Милдронат® 500 мг/сут (n=630)	Контрольная группа: поливитаминный препарат (n=91)	p	Основная группа: Милдронат® 500 мг/сут (n=836)	Контрольная группа: поливитаминный препарат (n=171)	p
Возраст, лет	41 (33; 52)	36 (29; 48)	0,052 ¹	44 (34; 50)	39 (30; 47)	0,057 ¹
Вес, кг	75 (65; 84)	75 (59; 82)	0,151 ¹	75 (65; 84)	70 (63; 82)	0,005 ¹
Рост, см	170 (164; 176)	170 (165; 178)	0,378 ¹	168 (164; 175)	168 (163; 174)	0,263 ¹
Индекс массы тела, кг/м ²	25,6 (22,9; 28,7)	24,4 (21,4; 27,9)	0,007 ¹	25,5 (22,9; 28,7)	24,8 (22,3; 27,5)	0,035 ¹
Пол:			0,115 ²			0,354 ²
– мужской	246/39,1%	44/48,4%		293/35,1%	53/31,0%	
– женский	384/60,9%	47/51,6%		543/64,9%	118/69,6%	
Образование:			0,097 ³			0,475 ³
– без образования	8/1,3%	3/3,3%		21/2,5%	5/2,9%	
– среднее	254/40,3%	43/47,3%		378/45,2%	69/40,4%	
– высшее	368/58,4%	45/49,4%		437/52,3%	97/56,7%	
Рабочий стаж:			0,280 ³			<0,001 ³
– не работает	38/6,0%	2/2,2%		46/5,5%	13/7,6%	
– учащийся	27/4,3%	5/5,5%		23/2,8%	12/7,0%	
– работает	508/80,6%	79/86,8%		629/75,2%	134/78,4%	
– пенсионер	57/9,1%	5/5,5%		138/16,5%	12/7,0%	

Примечание: 1 – критерий Манна–Уитни; 2 – критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность; 3 – точный критерий Фишера.

Таблица 3. Исходные клинические характеристики пациентов из групп ветви исследования ТОНУС-1

Параметры	Постинфекционная астения			Астения, не связанная с инфекцией		
	Основная группа: Милдронат® 500 мг/сут (n=630)	Контрольная группа: поливитаминный препарат (n=91)	р	Основная группа: Милдронат® 500 мг/сут (n=836)	Контрольная группа: поливитаминный препарат (n=171)	р
Визуально-аналоговая шкала астении (VAS-A), баллы	29 (20; 35)	26 (19; 34)	0,057 ¹	25 (16; 33)	22 (15; 32)	0,056 ¹
Шкала HADS (шкала депрессии), баллы	6 (4; 7)	5 (4; 7)	0,567 ¹	6 (4; 7)	5 (3; 7)	0,058 ¹
Шкала HADS (шкала тревоги), баллы	5 (3; 7)	5 (3; 7)	0,729 ¹	6 (4; 7)	5 (3; 7)	0,058 ¹
Шкала общего клинического впечатления CGI-s:						
– здоров	25/4,0%	6/6,6%	0,614 ²	37/4,4%	18/10,5%	0,052 ²
– пограничное расстройство	107/17,0%	20/22,0%		147/17,6%	34/19,9%	
– легкое расстройство	228/36,2%	31/34,0%		352/42,2%	80/46,8%	
– умеренно выраженное расстройство	201/31,9%	27/29,7%		231/27,6%	33/19,3%	
– выраженное расстройство	60/9,5%	6/6,6%		65/7,8%	5/2,9%	
– тяжелое расстройство	9/1,4%	1/1,1%		2/0,2%	1/0,6%	
– очень тяжелое расстройство	0/0,0%	0/0,0%		2/0,2%	0/0,0%	

Примечание: 1 – критерий Манна–Уитни; 2 – точный критерий Фишера.

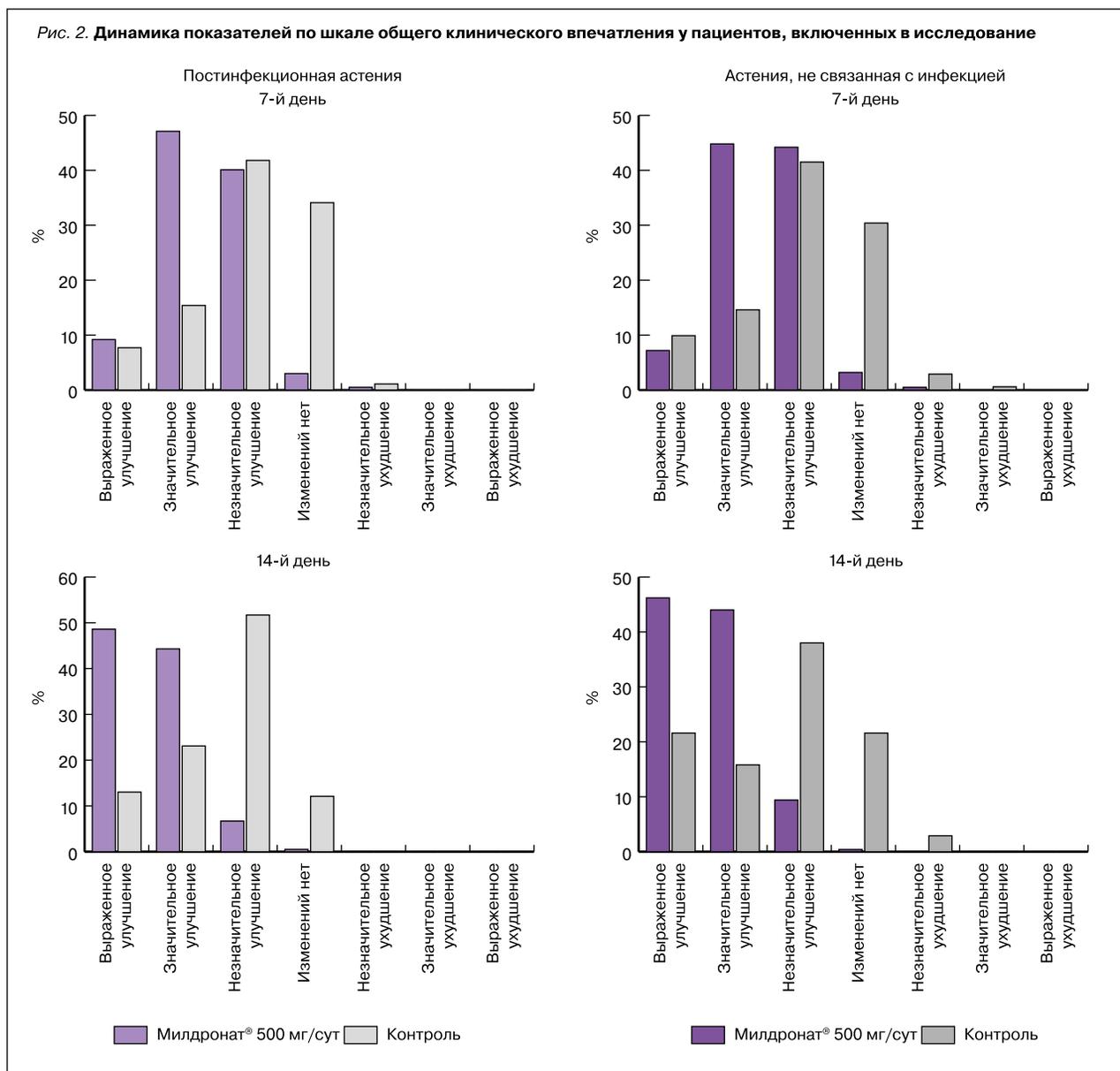
Таблица 4. Результаты динамического наблюдения пациентов из групп ветви исследования ТОНУС-1

Параметры	День	Постинфекционная астения			Астения, не связанная с инфекцией		
		Основная группа: Милдронат® 500 мг/сут (n=630)	Контрольная группа: поливитаминный препарат (n=91)	р	Основная группа: Милдронат® 500 мг/сут (n=836)	Контрольная группа: поливитаминный препарат (n=171)	р
Шкала самооценки астении MFI-20, баллы	0	65 (56; 73)	62 (49; 73)	0,059 ¹	63 (56; 72)	59 (50; 69)	0,144 ¹
	7	47 (40; 56)	56 (44; 63)	<0,001 ¹	49 (41; 56)	51 (40; 62)	0,093 ¹
	14	32 (25; 40)	48 (33; 58)	<0,001 ¹	35 (26; 44)	46 (30; 59)	<0,001 ¹
Тест «таблицы Шульце» ЭР, с	0	46,8 (38,2; 57,6)	47,4 (38,0; 58,0)	0,961 ¹	46,8 (35,4; 63,1)	44,0 (36,0; 57,2)	0,361 ¹
	14	41,4 (31,0; 51,0)	44,0 (36,2; 54,2)	0,130 ¹	40,8 (29,4; 53,8)	41,6 (30,0; 55,0)	0,130 ¹
Тест «таблицы Шульце» ВР, с	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,0)	0,072 ¹	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	0,072 ¹
	14	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,127 ¹	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,128 ¹
Тест «таблицы Шульце» ПУ, с	0	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,843 ¹	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,0)	0,844 ¹
	14	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	0,487 ¹	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,1)	0,487 ¹
Δ MFI-20, баллы	7–0	-15 (-24; -8)	-5 (-10; -1)	<0,001 ¹	-14 (-22; -7)	-6 (-14; -1)	<0,001 ¹
	14–7	-13 (-21; -6)	-4 (-10; -1)	<0,001 ¹	-11 (-20; -6)	-3 (-10; 0)	<0,001 ¹
	14–0	-30 (-43; -18)	-9 (-19; -4)	<0,001 ¹	-27 (-39; -17)	-11 (-22; -3)	<0,001 ¹
Δ Тест «таблицы Шульце» ЭР, с	14–0	-4,5 (-9,8; -1,6)	-2,0 (-6,1; -0,3)	<0,001 ¹	-4,4 (-11,3; -1,4)	-1,4 (-4,0; 0,4)	<0,001 ¹
Δ Тест «таблицы Шульце» ВР, с	14–0	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,1)	0,538 ¹	0,0 (0,0; 0,1)	0,0 (0,0; 0,0)	0,229 ¹
Δ Тест «таблицы Шульце» ПУ, с	14–0	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (-0,1; 0,0)	0,575 ¹	0,0 (-0,1; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,192 ¹

Примечание: 1 – критерий Манна–Уитни.

ЭР – эффективность работы; ВР – степень вработываемости; ПУ – психическая устойчивость.

Рис. 2. Динамика показателей по шкале общего клинического впечатления у пациентов, включенных в исследование



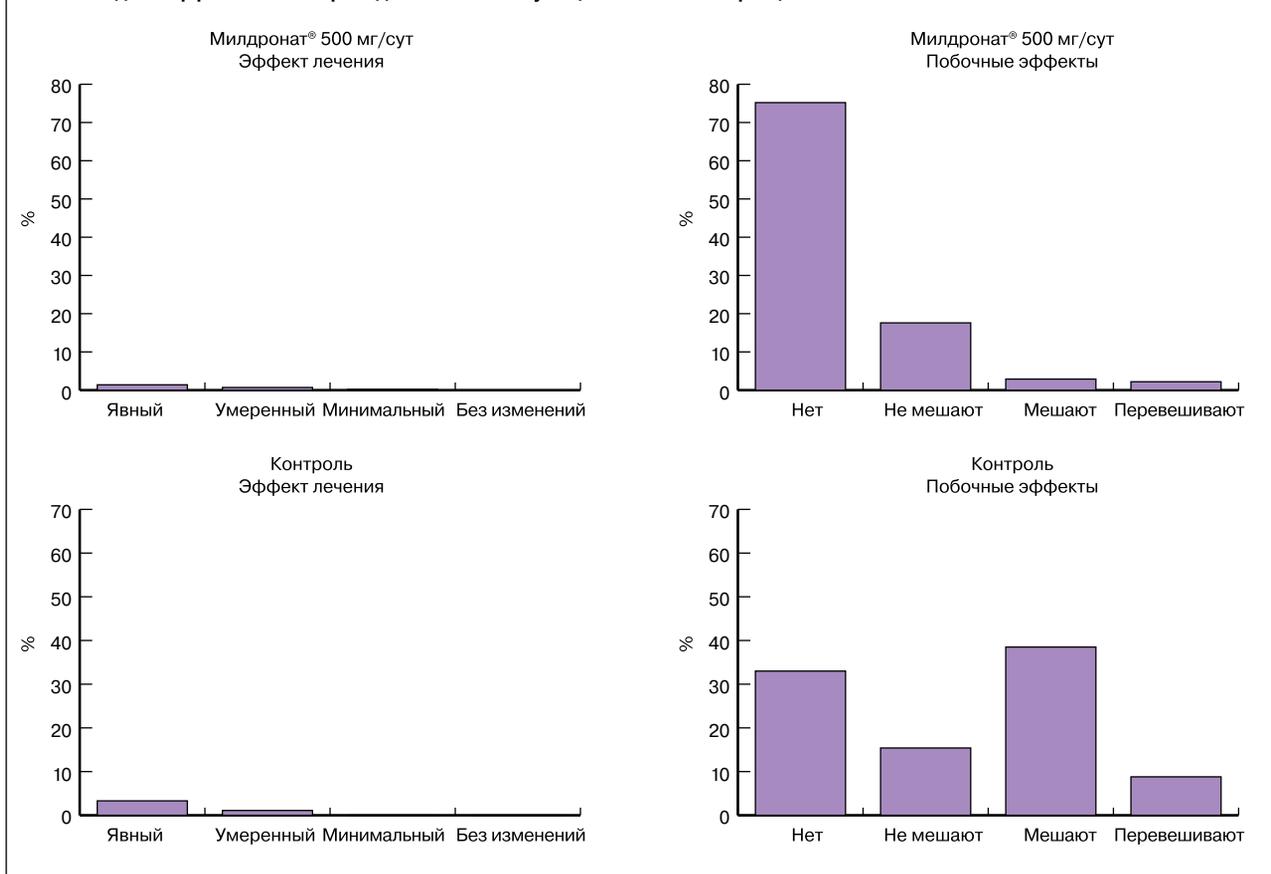
основной группы, оцененная по шкале MFI-20, более чем в три раза превысила аналогичные показатели в контрольной группе. Эти значимые положительные изменения были отмечены исследователями уже на 2-м визите, т.е. всего через 7 дней от начала терапии препаратом Милдронат®, и в дальнейшем изучаемые показатели продолжали улучшаться.

В подгруппах пациентов, не переносивших инфекционное заболевание (см. табл. 4), также отмечалось улучшение состояния по шкале MFI-20, достигшее достоверного различия между группами к концу наблюдения. Следует особо подчеркнуть, что у пациентов, получавших Милдронат®, имели место более высокие темпы восстановления работоспособности в сравнении с группой контроля, где пациенты принимали поливитаминные комплексы. Так, общее улучшение значения показателя ЭР за 14 дней терапии в основной группе

пациентов составило 4,4 с, а в контрольной – лишь 1,4 с (различия достоверны, $p < 0,001$). Также и темпы улучшения самочувствия, оцененные по шкале MFI-20, в группе Милдроната оказались почти в 2,5 раза выше и составили к концу наблюдения -27 (-39; -17) баллов против -11 (-11; -3) в группе контроля, что свидетельствует о высокой эффективности даже краткосрочной терапии этим лекарственным препаратом.

Принимая во внимание общую положительную тенденцию в самочувствии у всех участников к окончанию наблюдения, следует, тем не менее, отметить более высокие темпы восстановления и степень улучшения самочувствия у пациентов, получавших Милдронат®. Об этом ярко свидетельствуют значимые различия между группами в количестве баллов по шкале MFI-20, начиная уже со 2-го визита (см. табл. 4), которые сохранялись до конца наблюдения. В контрольной группе

Рис. 3. Индекс эффективности проводимого лечения у пациентов с постинфекционной астенией



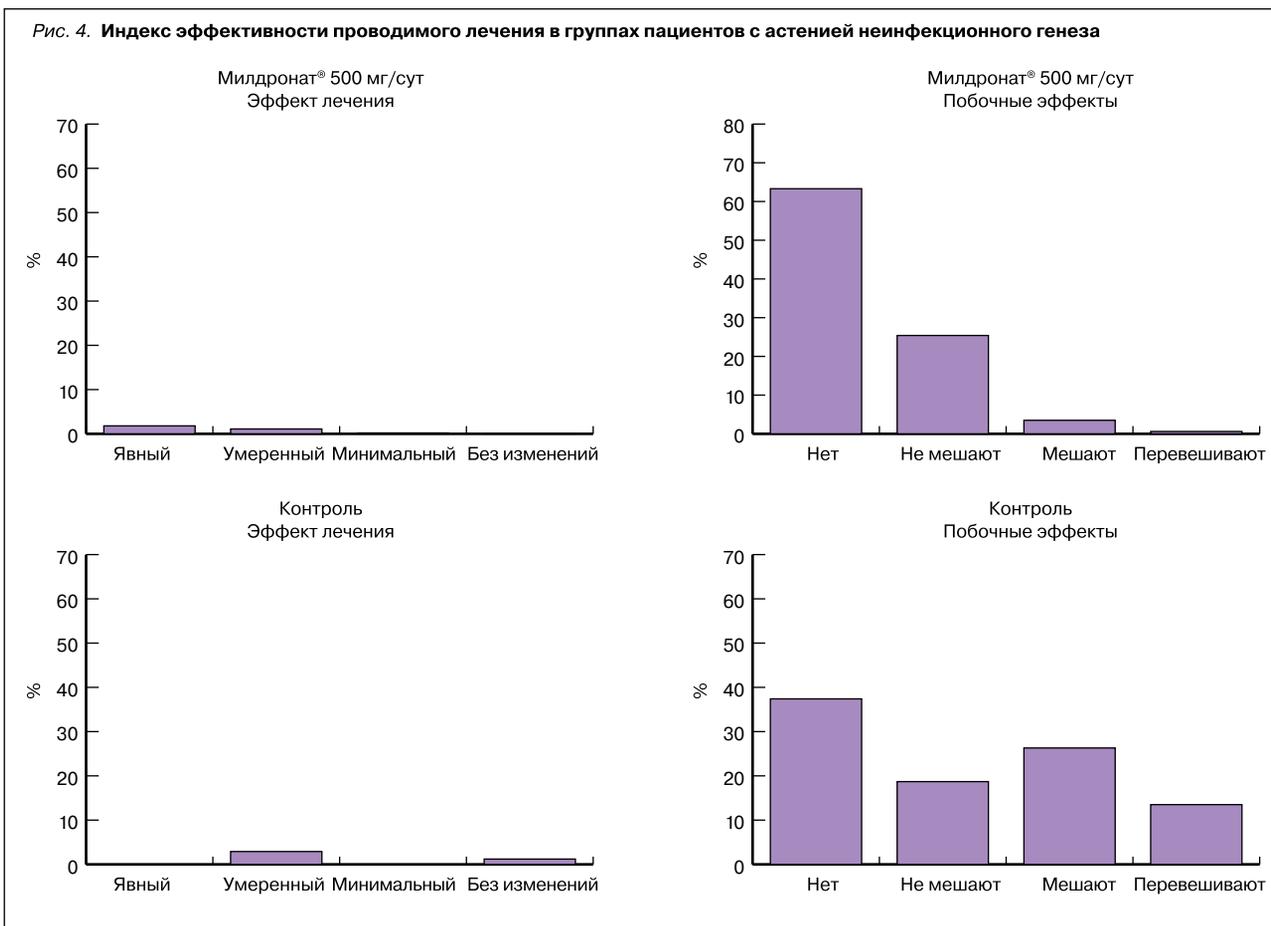
пациентов, получавших поливитаминный комплекс, достоверное снижение баллов наблюдалось только к 3-му визиту и было почти в три раза менее выражено, чем в основной группе. Возможность сравнить эффективность терапии астенических симптомов препаратом Милдронат® в настоящем исследовании и в предыдущих наблюдениях говорит о сопоставимости полученных результатов и подтверждает клиническую обоснованность данного лечения [12–19].

Полученные результаты также нашли подтверждение в положительной динамике показателей по шкале CGI-I, которая показана на *рисунке 2*. Так, в подгруппах основной группы, получавшей Милдронат®, имело место достоверное увеличение доли участников со «значительным» и «выраженным» клиническим улучшением состояния уже к 7-му дню терапии в сравнении с группой пациентов, получавших поливитамины. На момент окончания наблюдения доля участников исследования в группе препарата Милдронат®, у которых клиническое улучшение состояния расценивалось врачами как «значительное» и «выраженное», составила более 90%, а в контроле – менее 41%. Необходимо подчеркнуть сопоставимую эффективность терапии препаратом Милдронат® как у пациентов с астенией, перенесших инфекционное заболевание, так и без такового.

Показатель индекса эффективности изучаемых в исследовании стратегий лечения астении показан на *рисунках 3 и 4*. На них хорошо видно, что в основной группе доля пациентов с максимальным индексом эффективности «явное улучшение и отсутствие побочных эффектов» к 14-му дню терапии составила более 75% для пациентов с постинфекционной астенией и более 63% для пациентов с астенией неинфекционного генеза, что значительно превысило аналогичные значения в контрольной группе. Добавим, что к окончанию исследования в подгруппах контрольной группы доля пациентов без отмеченного улучшения состояния составляла до 22%. Оценка переносимости терапии в обеих группах продемонстрировала низкую частоту нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Милдронат® или поливитаминных комплексов. Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было.

Таким образом, полное восстановление работоспособности, отмечаемое пациентами и врачами и подтвержденное нормализацией показателей теста «таблицы Шульце», шкалы MFI-20 и шкалы CGI-I к 3-му визиту, могут считаться главными критериями выздоровления для пациента с астенией без тяжелых сопутствующих заболеваний (ССЗ или ЦВЗ). Полученные

Рис. 4. Индекс эффективности проводимого лечения в группах пациентов с астенией неинфекционного генеза



144

результаты говорят о возможности достижения полноценного восстановления в группе пациентов, получавших препарат Милдронат®. Это может означать наличие значимых патогенетических преимуществ такой терапии и дает основания рекомендовать ее для широкого применения в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования ТОНУС-1 свидетельствуют об эффективности лечения симптоматической астении препаратом Милдронат® в дозе 500 мг/сут в течение 14 дней у широкого круга пациентов в терапевтической практике.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Смудевич А.Б. Астения в общесоматической и психиатрической сети. Психические расстройства в общей медицине. 2010; 1: 3–7. [Smulevich A.B. Asthenia in the general somatic and psychiatric network. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine = Mental Disorders in General Medicine*. 2010; 1: 3–7 (In Russ.).]
2. Порошина Е.Г., Немировский В.С. Астения, неврастения, синдром хронической усталости: сходство и различия. Учебно-методическое пособие. Под ред. проф. В.И. Симаненкова. СПб.: АСТ345. 2012; 42 с. [Poroshina E.G., Nemirovsky V.S. Asthenia, neurasthenia, chronic fatigue syndrome: similarities and differences. Educational toolkit. Ed. by prof. Simanenkov V.I. Saint Petersburg: AST345. 2012; 42 pp. (In Russ.).]
3. Davis H.E., Assaf G.S., Mccorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
4. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив. 2014; 86(8): 113–118. [Shishkova V.N. Neuroprotection in patients with arterial hypertension: minimizing roog prognosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014; 86(8): 113–118 (In Russ.). EDN: TAQISX.
5. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. 2012; 1: 40–45. [Dyukova G.M. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2012; 1: 40–45 (In Russ.). EDN: SLUCTJ.
6. Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Шаброва А.В., Соловьевой С.Л. СПб: ИнформМед. 2011; 288 с. [Asthenic disorders in therapeutic practice. Guidelines for diagnosis and treatment. Ed. by Shabrov A.V., Solovieva S.L. Saint Petersburg: InformMed. 2011; 288 pp. (In Russ.). ISBN: 978-5-904192-30-3.
7. Шакирова И.Н., Дюкова Г.М. Астения – междисциплинарная проблема. Трудный пациент. 2012; 5: 14–16. [Shakirova I.N., Dyukova G.M. Asthenia – an interdisciplinary problem. *Trudniy patsient = Difficult Patient*. 2012; 5: 14–16 (In Russ.). EDN: PBJEJL.
8. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A. et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009; 24(6): 1269–75. <https://dx.doi.org/10.3109/14756360902829527>.

- Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R. et al. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res.* 2016; 113(Pt B): 771–80. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
- Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрогностика: фокус на цитопroteкцию. *Consilium Medicum.* 2016; 18(12): 73–79. [Shishkova V.N. Comorbidity and polypharmacy: focus on cytoprotection. *Consilium Medicum.* 2016; 18(12): 73–79 (In Russ.)]. EDN: YJTTJ.
- Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Перспективы в лечении астении врачами первичного звена: обзор результатов исследования ТОНУС. *Нервные болезни.* 2022; 1: 50–61. [Shishkova V.N., Martynov A.I. Perspectives for asthenia treatment by primary care physicians: a review of data from the TONUS clinical trial. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases.* 2022; 1: 50–61 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12411>. EDN: URHSMY.
- Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кулузова А.Е. с соавт. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. *Терапевтический архив.* 1999; 71(8): 10. [Quality of life in patients with chronic heart failure. The effect of mildronate treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 1999; 71(8): 10 (In Russ.)]. EDN: RXHEAX.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. с соавт. 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; 15(2): 45–51. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Belenkova S.V. et al. 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. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2010; 15(2): 45–51 (In Russ.)]. EDN: LPAGSJ.
- Dzerve V., Matisone D., Pozdnyakov Y. et al. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: Results of a long term clinical trial. *Seminars in Cardiovascular Medicine.* 2010; 16: 3.
- Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малюкова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. *Врач.* 2018; 29(6): 39–44. [Shishkova V.N., Zotova L.I., Malyukova N.G. The possibility of enhancing the efficiency of early comprehensive rehabilitation in patients with poststroke aphasia. *Vrach = The Doctor.* 2018; 29(6): 39–44 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.29296/25877305-2018-06-08>. EDN: XRFHSH.
- Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. *Consilium Medicum.* 2019; 21(2): 43–47. [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.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2019.2.190216>. EDN: IUAGYD.
- Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. с соавт. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9(1): 25–30. [Statsenko M.E., Nedogoda S.V., Turkina S.V. et al. Asthenic disorders in elderly patients with arterial hypertension: management potential of meldonium. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013; 9(1): 25–30 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>. EDN: PWOTLX.
- Шишкова В.Н., Малюкова Н.Г., Токарева Р.Б. с соавт. Оценка эффективности Милдроната у пожилых пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Нервные болезни.* 2020; 2: 36–41. [Shishkova V.N., Malyukova N.G., Tokareva R.B. et al. Evaluation of Mildronate effectiveness in elderly ischemic stroke patients. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases.* 2020; 2: 36–41 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24411/2226-0757-2020-12178>. EDN: UJPKST.

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴

НОВИНКА!

НОВИНКА!



Добро пожаловать на mildronat.ru

1. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012 г.
2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патологические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.И. Антоенко, Н.Н. Коберская, *Медицинские новости.* –2008.–№1.–С.26–30.
3. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013 г.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МИЛДРОНАТ®
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама ©Grindex, 2022

Grindex

19. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Новые возможности в терапии астенических симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Медицинский совет. 2022; 16(6): 96–106. [Shishkova V.N., Martynov A.I. New opportunities in the treatment of asthenic symptoms after a new coronavirus infection. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022; 16(6): 96–106 (In Russ.)].
https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-24-35. EDN: BWCBDY.

Поступила/Received: 04.04.2022

Принята в печать/Accepted: 19.09.2022



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вероника Николаевна Шишкова, д.м.н., руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, доцент кафедры терапии и профилактической медицины лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. E-mail: veronika-1306@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Анатолий Иванович Мартынов, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: anatmartynov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>

Бибигуль Галиевна Драницына, к.м.н., лаборант-исследователь отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Адрес: 101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Камилла Эльдаровна Имамгаязова, младший научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Людмила Анатольевна Капустина, к.м.н., научный сотрудник отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

ABOUT THE AUTHORS:

Veronika N. Shishkova, Dr. med. habil., head of the Department of prevention of cognitive and psychoemotional disorders, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia; associate professor of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 101000, Moscow, 10/3 Petroverigsky Lane. E-mail: veronika-1306@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

Anatoly I. Martynov, Dr. med. habil., professor, academician of RAS, professor of the Department of hospital therapy No. 1, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: anatmartynov@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-488X>

Bibigul G. Dranitsyna, PhD in Medicine, laboratory researcher at the Department of prevention of cognitive and psychoemotional disorders, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 101000, Moscow, 10/3 Petroverigsky Lane

Kamilla E. Imamgayazova, junior researcher at the Department of prevention of cognitive and psychoemotional disorders, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 101000, Moscow, 10/3 Petroverigsky Lane

Lyudmila A. Kapustina PhD in Medicine, researcher at the Department of prevention of cognitive and psychoemotional disorders, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 101000, Moscow, 10/3 Petroverigsky Lane