

Возможности применения митохондриальных цитопротекторов в составе комплексной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в сочетании с ожирением

© С.В. ЛИТВИНОВА¹, О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, А.И. КОЧЕТКОВ¹, Е.В. МИРОНОВА³, И.И. СИНИЦИНА¹

¹ФГБУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³Частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), остаются ведущими причинами смерти во всем мире. При этом сопутствующее ожирение еще больше увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) и усложняет ведение данных пациентов. Одной из стратегий, направленной на повышение эффективности лечения ИБС, является применение метаболической терапии с целью обеспечения кардиоцитопротекции.

Цель исследования. Изучить влияние препарата Милдронат на качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), страдающих ожирением.

Материал и методы. В многоцентровое контролируемое неинтервенционное исследование ИНДИКОР (ИНСулинорезистентность и сахарный ДИАбет как факторы кардиоваскулярного риска: КОРректоры метаболизма в составе комбинированной терапии ИБС и/или ХСН на фоне метаболического синдрома или сахарного диабета 2 типа (СД2)) были включены 2084 пациента, медиана возраста 62 (55;67) года, имеющие сочетание двух (или более) диагнозов (E66/E11+I20/I25/I50): E66 «Ожирение»; E11 «Сахарный диабет 2 типа»; I20 «Стенокардия»; I25 «Хроническая ишемическая болезнь сердца»; I50 «Сердечная недостаточность». В настоящий субанализ по ожирению включены 1295 пациентов с диагнозом E66 «Ожирение». Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от приема Милдроната: 1-я группа — базисная терапия для лечения сопутствующих заболеваний ($n=258$), 2-я группа — базисная терапия+Милдронат 1000 мг/сут ($n=1037$). Длительность периода наблюдения составила 42 ± 2 дня.

Результаты. При анализе результатов Сизтловского опросника качества жизни больных со стенокардией у пациентов, получающих Милдронат, в сравнении с контрольной группой был выявлен статистически значимо более высокий средний общий балл по следующим шкалам: частота приступов (78,1 [60; 100] балла против 64 [40; 80] баллов соответственно, $p<0,001$), стабильность приступов (91,8 [75; 100] балла против 66,1 [50; 75] балла соответственно, $p<0,001$), ограничение физических нагрузок (53,6 [42,2; 64,4] балла против 46 [35,6; 57,8] баллов соответственно, $p<0,001$) и удовлетворенность лечением (75,1 [66,3; 88,8] балла против 64 [48,8; 76,3] баллов соответственно, $p<0,001$). В группе пациентов, получающих Милдронат, отмечено статистически значимое уменьшение доли пациентов со стенокардией IV функционального класса (ФК) (с 0,6 до 0%), III ФК (с 15,9 до 2,1%) и II ФК (с 51,1 до 40,2%), по сравнению с контрольной группой (III ФК — с 13,2 до 8,1% и II ФК — с 50 до 45,3%) ($p<0,001$ между группами). В группе пациентов, принимающих Милдронат, отмечено статистически значимое большее снижение общего балла по субъективной шкале оценки астении (MFI-20) в сравнении с контрольной группой (46,3 [38; 55] против 63,3 [56; 71], $p<0,001$ между группами).

Вывод. Добавление препарата Милдронат в состав комбинированной терапии для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы в течение 42 дней пациентам с ИБС и ХСН, страдающим ожирением, ассоциировано со снижением выраженности астении, повышением удовлетворенности лечением, снижением частоты приступов и улучшением ФК стенокардии.

Ключевые слова: ожирение, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, астения, качество жизни, стенокардия, мельдоний.

Информация об авторах:

Литвинова С.В. — e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Остроумова О.Д. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кочетков А.И. — e-mail: ak_info@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Миронова Е.В. — e-mail: e.v.mironova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>

Синицина И.И. — e-mail: sinitsina-irina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>

Автор, ответственный за переписку: Остроумова О.Д. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Как цитировать:

Литвинова С.В., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Миронова Е.В., Синицина И.И. Возможности применения митохондриальных цитопротекторов в составе комплексной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в сочетании с ожирением. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2025;18(1):53–60. <https://doi.org/10.17116/kardio20251801153>

Possibilities of using meldonium as part of complex therapy in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure combined with obesity

© S.V. LITVINOVA¹, O.D. OSTROUMOVA^{1,2}, A.I. KOCHETKOV¹, E.V. MIRONOVA³, I.I. SINITSYNA¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Private healthcare institution «Central Clinical Hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Cardiovascular diseases, including coronary heart disease (CHD), remain the leading causes of death worldwide. At the same time, concomitant obesity further increases the risk of adverse cardiovascular events (CVE) and complicates the management of these patients. One of the strategies aimed at increasing the effectiveness of CHD treatment is the use of metabolic therapy to ensure cardiocytoprotection.

Aim. To study the effect of the drug Mildronate on the quality of life of patients with coronary heart disease and chronic heart failure (CHF) suffering from obesity.

Material and methods. The multicenter, controlled, non-interventional study INDIKOR (INSulin resistance and DIabetes mellitus as cardiovascular risk factors: metabolic CORrectors in combination therapy for coronary heart disease and/or chronic heart failure associated with metabolic syndrome or type 2 diabetes (T2D)) included 2084 patients, median age 62 (55;67) years, with a combination of two (or more) diagnoses (E66/E11+I20/I25/I50): E66 «Obesity»; E11 «Type 2 diabetes mellitus»; I20 «Angina pectoris»; I25 «Chronic ischemic heart disease»; I50 «Heart failure». The present subanalysis for obesity included 1295 patients with a diagnosis of E66 «Obesity». The patients included in the study were divided into 2 groups depending on from taking Mildronate: group 1 — basic therapy for the treatment of concomitant diseases ($n=258$), group 2 — basic therapy+Mildronate 1000 mg/day ($n=1037$). The duration of the observation period was 42 ± 2 days.

Results: when analyzing the results of the Seattle Angina Quality of Life Questionnaire, patients receiving Mildronate compared with the control group had a statistically significantly higher average total score on the following scales: attack frequency (78.1 [60; 100] versus 64 [40; 80] points, respectively, $p<0.001$), attack stability (91.8 [75; 100] versus 66.1 [50; 75] points, respectively, $p<0.001$), limitation of physical activity (53.6 [42.2; 64.4] versus 46 [35.6; 57.8] points, respectively, $p<0.001$), and satisfaction with treatment (75.1 [66.3; 88.8] versus 64 [48.8; 76.3] points, respectively, $p<0.001$). In the group of patients receiving Mildronate, a statistically significant decrease in the proportion of patients with of functional class (FC) IV (from 0.6% to 0%), FC III (from 15.9% to 2.1%) and FC II (from 51.1% to 40.2%) was observed compared to the control group (FC III — from 13.2% to 8.1% and FC II — from 50% to 45.3%) ($p<0.001$ between groups). In the group of patients taking Mildronate, a statistically significantly greater decrease in the total score on the subjective asthenia assessment scale (MFI-20) was observed compared to the control group (46.3 [38; 55] versus 63.3 [56; 71], $p<0.001$ between groups).

Conclusion. The addition of Mildronate to combination therapy for the treatment of cardiovascular diseases for 42 days in obese patients with coronary heart disease and CHF is associated with a decrease in the severity of asthenia, an increase in satisfaction with treatment, a decrease in the frequency of attacks, and an improvement in the functional class of angina.

Keywords: obesity, coronary heart disease, chronic heart failure, asthenia, quality of life, angina pectoris, meldonium.

Information about the authors:

Litvinova S.V. — e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Ostroumova O.D. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Kochetkov A.I. — e-mail: ak_info@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Mironova E.V. — e-mail: e.v.mironova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2988-1767>

Sinitsina I.I. — e-mail: sinitsina-irina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>

Corresponding author: Ostroumova O.D. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

To cite this article:

Litvinova SV, Ostroumova OD, Kochetkov AI, Mironova EV, Sinitsina II. Possibilities of using meldonium as part of complex therapy in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure combined with obesity. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2025;18(1):53–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio20251801153>

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), остаются ведущими причинами смерти во всем мире [1]: с ИБС ассоциировано более $1/2$ фатальных исходов в структуре сердечно-сосудистой смертности [1]. ИБС взаимосвязана с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений [2] и является ведущим фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3].

При этом ИБС редко бывает единственным заболеванием [4]. И одной из часто диагностируемых сопутствующих патологий у пациентов с ИБС является ожирение, частота которого в этой группе больных достигает 38% [4]. Данное сочетание заболеваний еще больше увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [5, 6]. Так, ожирение ассоциировано с повышенной летальностью после проведения аортокоронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [7]. Помимо этого, у пациентов с ожирением при проведении ЧКВ риск развития

контраст-индуцированного острого повреждения почек гораздо выше, поэтому среди таких пациентов чаще возникает необходимость в проведении гемодиализа, а при массе тела ≥ 110 кг время до достижения адекватной гипокоагуляции удваивается [7].

В Азиатско-тихоокеанском когортном совместном исследовании с участием 310 283 взрослых показано, что на каждую единицу изменения индекса массы тела (ИМТ) риск неблагоприятных ишемических событий увеличивается на 9% и, напротив, каждые 2 кг/м² снижения ИМТ ассоциировались с 12% (95% ДИ: 9—15%) снижением риска развития ишемического инсульта, 8% (95% ДИ: 4—12%) снижением риска возникновения геморрагического инсульта и 11% (95% ДИ: 9—13%) снижением риска неблагоприятных коронарных событий [5]. Также связь ожирения с клинически значимой ИБС продемонстрирована в двух классических проспективных исследованиях, получивших широкое признание: Фрамингемском исследовании [6] и исследовании здоровья медсестер [8].

Одной из стратегий, направленной на повышение эффективности лечения ИБС, является применение метаболической терапии с целью обеспечения лучшей кардиоцитопротекции [9]. На сегодняшний день одним из самых изученных корректоров метаболизма является мельдоний (Милдронат). Данный препарат применяется в комплексной терапии как при ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), так и при других заболеваниях/состояниях: ХСН, дисгормональная кардиомиопатия, подострые и хронические нарушения кровоснабжения мозга (после инсульта, при цереброваскулярной недостаточности), пониженная работоспособность, физические и психоэмоциональные перегрузки [10—12]. При этом его эффективность и безопасность была продемонстрирована в ходе ряда многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [13—16]. Механизм действия мельдония (Милдронат) определяет его принадлежность к группе так называемых цитопротекторов — антигипоксантов, которые обеспечивают защиту и энергоснабжение различных клеток организма в условиях ишемии и повышенной нагрузки, что позволяет улучшать перфузию тканей при ишемии и снижать потребность миокарда в кислороде, обеспечивая мультифакторную кардиопротекцию [17].

Целью исследования субанализа исследования ИНДИКОР (ИНсулинорезистентность и сахарный ДИАбет как факторы кардиоваскулярного риска: КОРректоры метаболизма в составе комбинированной терапии ИБС и/или ХСН на фоне метаболического синдрома или сахарного диабета 2 типа) являлось изучение влияния препарата Милдронат на качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС, страдающих ожирением.

Материал и методы

ИНДИКОР — это многоцентровое контролируемое неинтервенционное исследование, включавшее 2 084 пациента, медиана возраста 62 (55; 67) года, имеющего сочетание двух (или более) диагнозов (Е66/Е11+I20/I25/I50): Е66 «Ожирение»; Е11 «Сахарный диабет 2 типа»; I20 «Стенокардия [грудная жаба]»; I25 «Хроническая ишемическая болезнь сердца»; I50 «Сердечная недостаточность» [9]. В на-

стоящий субанализ по ожирению включены 1295 пациентов с диагнозом Е66 «Ожирение». Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от приема препарата Милдронат: 1-ю группу (контрольная группа) — пациенты, находившиеся на базисной терапии для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, не принимающие Милдронат ($n=258$), 2-ю группу (группа Милдронат) — пациенты, которые в дополнение к базисной терапии получали Милдронат ($n=1037$). Назначение Милдроната осуществлялось по двум схемам: 1) 1000 мг/сут в/в струйно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием капсул 1000 мг/сут в течение 32 дней (двухступенчатая терапия) и 2) пероральный прием 1000 мг/сут в течение 42 дней.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, применяемым дозам базисных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, статины, сахароснижающие средства, нитраты, антитромботические препараты и диуретики). Единственное статистически значимое различие между группами выявлено в параметре ИМТ: в группе контроля медиана ИМТ была статистически значимо меньше в сравнении с группой пациентов, принимающих Милдронат (32,4 [30,5; 34,5] кг/м² против 33 [31; 35,1] кг/м² соответственно, $p=0,005$). Подробная клиническая характеристика включенных в субанализ пациентов представлена в **таблице**.

Длительность исследования составила 42 ± 2 дня. Исходно и через 42 ± 2 дня проводились физикальное обследование больного, регистрация стандартной электрокардиограммы, оценивался функциональный класс (ФК) стенокардии и ХСН. Динамику КЖ изучали с помощью Сизтловского опросника качества жизни больных стенокардией. Оценка астении проводилась при помощи субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью профессионального статистического пакета SAS (Statistical Analysis System), разработанного компанией «SAS Institute Inc.». Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро—Уилка. Критерию нормальности не соответствовал ни один из исследуемых показателей. Данные представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, $[Q_1; Q_3]$ — 25-й и 75-й процентиля соответственно для качественных величин — частоты встречаемости (%). Сравнение признаков двух независимых выборок проводили с помощью критерия Манна—Уитни. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2008 г., трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в субанализ

Clinical characteristics of patients included in the subanalysis

Параметр	1-я группа, базисная терапия (контрольная группа), n=258	2-я группа, базисная терапия+Милдронат (группа Милдронат), n=1037	p
Возраст, годы, Me [Q ₁ ; Q ₃]	60,8 [55; 67]	60,7 [55; 67]	0,968
Пол, мужчины, абс. (%) / женщины, абс. (%)	103 (39,9) / 155 (60,1)	428 (41,3) / 608 (58,6)	0,685
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q ₁ ; Q ₃]	32,4 [30,5; 34,5]	33 [31; 35,1]	0,005*
Объем талии/объем бедер, см, Me [Q ₁ ; Q ₃]	0,9 [0,8; 1]	0,9 [0,8; 1]	0,819
САД, мм рт.ст., Me [Q ₁ ; Q ₃]	139,7 [130; 150]	140,9 [130; 150]	0,178
ДАД, мм рт.ст., Me [Q ₁ ; Q ₃]	85,4 [80; 90]	86,6 [80; 90]	0,072
ЧСС, уд./мин, Me [Q ₁ ; Q ₃]	75,2 [68; 82]	75,3 [68; 80]	0,946
Ожирение, абс. (%)	258 (100)	1037 (100)	—
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	156 (60,5)	603 (58,1)	0,499
Ишемическая болезнь сердца (I25), абс. (%)	189 (73,3)	736 (71,0)	0,468
Стенокардия (I20), абс. (%)	173 (67,1)	678 (65,4)	0,612
Стенокардия I ФК, абс. (%)	77 (29,8)	251 (24,2)	0,198
Стенокардия II ФК, абс. (%)	129 (50)	530 (51,1)	—
Стенокардия III ФК, абс. (%)	34 (13,2)	165 (15,9)	—
Стенокардия IV ФК, абс. (%)	—	6 (0,6)	—
Хроническая сердечная недостаточность (I50), абс. (%)	184 (71,3)	716 (69,0)	0,478
ХСН ФК I NYHA, абс. (%)	53 (20,5)	184 (17,7)	0,590
ХСН ФК II NYHA, абс. (%)	153 (59,3)	629 (60,7)	—
ХСН ФК III NYHA, абс. (%)	39 (15,1)	160 (15,4)	—
ХСН ФК IV NYHA, абс. (%)	—	6 (0,6)	—
Глюкоза крови натощак, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	6,3 [5,6; 7]	6,2 [5,5; 7]	0,292
Гликированный гемоглобин, %, Me [Q ₁ ; Q ₃]	6,5 [6; 7]	6,5 [5,9; 7]	0,931
Креатинин, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	90,3 [80; 99]	89,9 [78; 101]	0,738
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	5,6 [4,9; 6,3]	5,6 [4,8; 6,3]	0,948
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	1,4 [1; 1,7]	1,4 [1,1; 1,7]	0,633
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	3 [2,3; 3,6]	3,1 [2,2; 3,9]	0,803
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q ₁ ; Q ₃]	1,9 [1,6; 2,4]	1,9 [1,5; 2,3]	0,857
Милдронат в/в струйно, 10 дней, 1000 мг, с последующим переходом на прием капсул в течение 32 дней, абс. (%)	—	272 (26,2)	—
Милдронат, перорально, 42 дня, 1000 мг, абс. (%)	—	758 (73,1)	—
Милдронат, схема приема неизвестна, абс. (%)	—	7 (0,7)	—

Примечание. * — различия между группами статистически значимы; p — достоверность различий между 1-й и 2-й группами; абс. — абсолютное число; Me — медиана; Q₁ — 25% процентиль; Q₃ — 75% процентиль; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ЧСС — частота сердечных сокращений; NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов).

Результаты

Согласно результатам Сизтловского опросника качества жизни больного со стенокардией, прием препарата Милдронат в дозе 1000 мг/сут у пациентов с ИБС статистически значимо повышал переносимость физических нагрузок, снижал частоту приступов стенокардии и повышал удовлетворенность лечением. А также улучшал ФК стенокардии (рис. 1–3).

Проспективная оценка шкалы стабильности приступов стенокардии продемонстрировала, что в группе с до-

полнительным приемом препарата Милдронат было статистически значимо больше пациентов с уменьшением частоты приступов стенокардии. По шкале частоты приступов стенокардии у пациентов в группе Милдроната общий балл (чем выше балл, тем более положительное восприятие жизни) составил 78,1 [60; 100], тогда как в группе контроля — 64 [40; 80] (p<0,001 между группами), по шкале стабильности приступов стенокардии общий балл составил 91,8 [75; 100] против 66,1 [50; 75] соответственно (p<0,001) (см. рис 1).

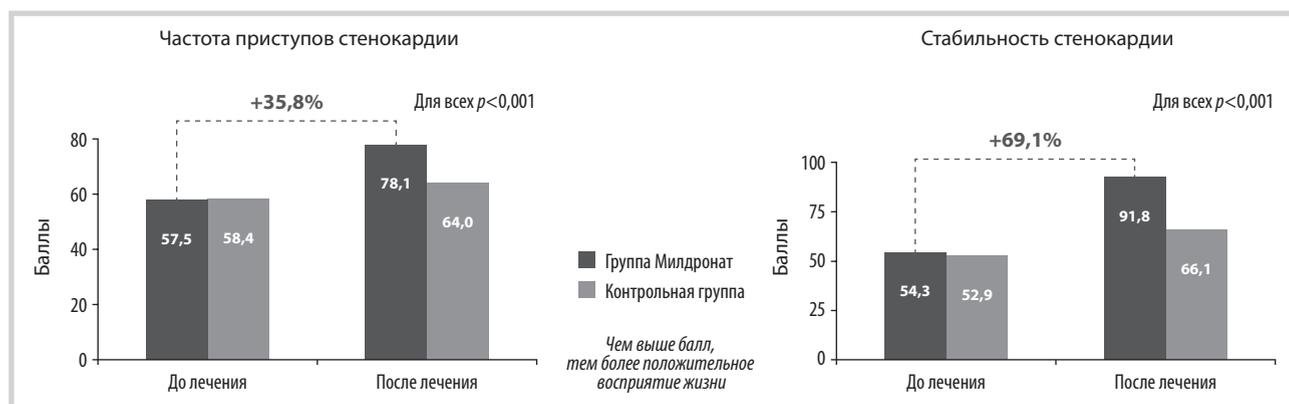


Рис. 1. Влияние препарата Милдронат на частоту и стабильность приступов стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением.

Fig. 1. Effect of Mildronate on the frequency and stability of angina attacks in patients with coronary heart disease and obesity.

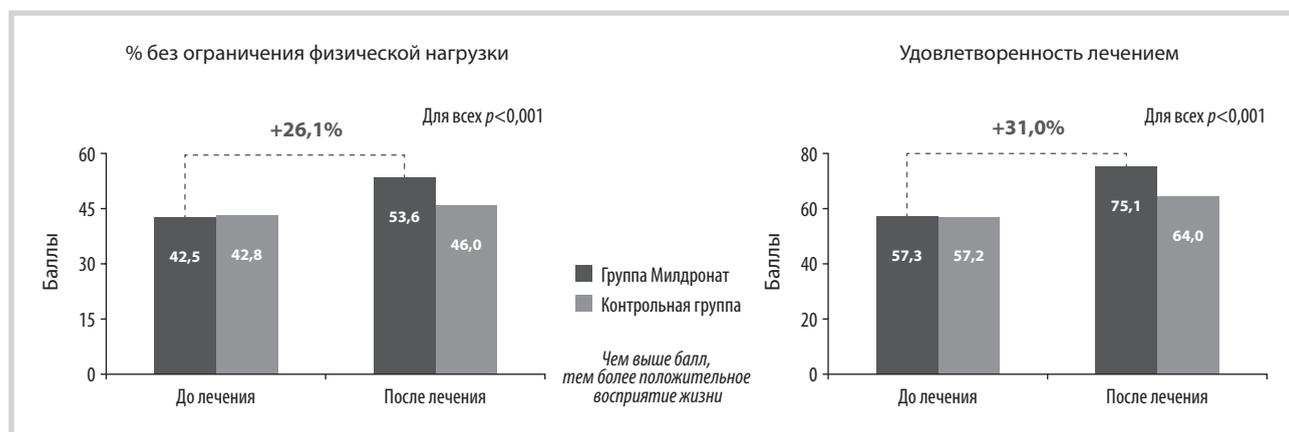


Рис. 2. Влияние препарата Милдронат на качество жизни пациента с ишемической болезнью сердца и ожирением.

Fig. 2. Effect of Mildronate on the quality of life of a patient with coronary heart disease and obesity.

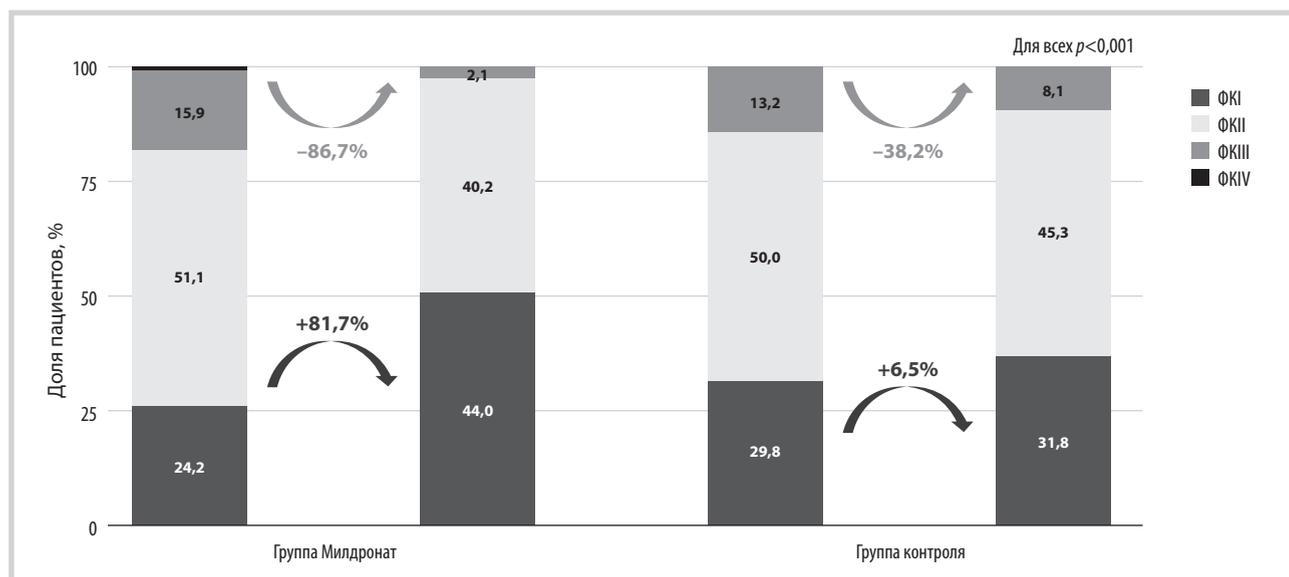


Рис. 3. Влияние препарата Милдронат на функциональный класс стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением.

Fig. 3. Effect of Mildronate on the functional class of angina in patients with coronary heart disease and obesity.

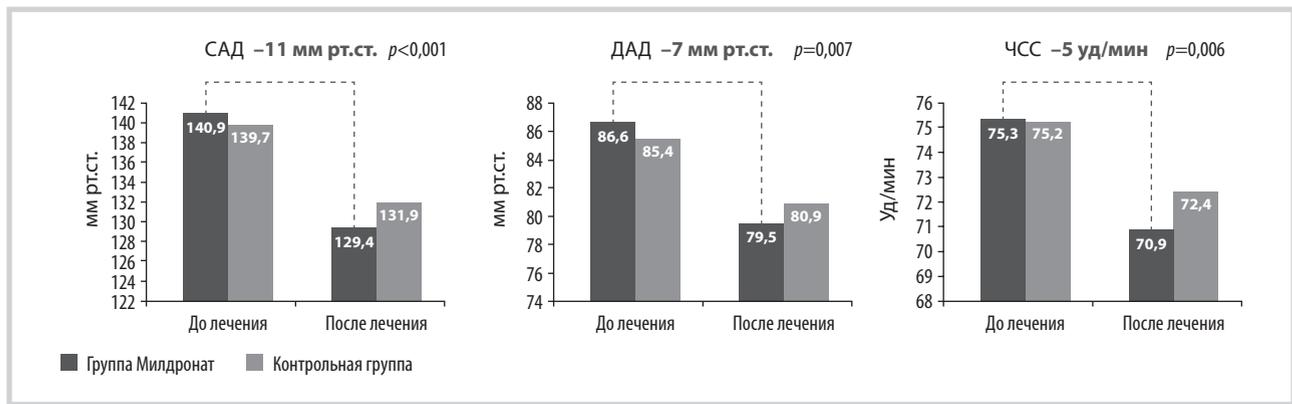


Рис. 4. Влияние препарата Милдронат на артериальное давление и частоту сердечных сокращений у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением.

Fig. 4. Effect of Mildronate on blood pressure and heart rate in patients with coronary heart disease and obesity.

Общий балл по шкале ограничений физических нагрузок в группе препарата Милдронат повысился с 42,5 [28,9; 55,6] до 53,6 [42,2; 64,4], тогда как в группе контроля — с 42,8 [33,3; 53,3] до 46 [35,6; 57,8] ($p < 0,001$ между группами) (см. рис. 2). Похожим образом увеличивалась и удовлетворенность лечением: в группе препарата Милдронат общий балл по шкале «удовлетворенность лечением» увеличился с 57,3 [47,5; 71,3] до 75,1 [66,3; 88,8], в контрольной группе — с 57,2 [45; 71,3] до 64 [48,8; 76,3] ($p < 0,001$ между группами) (см. рис 2).

На фоне приема препарата Милдронат в дозе 1000 мг в течение 42 дней в составе комбинированной терапии статистически значимо улучшился ФК стенокардии (см. рис. 3). Так, в группе препарата Милдронат отмечено статистически значимое уменьшение доли пациентов с IV ФК стенокардии (с 0,6 до 0%), с III ФК (с 15,9 до 2,1%) и со II ФК (с 51,1 до 40,2%) в сравнении с контрольной группой (III ФК — с 13,2 до 8,1% и II ФК — с 50 до 45,3%) ($p < 0,001$ между группами) (см. рис. 3).

При анализе электрокардиографии (ЭКГ) пациентов данного субанализа было выявлено статистически значимое снижение частоты блокад и частоты аритмий по сравнению с исходным состоянием в группе пациентов, принимающих Милдронат (для межгруппового сравнения: $p > 0,2$ исходно, $p < 0,05$ после курса терапии препаратом Милдронат). Частота блокад, выявленных по ЭКГ, в группе препарата Милдронат снизилась с 18,8% до 11,5%, аритмий — с 12,4% до 5,1%.

Также прием препарата Милдронат в дозе 1000 мг в течение 42 дней способствовал более интенсивному снижению артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС): в группе препарата Милдронат систолическое АД (САД) снизилось до 129,4 [123; 135] мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — до 79,5 [76; 82] мм рт.ст., ЧСС — до 70,9 [66; 76] уд./мин, что статистически значимо отличается от контрольной группы: САД — 131,9 [125; 140] мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД — 80,9 [79; 86,5] мм рт.ст. ($p = 0,007$), ЧСС — 72,4 [67; 78] уд./мин ($p = 0,006$) (рис. 4).

При анализе субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) выявлено, что в группе пациентов, принимающих Милдронат, отмечается статистически значимо более выраженное снижение общего балла по данной шка-

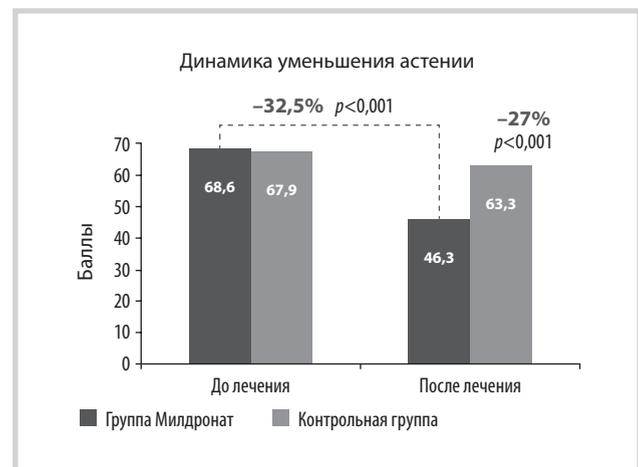


Рис. 5. Влияние препарата Милдронат на выраженность астении у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением.

Fig. 5. Effect of Mildronate on the severity of asthenia in patients with coronary heart disease and obesity.

ле (до 46,3 [38; 55] балла) в сравнении с контрольной группой (63,3 [56; 71] балла), $p < 0,001$ между группами (рис. 5).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что прием препарата Милдронат (мельдоний) в дозе 1000 мг в составе комбинированной терапии в течение 42 дней статистически значимо повышает переносимость физических нагрузок, снижает частоту приступов стенокардии, повышает удовлетворенность лечением, снижает выраженность астении и улучшает ФК стенокардии у пациентов с ИБС и ХСН с сопутствующим ожирением в сравнении с пациентами, получающими только базисную терапию сердечно-сосудистых заболеваний.

Получены статистически значимые результаты влияния приема препарата Милдронат (мельдоний) в дозе 1000 мг/сут в составе комбинированной терапии на от-

дельные параметры ЭКГ (наличие/отсутствие блокады, наличие/отсутствие аритмии). Данное влияние является благоприятным (снижение частоты блокад и аритмий), что согласуется с данными других авторов о кардиопротективном действии препарата Милдронат (мельдоний) [10].

Полученные результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований. Так, высокая антиишемическая эффективность мельдония среди пациентов с ИБС продемонстрирована в целом ряде проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований последних лет (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II) [13–15]. В исследовании MILSS I [14], включавшем 512 пациентов со стабильной ИБС, у пациентов, получавших Милдронат в дозе 1000 мг/сут, выявлено статистически значимое увеличение общего времени выполнения физических упражнений в сравнении с группой плацебо (35,18±53,29 с против 7,10±81,78 с соответственно, $p=0,002$). В исследовании MILSS II [13, 15], в котором оценивались эффективность и безопасность терапии мельдонием у 278 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II–III класса в течение 12 мес, было показано, что добавление мельдония в дозе 500 мг 2 раза в сутки к базисной терапии увеличивало продолжительность велоэргометрической нагрузки на 10%, разница с группой пациентов, находившихся только на базисной терапии,

составила 13% ($p=0,009$). Прием мельдония был ассоциирован с увеличением максимальной достигнутой нагрузки на 8,3% в сравнении с группой контроля (только базисная терапия) ($p<0,001$ между группами), увеличением длительности выполнения физической нагрузки до появления депрессии сегмента ST (483,83±193,99 с против 425,98±159,12 с соответственно, $p=0,01$ между группами) и увеличением длительности выполнения нагрузки до появления приступа стенокардии (490,50±207,27 с, против 443,06±168,91 с соответственно, $p=0,044$ между группами) [13, 15].

Заключение

Таким образом, результаты настоящего субанализа исследования ИНДИКОР свидетельствуют о том, что у пациентов с ИБС и ХСН с наличием сопутствующего ожирения добавление к базисной терапии препарата Милдронат в дозе 1000 мг/сут длительностью не менее 42 дней ассоциировано с дополнительными возможностями в улучшении ФК стенокардии, КЖ и в снижении выраженности астении.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Yan T, Zhu S, Xie C, et al. Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Bidirectional Mendelian Randomization Study. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(3):69. <https://doi.org/10.3390/jcdd9030069>
- Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic Heart Disease and Heart Failure: Role of Coronary Ion Channels. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3167. <https://doi.org/10.3390/ijms21093167>
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636–648. <https://doi.org/10.1177/2047487315569401>
- Ni Mhurchu C, Rodgers A, Pan WH, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004;33(4):751–758. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh163>
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990 Mar 29;322(13):882–889. <https://doi.org/10.1056/NEJM199003293221303>
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2022;(3):6–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Blinova NV, et al. Eurasian guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with obesity (2022). *Eurasian heart journal*. 2022;(3):6–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-3-6-56>
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995 Sep 14;333(11):677–685. <https://doi.org/10.1056/NEJM199509143331101>
- Стащенко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Есть ли преимущество от назначения кардиального цитопротектора для коррекции качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью? *Медицинский совет*. 2024;18(13):24–32. <https://doi.org/10.21518/ms2024-264>
- Statsenko ME, Turkina SV, Lopushkova YE. Are there any benefits from prescribing a cardiac cytoprotector to enhance the quality of life in patients with coronary heart disease and chronic heart failure? *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2024;(13):24–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2024-264>
- Дзерве В.Я., Калвиньш И.Я. *Милдронат в кардиологии. Обзор исследований*. Рига: АО Гриндекс. 2013. Dzerve VYa, Kalvinsh IYa. *Mildronate in cardiology. Research review*. Riga: JSC Grindeks. 2013. (In Russ.). https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf
- Логина И.П., Калвиньш И.Я. *Милдронат в неврологии. Обзор исследований*. Рига: АО Гриндекс. 2012. Logina IP, Kalvinsh IYa. *Mildronate in neurology. Research review*. Riga: JSC Grindeks. 2012. (In Russ.). https://white-medicine.com/files/pubfiles/_u1k1lpf7.pdf

12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат. РУ П №016028/02 от 20.05.2009. *Instructions for medical use of the medicinal product Mildronate*. РУ П №016028/02 от 20.05.2009. (In Russ.).
13. 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.
14. Dzerve VA. Dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: A Clinical Trial «MILSS I». *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(10):544-551.
15. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Здоровье Украины*. 2010;(7):236.
Dzerve V. The effectiveness of Mildronate in the treatment of coronary heart disease: the results of the MILSS II study. *Zdorov'e Ukrainy*. 2010;(7):236. (In Russ.).
16. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мeldonием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):25-30.
Statsenko ME, Nedogoda SV, Turkina SV, 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>
17. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мeldonий. *Медицинский совет*. 2021;(14):110-117.
Statsenko ME, Turkina SV, Lopushkova YuE. New data on well-known drug: focus on meldonium. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(14):110-117. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>

Поступила 10.12.2024

Received 10.12.2024

Принята к печати 29.12.2024

Accepted 29.12.2024