

Есть ли преимущество от назначения кардиального цитопротектора для коррекции качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью?

М.Е. Стаценко[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

С.В. Туркина, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Ю.Е. Лопушкова, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1

Резюме

Введение. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что обуславливает высокую смертность этой категории пациентов. Вопросы по предотвращению развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с СД2 и/или метаболическим синдромом (МС) сейчас до конца не решены. Один из путей возможного повышения эффективности комплексного лечения ИБС и ХСН – использование метаболических препаратов с кардиопротективным действием, в частности препарата Милдронат®.

Цель. Изучить влияние препарата Милдронат® на качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и/или МС.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование ИНДИКОР, проведенное в условиях реальной клинической практики, было включено 2 084 пациента, имеющих сочетание двух (или более) диагнозов: ожирение, СД 2-го типа, стенокардия, ИБС, ХСН. Первая группа больных находилась на терапии базисными препаратами, назначаемыми по поводу ИБС, СД 2-го типа, 2-я группа дополнительно к этому принимала Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки. Анализ изучаемых показателей оценивался исходно и через 42 дня терапии.

Результаты. Терапия в течение 42 дней у пациентов, принимавших в дополнение к базисной терапии (БТ) 1000 мг препарата Милдронат® в сутки, способствовала увеличению доли больных с ИБС, стенокардией ФК I ($\Delta, \% + 63\%$, $p < 0,001$) в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не было ($\Delta, \% + 7\%$, $p > 0,5$). Отмечено достоверное увеличение числа больных с ХСН ФК I во 2-й группе пациентов (с 23,5 до 42,1%, $\Delta, \% + 79\%$) в сравнении с 1 группой, где достоверных изменений не выявлено (22,7 до 23,7%, $\Delta, \% + 4\%$). КЖ больных ХСН по результатам Миннесотского опросника и больных с ИБС по данным Сизтловского опросника статистически значимо улучшилось в группе больных, получавших дополнительно к БТ Милдронат®, в сравнении с группой пациентов, находившихся только на БТ.

Выводы. Применение препарата Милдронат® в составе комбинированной терапии пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и/или МС, способствует снижению частоты приступов стенокардии и ФК стенокардии, ФК ХСН, а также улучшает КЖ этой категории пациентов по результатам оценки Сизтловского и Миннесотского опросников.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, стенокардия, метаболический синдром, мельдоний

Для цитирования: Стаценко МЕ, Туркина СВ, Лопушкова ЮЕ. 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>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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?

Mikhail E. Statsenko[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>, mestatsenko@rambler.ru

Svetlana V. Turkina, <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkina.vlg@gmail.com

Yulia E. Lopushkova, <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>, yulija.89@bk.ru

Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract

Introduction. Type 2 diabetes (T2D) increases the risk of developing cardiovascular diseases, which leads to a high mortality in this category of patients. Issues regarding the prevention of the onset and progression of coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) in patients with T2D and/or metabolic syndrome (MS) are still not fully understood. The use of met-

abolic drugs with cardioprotective effects, in particular Mildronate®, is one of the possibilities to improve the effectiveness of combination treatment of CHD and CHF.

Aim. To study the effect of Mildronate® on the quality of life (QoL) of patients with CHD and CHF, suffering from T2D and/or MS.

Materials and methods. A total of 2,084 patients with co-occurring two (or more) disorders: obesity, type 2 diabetes, angina pectoris, CHT, and CHF were included in the INDICOR observational study conducted in real-life clinical practice settings. Group 1 received therapy with disease-modifying agents prescribed due to CHD and T2D; Group 2 received Mildronate® at a dose of 1000 mg per day in addition to the same therapy. The studied lab test results were assessed at baseline and 42 days of therapy.

Results. A 42-day course of therapy in patients receiving Mildronate® at a dose of 1000 mg per day in addition to disease-modifying therapy (DMT) contributed to a percentage increase in the number of patients with CHD, FC (functional class) I angina pectoris ($\Delta, \% + 63\%$, $p < 0.001$) as compared to the control group with no significant changes ($\Delta, \% + 7\%$, $p > 0.5$). A significant increase in the number of patients with FC I CHF was recorded in Group 2 (from 23.5 to 42.1%, $\Delta, \% + 79\%$) as compared to Group 1, where no significant changes were detected (22.7 to 23.7%, $\Delta, \% + 4\%$). The QoL in patients with CHF based on data collected using the Minnesota Questionnaire and QoL in patients with CHD based on data collected using the Seattle Questionnaire significantly improved in the groups that received Mildronate® in addition to DMT, as compared with the group of patients who were only on DMT.

Conclusion. Results from the Seattle and Minnesota questionnaires showed that the use of Mildronate® as part of combination therapy in patients with CHD and CHF, suffering from T2D and/or MS, contributed to a significant reduction in the frequency of angina attacks and lowering angina FC, CHF FC, and also enhanced the quality of life in this category of patients.

Keywords: obesity, type 2 diabetes mellitus, angina pectoris, metabolic syndrome, meldonium

For citation: Statsenko ME, Turkina SV, Lopushkova YuE. 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*. 2024;18(13):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-264>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, лечение которых существенно увеличивает затраты здравоохранения, связанные с лечением СД2 в целом. Данные Федерального регистра сахарного диабета, охватывающего 85 регионов на 01.01.2023 г. в динамике за период 2010–2022 гг., демонстрируют, что общая численность пациентов с СД2 в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г. составила 92,33% (4,58 млн) от общей численности больных СД, увеличившись за 13-летний период (2010–2022 гг.) до 3158,8/100 тыс. населения (2036,2/100 тыс. населения в 2022 г.) [1]. Отмечена высокая смертность этой категории больных (41,2→86,1/100 тыс. населения), основная доля в которой приходится на сердечно-сосудистые причины (50,9%), что может быть связано с совокупностью различных форм поражения сердца (ишемическая болезнь сердца, диабетическая кардиомиопатия, автономная кардиальная нейропатия) у этой категории пациентов. По данным Федерального регистра сахарного диабета 2023 г., хроническая сердечно-сосудистая недостаточность является основной причиной смерти пациентов с СД2 (ХСН), далее следуют атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), в т. ч. ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), нарушения мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые события (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок, отек мозга), которые кумулятивно и стали причиной смерти 50,9% пациентов с СД2 [1].

ХСН ухудшает прогноз больных СД и является ведущей причиной их смерти. В 5-летнем когортном исследовании

A.G. Bertoni et al. [2] установлено, что смертность пожилых больных с СД при отсутствии и наличии ХСН отличается в 9,5 раза, составляя, соответственно, 3,7 и 32,7 на 100 человеко-лет. В РФ на долю ХСН приходится >24% летальных исходов больных с СД2 [1]. Несмотря на четко сформулированные в клинических рекомендациях, одобренных МЗ РФ, принципы базисной терапии ХСН [3], а также рекомендации по включению в лечение пациентов с ХСН и СД2, имеющих риск сердечно-сосудистых осложнений, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [3], вопросы по предотвращению развития и прогрессирования ХСН до настоящего времени до конца не решены. Более того, снижение риска госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, развитие сердечно-сосудистых событий, тяжелой почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти у больных СД и эффективное лечение СД у пациентов с ХСН следует рассматривать как клинические задачи, успешное решение которых может внести весомый вклад в улучшение прогноза при этих заболеваниях и улучшение качества жизни этой категории пациентов. Попыткой существенно повысить эффективность комплексного лечения ишемической болезни сердца является внедрение в клиническую практику метаболической фармакотерапии с целью обеспечения кардиоцитопroteкции. В связи с этим представляют интерес результаты многоцентрового наблюдательного исследования по оценке эффективности применения универсального корректора метаболизма препарата Милдронат® в связи с его влиянием на состояние углеводного, липидного обмена и показатели оксидативного стресса в комплексном лечении больных ИБС и/или ХСН на фоне метаболического синдрома или СД 2-го типа (исследование ИНДИКОР «ИНсулино-резистентность и сахарный ДИАбет как факторы кардиоваскулярного риска: КОРректоры метаболизма в составе

комбинированной терапии ИБС и/или ХСН на фоне МС или СД2). Мельдоний (Милдронат®) благодаря уникальному механизму действия улучшает перфузию при ишемии и снижает потребность миокарда в кислороде, обеспечивая мультифакторную кардиопротекцию в условиях ишемии [4]. Показаниями к применению его в составе комплексной терапии являются такие клинические состояния, как ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), ХСН и дисгормональная кардиомиопатия, подострые и хронические нарушения кровоснабжения мозга (после инсульта, при цереброваскулярной недостаточности), пониженная работоспособность, физические и психоэмоциональные перегрузки. Его эффективность и безопасность была продемонстрирована в ходе многих многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований [5–8].

Цель исследования – изучить влияние препарата Милдронат® на качество жизни (КЖ) пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и/или МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование ИНДИКОР, проведенное в реальной клинической практике, было включено 2 084 пациента, медиана возраста составила 62 (53; 67) года, имеющих сочетание двух (или более) диагнозов (E66/E11 + I20/I25/I50): E66 «Ожирение»; E11 «Сахарный диабет 2-го типа»; I20 «Стенокардия [грудная жаба]»; I25 «Хроническая ишемическая болезнь сердца»; I50 «Сердечная недостаточность» на базисной терапии принимающих (2-я группа) и не принимающих (1-я группа, группа контроля) Милдронат®. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, применяемым дозам базисных препаратов для лечения ИБС, ХСН, СД типа 2 (ингибиторы РААС, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, статины, сахароснижающие средства, нитраты, антитромботические и диуретические препараты).

Длительность исследования составила 42 ± 2 дня. Исходно и через 42 ± 2 дня проводилось физикальное обследование больного, оценивался ФК тяжести стенокардии и ХСН. Динамику качества жизни (КЖ) изучали с помощью специфических опросников, Миннесотского опросника качества жизни у больных с ХСН и Сиэтловского опросника качества жизни больных стенокардией. Оценивались метаболические показатели, отражающие состояние углеводного и липидного обменов: глюкоза крови натощак, гликозилированный гемоглобин, общий холестерин (ОХС) и его фракции, триглицериды (ТГ).

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 Ме [Q_1 ; Q_3],

где Ме – 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки у пациентов с ИБС и МС/СД 2-го типа, по данным оценки Сиэтловского опросника качества жизни больного со стенокардией, улучшает качество жизни пациента с ИБС, повышая переносимость физических нагрузок, снижая частоту приступов стенокардии, повышая удовлетворенность лечением (*рис. 1*).

Оценка шкалы ограничения физических нагрузок продемонстрировала, что в основной группе больных отмечено повышение общего балла с $44,4 \pm 17,84$ балла до $55,6 \pm 16,23$ балла, тогда как в группе контроля с $42,1 \pm 15,4$ до $45,5 \pm 16,23$ балла ($p_{1,2} < 0,001$).

Шкала оценки стабильности приступов стенокардии показала, что боль и стеснение в грудной клетке или ангиозную боль перестали испытывать $91,9 \pm 22,35\%$ пациентов, принимающих Милдронат®, тогда как в группе базисной терапии – $65,4\% \pm 25,24\%$ больных ($p_{1,2} < 0,001$). В обеих группах пациентов уменьшилась частота приступов стенокардии, но значительно больше при дополнительном приеме 1000 мг в сутки препарата Милдронат® в составе комбинированной терапии ($78,6 \pm 18,45\%$ vs $63,0 \pm 21,24\%$, $p < 0,001$) (*рис. 2*).

Закономерно в основной группе пациентов увеличилась удовлетворенность лечением ($75,0 \pm 15,08$ vs $63,5 \pm 17,2$ балла в группе контроля, $p < 0,001$) и изменилось отношение к болезни ($67 \pm 17,29$ vs $52,8 \pm 20,13$ балла в группе контроля, $p < 0,001$).

Оценка ФК тяжести стенокардии в анализируемых группах показала, что только при дополнительном приеме препарата Милдронат® в дозе 1000 мг в течение 42 дней в составе комбинированной терапии пациента с ИБС и ХСН статистически значимо улучшается ФК стенокардии (*рис. 3*). Отмечено достоверное увеличение доли больных с ФК I стенокардии в основной группе больных ($\Delta, \% + 63\%$, $p < 0,001$), тогда как в группе контроля (базисной терапии ИБС и ХСН) значимых изменений не произошло ($\Delta, \% + 7\%$, $p > 0,5$).

ХСН является конечной стадией сердечно-сосудистого континуума. При ХСН снижается физическая

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование ИНДИКОР
 ● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of included in the study INDICOR

Параметры	1-я группа, Базисная терапия, n = 392	2-я группа, Базисная терапия + Милдронат®, n = 1688	p
Возраст, лет	62 [54,5; 67]	62 [53; 67]	0,184
Пол, м/ж, n/%	220 (56,1%)/172 (43,9%)	952 (56,3%)/738 (43,6%)	0,94
ИМТ, кг/м²	31,3 [28,4; 34,1]	31,6 [28,7; 34,7]	0,089
ОТ/ОБ, см	0,9 [0,8; 1]	0,9 [0,8; 1]	0,39
САД, мм рт. ст.	140 [130; 150]	140 [130; 150]	0,718
ДАД, мм рт. ст.	87 [80; 90]	89 [80; 90]	0,376
ЧСС, уд/мин	76 [69; 85]	76 [69; 82]	0,604
Ожирение, n/%	289 (73,7%)	1221 (72,5%)	0,841
Сахарный диабет 2-го типа, n/%	282 (71,9%)	1159 (61%)	0,280
ХИБС, n/%	271 (69,1%)	1113 (65,8%)	0,521
Частота первичного диагноза стенокардия (грудная жаба) I20, n/%	264 (67,3%)	1110 (65%)	0,521
ФК стенокардии, n/%			0,589
• I	122 (31,1%)	510 (30,1%)	
• II	189 (48,2%)	842 (49,8%)	
• III	56 (14,3%)	234 (13,8%)	
• IV	0	7 (0,4%)	
Частота первичного диагноза хроническая ишемическая болезнь сердца I25, n/%	271 (69,1%)	1113 (65,8%)	0,303
ФК ХСН, n/%			0,456
• I	89 (22,7 %)	397 (23,5 %)	
• II	223 (56,9 %)	968 (57,2 %)	
• III	62 (15,8%)	238 (14,1%)	
• IV	0	8 (0,5%)	
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,2 [5,8; 7,1] (n = 155)	6,2 [5,6; 7,2] (n = 694)	0,93
Гликированный гемоглобин, %	6,3 [6; 7] (n = 110)	6,5 [6; 7] (n = 490)	0,92
Креатинин, мкмоль/л	91,0 [80,6; 100] (n = 292)	89 [78; 101] (n = 1251)	0,095
ОХС, ммоль/л	6,0 [5; 6,4] (n = 146)	5,8 [4,9; 6,3] (n = 680)	0,521
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1; 1,7] (n = 102)	1,3 [1,3; 1,8] (n = 460)	0,398
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,3; 3,7] (n = 113)	3,1 [2,3; 3,9] (n = 510)	0,569
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,7; 2,4] (n = 102)	2,0 [1,5; 2,4] (n = 484)	0,693
Базисная терапия ХСН, n/%	392 (100%)	1692 (100%)	0,246
Средства для лечения СД 2-го типа, n/%	174 (44,4%)	711 (42%)	0,393
Милдронат® в/в струйно, 10 дней, 1000 мг, с последующим переходом на прием капсул в течение 32 дней	0	483 (28,5%)	
Милдронат®, перорально, 42 дня, 1000 мг	0	1195 (70,6%)	
Нет данных		14 (0,8%)	

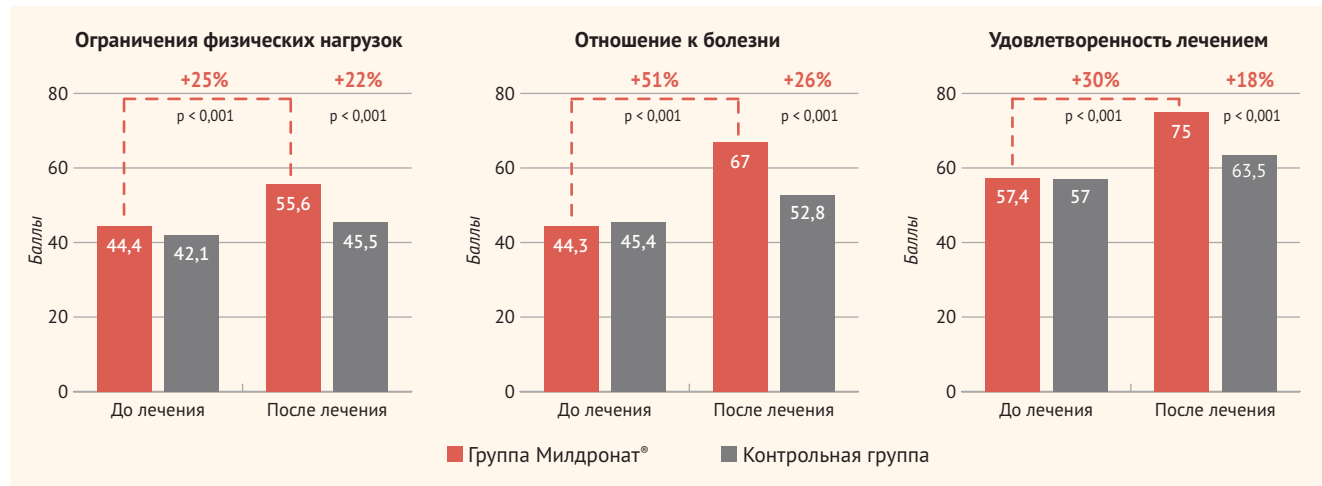
Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца, ФК стенокардии – функциональный класс стенокардии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа.

активность, способность двигаться и участвовать в повседневной жизни, что негативно сказывается на КЖ больных. В исследовании ИНДИКОР в ходе проведения терапевтических мероприятий отмечено статистически значимое улучшение клинического состояния в обеих группах пациентов. Однако надо отметить, что более выраженные позитивные изменения в клиническом состоянии были обнаружены у больных, получавших

метаболический препарат Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки в течение 42 дней в составе комбинированной терапии ХСН. Через 42 ± 2 дня у всех пациентов наблюдалась достоверная положительная динамика ФК ХСН, статистически значимо увеличилось число больных с ФК I ХСН (с 23,5 до 42,1%, Δ ,% + 79% vs 22,7 до 23,7%, Δ ,% + 4% в группе контроля (базисная терапия ХСН) (рис. 4).

● **Рисунок 1.** Влияние препарата Милдронат® на качество жизни пациента с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / СД2

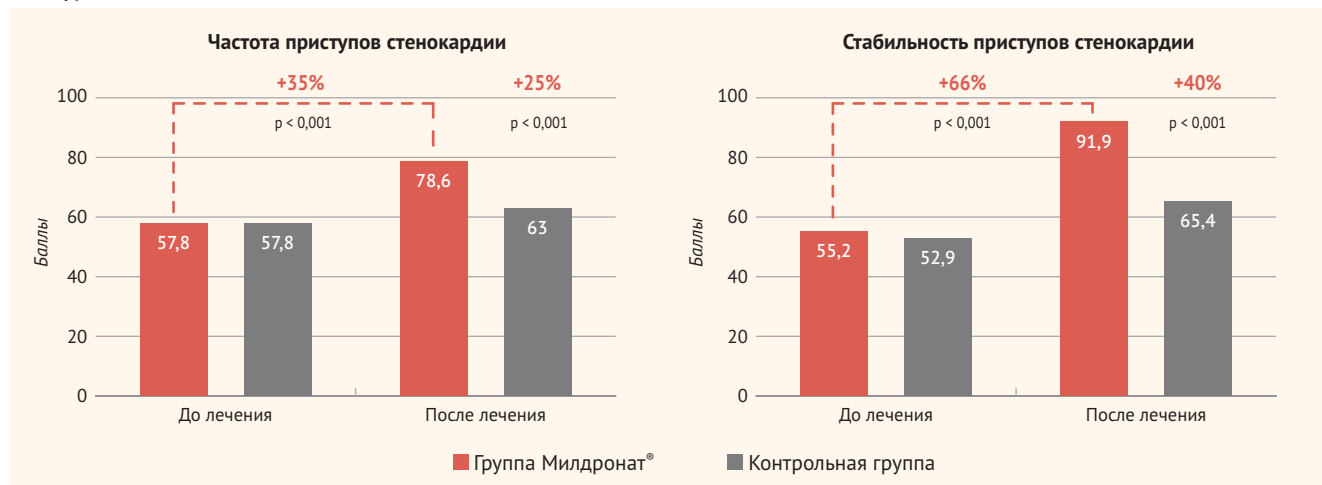
● **Figure 1.** The effect of Mildronate® on the quality of life of in patients with coronary heart disease and type 2 MetS/DM



*Чем выше балл, тем более положительное восприятие жизни.

● **Рисунок 2.** Влияние препарата Милдронат® на частоту и стабильность приступов стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / СД2

● **Figure 2.** The effect of Mildronate® on the frequency and stability of angina attacks in patients with coronary heart disease and type 2 MetS/DM2



Обращает на себя внимание то, что, по данным оценки Миннесотского опросника, Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки, назначаемый в составе комбинированной терапии, способствовал улучшению качества жизни пациента с ХСН и МС/СД 2-го типа, статистически значимые изменения получены по всем показателям опросника.

Показатели общего физического компонента здоровья в группе больных, принимающих Милдронат® в составе комбинированной терапии ХСН, статистически значимо снизились с 20,3 до 11,9 балла ($\Delta, \%$ – 41,4%), в группе базисной терапии ХСН – с 20,3 до 17,6 балла ($\Delta, \%$ – 13,3%) ($p < 0,001$). Улучшились эмоциональные аспекты КЖ больных основной группы (отмечено снижение показателя с 11,8 до 6,5 балла vs с 12,3 до 10,5 балла в группе контроля; $\Delta, \%$ – 44,9% и $\Delta, \%$ – 14,6 соответственно, $p < 0,001$). Оценка социальной составляющей качества жизни больного с ХСН показала снижение показателя с 18,9 до 11,6 балла vs с 19 до 16,5 балла в группе контроля; $\Delta, \%$ – 38,6% и $\Delta, \%$ – 13,1 в основной

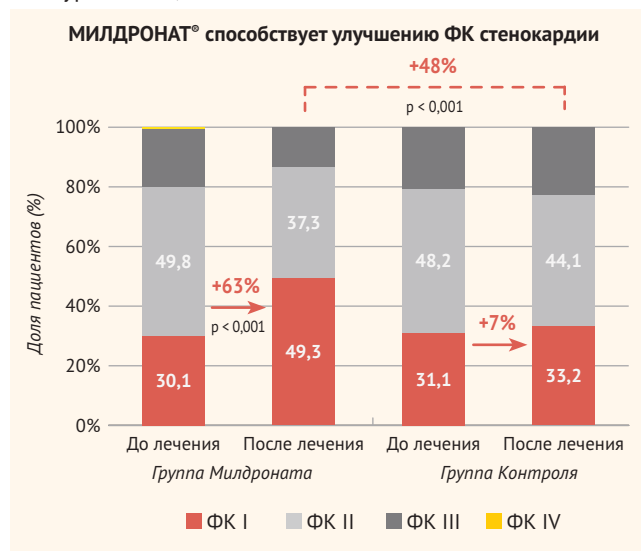
и контрольной группе соответственно, $p < 0,001$). Хочется особо отметить, что пациенты, принимающие Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки в составе комбинированной терапии ХСН, отвечая на вопросы Миннесотского опросника, отметили статистически значимое уменьшение чувства слабости и вялости, необходимости отдыхать днем, улучшился ночной сон, повысилось настроение.

Оценка влияния комбинированной терапии пациентов с ИБС и МС/СД 2-го типа с включением препарата Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки выявила его положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена (табл. 2).

К 42-му дню исследования уровень глюкозы крови натощак у пациентов, получающих Милдронат®, имел тенденцию к снижению. Уровни ОХС и ХС ЛПНП в группе пациентов на БТ с применением препарата Милдронат® достоверно снижались по сравнению с пациентами, находящимися только на БТ (табл. 2).

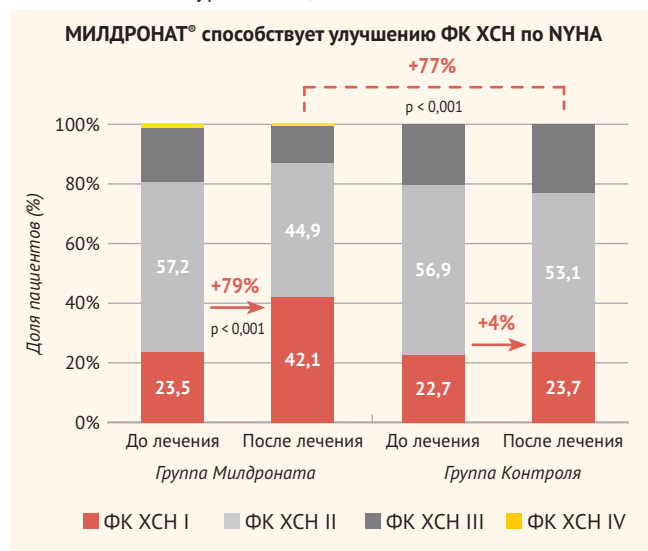
● **Рисунок 3.** Влияние препарата Милдронат® на функциональный класс стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / СД2

● **Figure 3.** The effect of Mildronate® on functional class of angina pectoris in patients with coronary heart disease and type 2 MetS/DM



● **Рисунок 4.** Влияние препарата Милдронат® на функциональный класс хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью и СД2 и/или метаболическим синдромом

● **Figure 4.** The effect of Mildronate® on functional class of CHF in patients with coronary heart disease and chronic heart failure and type 2 MetS/DM



● **Таблица 2.** Влияние препарата Милдронат® в дозе 1000 мг в сутки на показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, страдающих СД2 типа и/или метаболическим синдромом

● **Table 2.** The effect of Mildronate® at a dose of 1000 mg per day on carbohydrate and lipid metabolism of a patient with CHF and type 2 MetS/DM

Параметры	До лечения		p	После лечения		p
	Базисная терапия + Милдронат®, n = 1688	Базисная терапия, n = 392		Базисная терапия + Милдронат®, n = 1688	Базисная терапия, n = 392	
Глюкоза, ммоль/л	6,7	6,7	0,93	6,1	6,3	0,073
HbA1c, %	6,6	6,6	0,93	6,2	6,3	0,311
ОХС, ммоль/л	5,6	5,7	0,521	5,1	5,4	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4	3,5	0,017	2,8	3,3	0,017

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности,

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что показатели КЖ позволяют оценить не только общее благополучие пациента на данный момент, но и динамику изменений течения заболевания в течение времени или на фоне каких-либо лечебных мероприятий и являются прогностическим маркером исходов ИБС [9, 10]. По данным исследования CADENCE (Coronary Artery Disease in General Practice Study), 29% пациентов с более тяжелой ХСН имели существенно худшее КЖ (по данным Сизтловского опросника) и ограничения физической активности по сравнению с лицами с минимальной частотой загрудинных болей (менее 1 раза в неделю на протяжении 4 нед.) [11]. Несмотря на имеющийся в распоряжении врачей широкий арсенал методов для лечения ХСН, уровень КЖ пациентов остается на сегодняшний

день не таким высоким, как хотелось бы. Поэтому данные, полученные в ходе наблюдательного исследования ИНДИКОР, которое проводилось в реальной клинической практике на большой популяции пациентов с ИБС и ХСН, МС/СД 2-го типа, результаты которого свидетельствуют о возможности повысить КЖ этой категории пациентов, имеют важное практическое значение.

В проведенном исследовании ИНДИКОР, по данным Сизтловского опросника, дополнительный прием препарата Милдронат® ассоциировался с более выраженным антиангинальным эффектом терапии, что привело к достоверному повышению переносимости физической нагрузки и росту удовлетворенности лечением. Кроме того, применение Милдронат® у пациентов позволило существенно снизить частоту ангинозных приступов, что может быть связано с прямым антиишемическим действием препарата, возможностью

коррекции нарушений метаболизма миокарда, выявляемых при ХСН и СД 2-го типа и/или МС. Противоишемическая и антиангинальная эффективность препарата была убедительно продемонстрирована в двух международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях МИЛСС I и МИЛСС II (Эффективность и безопасность Милдроната при Лечении пациентов со Стабильной Стенокардией), включающих в первом 512 пациентов, во втором – 317 больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК. Согласно данным исследования МИЛСС I, оптимальная доза препарата составляет 1000 мг/сут, а результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования МИЛСС II с участием 317 пациентов подчеркнули, что стандартная терапия в сочетании с применением препарата Милдронат® (мельдоний) значительно повышает толерантность пациентов к физической нагрузке, увеличивает время до возникновения приступа стенокардии, увеличивает время до возникновения депрессии сегмента ST, улучшает качество жизни пациентов [4–8]. Механизм антиишемического действия препарата Милдронат® хорошо изучен (рис. 5) [12].

Милдронат® обладает способностью вмешиваться в механизмы, опосредованные L-карнитином. Эффекты Милдронат® реализуются главным образом путем ингибирования γ -бутиробетаингидроксилазы, 2-оксоглутарат-оксигеназы, участвующей в заключительном этапе биосинтеза карнитина [13]. Снижая концентрацию карнитина, он обеспечивает более экономное потребление кислорода в условиях ишемии, ингибируя биосинтез карнитина, предотвращает накопления цитотоксических промежуточных продуктов бета-окисления жирных кислот в ишемизированных тканях, тем самым уменьшая повреждение тканей.

Следует отметить значимое влияние препарата на клиническое состояние пациента с ХСН. В группе больных,

принимающих мельдоний в комбинированной терапии ХСН/ ИБС и СД 2-го типа/МС, статистически значимо увеличилось число больных с ФК I ХСН. Отмеченные эффекты могут быть опосредованы за счет устранения патологического нарушения регуляции ацилкарнитина в кардиомиоцитах при лечении препаратом Милдронат® [14]. Полученные в исследовании ИНДИКОР клинические результаты созвучны полученным ранее данным. Включение препарата Милдронат® в комплексную терапию ХСН в дозе 1000 мг в сутки в течение 12 нед. способствовало снижению функционального класса (ФК) сердечной недостаточности, повышению толерантности к выполнению физических нагрузок, увеличению сократимости миокарда (фракция выброса), улучшению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), улучшению самочувствия и качества жизни больных [6, 15–18].

В исследовании ИНДИКОР отмечено, что пациенты с ХСН, по данным оценки Миннесотского опросника, демонстрировали пониженную активность, снижение мотивации, были нарушены физические, эмоциональные аспекты и социальная составляющая жизни пациента с ХСН. Усталость была часто связана с ХСН и приводила к снижению мотивации, качества жизни и т. д. Из всех симптомов ХСН утомляемость часто называют наиболее распространенным симптомом, имеющим особое значение, поскольку она вызывает функциональные ограничения, которые могут повлиять на психологическое и социальное состояние пациентов и ухудшить качество их жизни [19]. Прием препарата Милдронат® в составе комбинированной терапии пациентов с ИБС и ХСН в проведенном исследовании ИНДИКОР сопровождался улучшением физической и эмоциональной составляющей КЖ, значимо изменилась социальная составляющая качества жизни больного с хронической сердечной недостаточностью, что может быть связано с доказанным антигипоксическим, антиоксидантным,

● **Рисунок 5.** Механизм действия препарата Милдронат® [12]

● **Figure 5.** The mechanism of action of Mildronate® [12]



цитопротективным и ангиопротективным действием, а также энергопротекторным эффектом мельдония. Опо-средованно Милдронат® усиливает образование оксида азота, что приводит к улучшению тканевой микроциркуляции, устранению вазоспазма при активации симпат-адrenalовой и ренин-ангиотензиновой системы, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность мембран эритроцитов (антипротромбогенный эффект) [20–22].

ВЫВОДЫ

Таким образом, исследование ИНДИКОР, проведенное в реальной клинической практике с целью оценки эффективности применения универсального корректора метаболизма Милдронат®, показало необходимость

его включения в дозе 1000 мг в сутки длительностью не менее 42 дней в состав комбинированной терапии пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и/или МС, в связи с дополнительными возможностями улучшения ФК ХСН и стенокардии у этой категории пациентов. Кроме того, важным результатом включения препарата в состав комбинированной терапии пациентов с ИБС и ХСН, страдающих СД 2-го типа и /или МС, стало значимое улучшение качества их жизни. Отмечены дополнительные положительные эффекты препарата на показатели углеводного и липидного обмена у этой категории пациентов.



Поступила / Received 03.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2024

Принята в печать / Accepted 24.06.2024

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ, Мокрышева НГ. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
2. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699–703. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>.
3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.
4. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Лопушкова ЮЕ. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. *Медицинский совет*. 2021;(14):110–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-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>.
5. 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. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Mildronate-improves-the-exercise-tolerance-in-with-Dzerve-Matisone/e7709fd78ef2e653f7aad85cd9b7f83244cdfb4e>.
6. Dzerve V. 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):544–551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22186118>.
7. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Здоровье Украины*. 2010;(7):236. Режим доступа: https://studylib.ru/doc/2532644/e-ffektivnost_-mildronata-v-lechenii-ishemicheskoy-bolezni. 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.) Available at: https://studylib.ru/doc/2532644/e-ffektivnost_-mildronata-v-lechenii-ishemicheskoy-bolezni.
8. Стаценко МЕ, Недогода СВ, Туркина СВ, Тыщенко ИА, Полетаева ЛВ, Цома ВВ и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(1):25–30. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-25-30>. Statsenko ME, Nedogoda SV, Turkina SV, Tyshchenko IA, Poletaeva LV, Tsoma VV 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>.
9. Souza EN, Quadros AS, Maestri R, Albarrán C, Sarmiento-Leite R. Predictors of quality of life change after an acute coronary event. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(4):229–235. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2008001600008>.
10. Westin L, Nilstun T, Carlsson R, Erhardt L. Patients with ischemic heart disease: quality of life predicts long-term mortality. *Scand Cardiovasc J*. 2005;39(1-2):50–54. <https://doi.org/10.1080/14017430410003903>.
11. Beltrame JF, Weekes AJ, Morgan C, Tavella R, Spertus JA. The prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices: the coronary artery disease in general practice (CADENCE) Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(16):1491–1499. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.295>.
12. Дзерве ВЯ, Калвинш ИЯ. Милдронат в кардиологии: обзор исследований. Рига; 2013. 76 с. Режим доступа: https://white-medicine.com/files/pubfiles/_zlmf4se9.pdf.
13. Islam MS, Markoulides M, Chowdhury R, Schofield CJ. Structural analysis of the 2-oxoglutarate binding site of the circadian rhythm linked oxygenase JMD5. *Sci Rep*. 2022;30;12(1):20680. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24154-0>.
14. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate in complex treatment of angina through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med*. 2002;12(6):275–279. [https://doi.org/10.1016/s1050-1738\(02\)00175-5](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(02)00175-5).
15. Стаценко МЕ, Старкова ГВ, Говоруха ОА, Бурлай СВ, Спорова ОЕ, Беленкова СВ. Возможности применения Милдроната в комплексном лечении ХСН у больных в раннем постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2005;(6):62–66. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2344>. Statsenko ME, Starkova GV, Govorukha OA, Burlay SV, Sporova OE, Belenkova SV. Mildronate in complex chronic heart failure management among patients in early postinfarction period. *Russian Journal of Cardiology*. 2005;(6):62–66. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2344>.
16. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Шилина НН. Роль рFox-ингибиторов в лечении больных с острой ишемией миокарда. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):54–59. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2014/1/030040-3660201419>. Statsenko ME, Turkina SV, Shilina NN. Role of pFox inhibitors in the treatment of patients with acute myocardial ischemia. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(1):54–59. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskijarkhiv/2014/1/030040-3660201419>.
17. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Фабрицкая СВ, Шилина НН. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2017;57(4):58–63. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.4.58-63>. Statsenko ME, Turkina SV, Fabritskaya SV, Shilina NN. Efficacy of Short-Term Therapy With Meldonium in Patients With Chronic Heart Failure of Ischemic Etiology and Type 2 Diabetes Mellitus. *Kardiologiya*. 2017;57(4):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.4.58-63>.
18. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Тыщенко ИА, Фабрицкая СВ, Полетаева ЛВ. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека*. 2017;(6):75–80. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>. Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA, Fabritskaya SV, Poletaeva LV. Potentials for the drug correction of secondary mitochondrial dysfunction in patients with coronary artery disease and comorbid pathology. *Farimateka*. 2017;(6):75–80. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/34751>.
19. Williams BA. The clinical epidemiology of fatigue in newly diagnosed heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0555-9>.

20. Dambrova M, Chlopicki S, Liepinsh E, Kirjanova O, Gorshkova O, Kozlovski VI et.al. The methylester of gamma-butyrobetaine, but not gamma-butyrobetaine itself, induces muscarinic receptor-dependent vasodilatation. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2004;369(5):533–539. <https://doi.org/10.1007/s00210-004-0925-6>.
21. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res.* 2016;113(Pt B):771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
22. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Лопушкова ЮЕ. Влияние мельдония в составе комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких на показатели variability ритма сердца. *Терапия.* 2023;9(4):153–161. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.4.153-161>.
Statsenko ME, Turkina SV, Lopushkova YE. The effect of meldonium on the heart rate variability in the complex therapy of patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy.* 2023;9(4):153–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.4.153-161>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Е. Стаценко
 Концепция и дизайн исследования – М.Е. Стаценко
 Написание текста – М.Е. Стаценко, С.В. Туркина
 Сбор и обработка материала – М.Е. Стаценко, С.В. Туркина
 Обзор литературы – С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова
 Анализ материала – М.Е. Стаценко, С.В. Туркина
 Статистическая обработка – С.В. Туркина
 Редактирование – М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова
 Утверждение окончательного варианта – М.Е. Стаценко

Contribution of authors:

Concept of the article – Mikhail E. Statsenko
 Study concept and design – Mikhail E. Statsenko
 Text development – Mikhail E. Statsenko, Svetlana V. Turkina
 Collection and processing of material – Mikhail E. Statsenko, Svetlana V. Turkina
 Literature review – Svetlana V. Turkina, Yulia E. Lopushkova
 Material analysis – Mikhail E. Statsenko, Svetlana V. Turkina
 Statistical processing – Svetlana V. Turkina
 Editing – Mikhail E. Statsenko, Svetlana V. Turkina, Yulia E. Lopushkova
 Approval of the final version of the article – Mikhail E. Statsenko

Информация об авторах:

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; mestatsenko@rambler.ru
Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; turkina.vlg@gmail.com
Лопушкова Юлия Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней, Волгоградский государственный медицинский университет; 400131, Россия, Волгоград, Площадь Павших Борцов, д. 1; yulija.89@bk.ru

Information about the authors:

Mikhail E. Statsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; mestatsenko@rambler.ru
Svetlana V. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; turkina.vlg@gmail.com
Yulia E. Lopushkova, Assistant the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; yulija.89@bk.ru