

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ПЕРЕГРУЗОК В УСЛОВИЯХ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

В.Н. Шишкова¹, С.М. Крыжановский², В.А. Шишков³, В.Г. Винокуров¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», г. Москва

Адрес для переписки:

Шишкова Вероника Николаевна, Veronika-1306@mail.ru

Ключевые слова:

психоэмоциональные нарушения, психоэмоциональное напряжение, хронический стресс, когнитивные нарушения, вегетативная дисфункция, мелдоний, магнийсодержащие препараты

Для цитирования:

Шишкова В.Н., Крыжановский С.М., Шишков В.А., Винокуров В.Г. Оценка влияния метаболической терапии на состояние пациентов со сниженной работоспособностью на фоне психоэмоциональных перегрузок в условиях амбулаторной практики. Фармакология & Фармакотерапия. 2025; 5: ##-##. DOI 10.46393/27132129_2025_5_

Резюме

Актуальность коррекции состояний, связанных с психоэмоциональным напряжением на фоне перенесенного хронического стресса, определяется их высокой распространенностью и значимым влиянием на качество жизни пациентов.

Цель исследования: оценить влияние терапии оригинальным препаратом мелдония (Милдронат® 250 мг, Гриндекс, Латвия) на клиническую эффективность, стрессоустойчивость и адаптационные возможности у амбулаторных пациентов со сниженной работоспособностью без хронических заболеваний на фоне хронического психоэмоционального стресса.

Материал и методы. В неинтервенционное наблюдательное проспективное исследование включено 300 пациентов со сниженной работоспособностью после психоэмоционального/хронического стресса. Пациенты были разделены на две группы: получавшие Милдронат® (n = 199) и препараты магния (n = 101). Группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам, включая возраст, пол, антропометрические данные, исходный уровень стресса (PSS-10, шкала Холмса-Рея), скорость мышления и вегетативные показатели, а также отсутствие сопутствующей тревоги/депрессии (HADS < 8).

Результаты. *Первичная конечная точка.* Доказана статистически значимая эффективность препарата Милдронат®. К 14-му дню терапии среднее снижение общего балла PSS-10 (уменьшение стресса) было достоверно больше в группе препарата Милдронат® (-7,3 ± 8,40) по сравнению с группой препаратов магния (-3,8 ± 8,30), p < 0,001.

Вторичные конечные точки. Применение препарата Милдронат® обеспечило более выраженное снижение общего уровня стресса, обусловленное как значительным уменьшением баллов по субшкале «Перенапряжение» и увеличением количества баллов по субшкале «Противодействие стрессу», так и улучшением способности пациентов противодействовать стрессу, по сравнению с препаратами магния. PSS-10, субшкалы (14-й день): в группе препарата Милдронат® зафиксировано меньшее количество баллов по субшкале «Перенапряжение» (11,0 vs 14,4, p < 0,001) и большее – по субшкале «Противодействие стрессу» (10,2 vs 8,7, p = 0,015).

CGI (клиническое улучшение): к 14-му и 28/42-му дню терапии в группе препарата Милдронат® зарегистрировано статистически значимо большее число пациентов с оценкой «значительное улучшение» и «очень значительное улучшение» (суммарно 70,9% vs 44,6%, p = 0,001). Клиническое состояние пациентов к 14-му дню наблюдения, отраженное в результатах оценки по шкале общего клинического впечатления (CGI-I), показало, что в группе пациентов, получавших Милдронат®, к 14-му дню наблюдения было достоверно больше число участников со «значительным» (14,1 балла) и «выраженным» (56,8 балла) клиническим улучшением состояния в сравнении с группой пациентов, получавших препараты магния, со «значительным» (5 баллов) и «выраженным» (39,6 балла) клиническим улучшением состояния, при этом группы отличались по данным показателям достоверно (p = 0,001).

Субъективные жалобы: на 14-й день лечения повышенная утомляемость, трудности с концентрацией внимания, трудности с засыпанием, нарушение сна, беспокойство по мелочам, неспособность расслабиться, подавленное настроение статистически достоверно реже встречались в группе препарата Милдронат®.

Скорость мышления: к 14-му дню лечения в группе пациентов, принимавших Милдронат®, были в 2,4 раза выше показатели по тесту «Символы и цифры» – соответственно 9,8 балла vs 4,1 балла (p = 0,008) в группе пациентов, принимавших препараты магния.

Вегетативные и функциональные индексы: на 14-й день в группе пациентов, получавших Милдронат®, зафиксировано более значимое улучшение по опроснику синдрома вегетативной дисфункции ($p = 0,023$) и по коэффициенту выносливости ($p = 0,046$).

Заключение. У пациентов, получавших Милдронат® 250 мг (Гриндекс, Латвия) в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней, отмечено достоверное улучшение психоэмоционального состояния, вегетативного статуса и когнитивного функционирования в сравнении с группой пациентов, получавших препараты магния. Милдронат® 250 мг помогает противостоять стрессу и улучшает адаптационные возможности организма у амбулаторных пациентов со сниженной работоспособностью без хронических заболеваний на фоне хронического психоэмоционального стресса / психоэмоциональных перегрузок.

EVALUATION OF THE IMPACT OF METABOLIC THERAPY ON THE CONDITION OF PATIENTS WITH REDUCED PERFORMANCE DUE TO PSYCHOEMOTIONAL OVERLOAD IN AN OUTPATIENT SETTING

V.N. Shishkova¹, S.M. Kryzhanovsky², V.A. Shishkov³, V.G. Vinokurov¹

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow

² Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

³ Russian Biotechnological University, Moscow

For correspondence:

Veronika N. Shishkova, Veronika-1306@mail.ru

Key words:

psychoemotional disorders, psychoemotional tension, chronic stress, cognitive impairment, autonomic dysfunction, meldonium, magnesium-containing drugs

For citation:

Shishkova V.N., Kryzhanovsky S.M., Shishkov V.A., Vinokurov V.G. Evaluation of the impact of metabolic therapy on the condition of patients with reduced performance due to psychoemotional overload in an outpatient setting. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2025; 5: ##-##. DOI 10.46393/27132129_2025_5_

Summary

The relevance of treating conditions associated with psychoemotional stress associated with chronic stress is determined by their high prevalence and significant impact on patients' quality of life.

The aim of this non-interventional, observational, prospective study was to evaluate the effect of therapy with the original meldonium preparation (Mildronate® 250 mg, Grindeks, Latvia) on clinical efficacy, stress resistance, and adaptive capacity in outpatients with reduced performance and no chronic illnesses, who suffered from chronic psychoemotional stress.

Material and methods. This observational, prospective study included 300 patients with reduced performance following psychoemotional/chronic stress. Patients were divided into two groups: Mildronate® ($n = 199$) and magnesium supplements ($n = 101$). The groups were comparable in terms of key demographic and clinical characteristics, including age, gender, anthropometric data, baseline stress level (PSS-10, Holmes-Ray), thinking speed and autonomic indices, and the absence of concomitant anxiety/depression (HADS < 8).

Results. Primary endpoint: Mildronate® demonstrated statistically significant efficacy. By day 14 of therapy, the mean reduction in the total PSS-10 score (stress reduction) was significantly greater in the Mildronate® group (-7.3 ± 8.40) compared to the magnesium group (-3.8 ± 8.30), $p < 0.001$.

Secondary endpoints: Mildronate® treatment resulted in a more significant reduction in overall stress levels, driven by both a significant decrease in the "Overexertion" subscale scores and an increase in the "Coping with Stress" subscale scores, as well as an improvement in patients' ability to cope with stress compared to magnesium supplements. PSS-10 subscales (day 14): The Mildronate® group showed fewer points on the "Overexertion" subscale (11.0 vs 14.4, $p < 0.001$) and higher scores on the "Coping with Stress" subscale (10.2 vs 8.7, $p = 0.015$).

CGI (Clinical Improvement): By the 14th and 28/42nd day of therapy, a statistically significantly higher number of patients with the assessment "much" and "very much improved" were registered in the Mildronate® group (a total of 70.9% vs 44.6%, $p = 0.001$). The clinical condition of patients by the 14th day of observation, reflected in the results of the assessment on the Clinical Global Impression scale (CGI-I), showed that in the group of patients receiving Mildronate®, by the 14th day of observation, there were significantly more participants with "significant" (14.1 points) and "marked" (56.8 points) clinical improvement, compared to the group of patients receiving magnesium preparations with "significant" (5 points) and "marked" (39.6 points) clinical improvement, while the groups differed significantly in these indicators ($p = 0.001$).

Subjective complaints: On the 14th day of treatment (increased fatigue, difficulty concentrating, difficulty falling asleep, sleep disturbances, anxiety over trivial matters, inability to relax, depressed mood) were statistically significantly less common in the Mildronate® group.

Speed of thought: According to the "Symbols and Numbers" test, by the 14th day of treatment, the Mildronate® group demonstrated 2.4 times higher scores on the scale for assessing changes in speed of thought – 9.8 points, respectively, compared to 4.1 points ($p = 0.008$) in the magnesium group.

Autonomic and functional indices: On the 14th day, the Mildronate® group showed a more significant improvement in the autonomic dysfunction syndrome questionnaire ($p = 0.023$) and in the endurance coefficient ($p = 0.046$).

Conclusion. In a group of patients receiving Mildronate® 250 mg (Grindeks, Latvia) at a daily dose of 500 mg for 14 days, significant improvements in psychoemotional state, autonomic status, and cognitive functioning were observed, compared to a group of patients receiving magnesium-containing preparations. Mildronate® 250 mg helps counteract stress and improve the body's adaptive capacity in outpatients with reduced performance without chronic diseases due to chronic psychoemotional stress / psychoemotional overload.

В современной клинической практике особое внимание уделяется выявлению и профилактике психосоциальных факторов риска (ПСФР), приводящих к дисфункциям различных систем и органов с последующим формированием соматических и психосоматических заболеваний, а также существенно влияющих на качество жизни и прогноз пациентов. Восстановление способности организма к саморегуляции является основополагающим фактором в патогенетической коррекции заболеваний, сопровождаемых неадекватной адаптационной реакцией [1].

Среди ПСФР выделяют острый и хронический стресс, а также психоэмоциональные нарушения, возникающие как следствие пережитых стрессовых ситуаций [2]. Известно, что острый и хронический психоэмоциональный стресс оказывает прямое негативное воздействие на центральную нервную систему, вызывает истощение адаптационных возможностей, снижает эффективность механизмов стрессоустойчивости и может способствовать развитию заболеваний. Влияние стресса на головной мозг также реализуется через нарушение баланса вегетативной регуляции с повышением активности симпатической системы, что создает предпосылки для развития артериальной гипертензии и может приводить в дальнейшем к снижению церебральной перфузии. Развитие процессов дезадаптации негативно влияет на функционирование микроглии, что может способствовать развитию и прогрессированию когнитивных нарушений [3]. Возникающие при хроническом стрессе нейрохимические изменения приводят к изменениям эмоционального фона, что может быть связано с активацией лимбической системы. В патогенезе нарушений, возникающих на фоне стресса, также большая роль отводится окислительному стрессу, гипоксии, энергетическому дисбалансу и эндотелиальной дисфункции, что обуславливает целесообразность применения препаратов с антиоксидантной и антигипоксантами, цито- и вазопротективной, а также энергокорректирующей активностью [4]. Исходя из вышеизложенного, применение препаратов, оказывающих такое мультифункциональное воздействие на основные патофизиологические механизмы реализации стрессовой реакции, позволило бы уменьшить патологическое влияние психоэмоци-

нальных перегрузок на организм и снизить риск развития осложнений.

Препарат Милдронат® (Гриндекс, Латвия) – конкурентный ингибитор γ -бутиробетаингидроксилазы, в основе действия которого лежит уменьшение концентрации карнитина в организме. В связи с этим ограничивается транспорт в клетки длинноцепочечных жирных кислот, внутриклеточное накопление их активированных форм. В условиях ишемии, например у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, подобный механизм действия препарата Милдронат® обеспечивает стойкую защиту клеток. Вторым механизмом действия препарата Милдронат® является некарнитиновый – стимуляция синтеза эндогенного NO, связанная с этим периферическая вазодилатация, положительное влияние на реологические свойства крови и, как следствие, улучшение периферического кровообращения. В условиях повышенной нагрузки мельдоний восстанавливает равновесие между доставкой кислорода и потребностью клеток в нем, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения, а также оказывает тонизирующее влияние [5]. В результате применения препарата Милдронат® 250 мг повышается устойчивость организма к нагрузкам и способность быстро восстанавливать энергетические резервы. Милдронат® 250 мг обладает активирующим действием на центральную нервную систему, способствует повышению двигательной активности и физической выносливости. Благодаря этим свойствам Милдронат® используют в том числе для повышения физической и умственной работоспособности у здоровых лиц [6]. Вместе с тем в научной литературе нет данных, позволяющих оценить эффективность применения мельдония в терапии психоэмоциональных нарушений у амбулаторных пациентов, перенесших хронический стресс, что и определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – оценить влияние терапии оригинальным препаратом мельдония (Милдронат® 250 мг) на клиническую эффективность, стрессоустойчивость и адаптационные возможности у амбулаторных пациентов со сниженной работоспособностью без хронических заболеваний на фоне хронического психоэмоционального стресса / психоэмоциональных перегрузок.

Материал и методы

Проведено неинтервенционное наблюдательное проспективное исследование, в которое были включены 300 амбулаторных пациентов со сниженной работоспособностью без хронических заболеваний на фоне перенесенного хронического психоэмоционального стресса. Участники исследования были разделены на две группы: пациенты 1-й группы ($n = 199$) получали Милдронат® в соответствии с инструкцией по медицинскому применению – в суточной дозе 500 мг (2 капсулы по 250 мг однократно либо разделив на 2 приема в первой половине дня), курсом длительностью 14 дней, пациенты группы сравнения ($n = 101$) принимали различные препараты магния в дозах согласно инструкциям по применению. Проведение исследования было одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (выписка № 23 из протокола заседания от 20.12.2024). От всех пациентов было получено информированное согласие на участие.

Обследование, проведенное на момент включения в исследование и после окончания наблюдения, включало анализ жалоб, анамнеза, физикальное обследование, оценку вегетативного статуса, тестирование по шкале воспринимаемого стресса – 10 (Perceived Stress Scale, PSS-10), опроснику для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998), оценку скорости мышления по тесту «Символы и цифры», тестирование по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), применяемой для динамической оценки тяжести состояния и эффективности терапии, Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), тесту социальной адаптации Холмса–Рея, а также регистрацию нежелательных реакций / серьезных нежелательных реакций. Первичной конечной точкой исследования было среднее изменение общего балла по шкале PSS-10 к 14-му дню терапии.

Критерии включения в исследование:

- амбулаторные пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 55 лет;
- пациенты с жалобами на повышенную утомляемость и снижение работоспособности;
- наличие перенесенного психоэмоционального напряжения / хронического стресса (более 150 баллов по тесту социальной адаптации Холмса–Рея);
- отсутствие перенесенных респираторных вирусных заболеваний в течение 6 месяцев перед включением в исследование;
- пациенты, которым было назначено лечение препаратом Милдронат® 250 мг (мельдоний) или препаратами магния для коррекции психоэмоционального состояния и лечения сниженной работоспособности;
- подписанная и датированная пациентом форма информированного согласия.

Критерии невключения:

- противопоказания к мельдонию в соответствии с утвержденной в РФ общей характеристикой

и листком-вкладышем лекарственного препарата Милдронат®;

- индивидуальная непереносимость мельдония и препаратов магния, лекарственная аллергия;
- пациенты, нуждающиеся в приеме других метаболических, ноотропных и психотропных препаратов, за исключением мельдония и препаратов магния;
- пациенты с тревожной и депрессией (более 8 баллов по шкале HADS);
- пациенты с артериальной гипертензией (артериальное давление выше 140/115 мм рт. ст. на момент первого визита);
- пациенты с выраженными когнитивными нарушениями;
- пациенты с установленными цереброваскулярными заболеваниями;
- пациенты, которым требуется регулярный постоянный прием любых рецептурных лекарственных препаратов в связи с диагностированным ранее соматическим заболеванием;
- симптомы, которые могут быть объяснены иным заболеванием, нежели стрессовым расстройством (например, тревога, депрессия, онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии, хроническая легочная, почечная и печеночная недостаточность, состояние иммунодефицита);
- беременность и кормление грудью;
- женщины, планирующие беременность в течение ближайших 2 месяцев;
- заболевания/состояния, которые делают невозможным участие в исследовании;
- участие в другом наблюдательном или клиническом исследовании.

Для статистической обработки данных применяли программу SPSS 22.0. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического (M) $\pm$ стандартное отклонение (CO) с 95% доверительным интервалом ($ДИ$) для нормально распределенных величин или как медиана (Me) и межквартильный размах [$q1-q3$] для величин с ненормальным распределением. Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и доли в группе. Различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 300 амбулаторных пациентов со сниженной работоспособностью и утомляемостью на фоне перенесенного психоэмоционального напряжения / хронического стресса, получавших либо Милдронат® 250 мг ($n = 199$), либо препараты магния ($n = 101$). Учитывая неинтервенционный характер исследования, решение о назначении препаратов принималось врачами независимо от протокола исследования и до момента включения в него пациентов. Основные демографические и антропометрические данные пациентов представлены в табл. 1 и 2.

Из представленных в табл. 1 и 2 данных видно, что пациенты обеих групп были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим характеристикам. Также можно отметить, что большинство участников исследования составили женщины молодого и среднего возраста, с избыточной массой тела, без сопутствующих заболеваний. Согласно критериям включения в данное исследование, все участники должны были набрать более 150 баллов в тесте Холмса–Рея, отражающего уровень социальной адаптации при стрессе. Рисунок 1 демонстрирует, что врачи чаще назначали Милдронат® тем, у кого проявления психоэмоционального напряжения на фоне перенесенного стресса были особенно выражены, рассматривая данный препарат как эффективное средство первой линии в таких случаях.

На визите 2 (14-й день лечения) общая сумма баллов ($\pm$ CO) по шкале воспринимаемого стресса (PSS-10) в группе пациентов, получавших Милдронат®, составила $21,2 \pm 8,29$ (95% ДИ 20,0–22,3 балла, размах значений 9,0–48,0 баллов), а в группе пациентов, принимавших препараты магния, $23,1 \pm 9,57$ (95% ДИ 25,1–28,7 балла, размах значений 4,0–39,0 баллов); группы были сопоставимы между собой ($p < 0,074$). Среднее изменение общей суммы баллов ($\pm$ CO) по шкале PSS-10 в группе пациентов, получавших Милдронат®, составило $-7,3 \pm 8,40$ (95% ДИ $-8,5 - -6,1$, размах значений 43,0 – $-8,0$), а в группе пациентов, принимавших препараты магния, $-3,8 \pm 8,30$ (95% ДИ $-5,5 - -2,2$, размах значений $-32,0 - -19,0$); различие между группами достоверно ($p < 0,001$). Таким образом, была достигнута первичная конечная точка исследования, и эффективность препарата Милдронат® у амбулаторных пациентов со сниженной работоспособностью без хронических заболеваний на фоне хронического психоэмоционального стресса / психоэмоциональных перегрузок была доказана.

В обеих группах наблюдения отмечалось снижение показателей субшкалы противодействия стрессу

шкалы воспринимаемого стресса (PSS-10) от визита 1 к визиту 2 соответственно: в группе пациентов, получавших Милдронат®, с 10,5 до 10,2 балла (95% ДИ 9,4–10,9 балла), а в группе пациентов, принимавших препараты магния, с 9,4 до 8,7 балла (95% ДИ 7,9–9,5 балла); различие между группами достоверно ($p = 0,015$).

В обеих группах наблюдения также зарегистрировано снижение показателей субшкалы перенапряжения шкалы воспринимаемого стресса (PSS-10) от визита 1 к визиту 2 соответственно: в группе пациентов, получавших Милдронат®, с 17,9 до 11,0 баллов (95% ДИ 10,3–11,8 балла), а в группе пациентов, принимавших препараты магния, с 17,6 до 14,4 балла (95% ДИ 12,9–15,9 балла), различие между группами достоверно ($p < 0,001$) (рис. 2).

Исходная оценка тяжести клинического состояния, проведенная врачами-исследователями, представлена в табл. 3. Следует отметить, что на первом визите группы были сопоставимы между собой ($p = 0,076$).

Клиническое состояние пациентов к 14-му дню наблюдения отражено в результатах врачебной оценки по шкале CGI-I (рис. 3). В группе препарата Милдронат® очень значительное улучшение состояния наблюдалось у 28 (14,1%) пациентов, значительное улучшение у 113 (56,8%), минимальное улучшение у 46 (23,1%); состояние 12 (6,0%) пациентов осталось без изменений. В группе пациентов, которые получали препараты магния, очень значительное улучшение состояния отмечено у 5 (5,0%) пациентов, значительное улучшение у 40 (39,6%), минимальное улучшение у 46 (45,5%) пациентов; в состоянии 9 (8,9%) пациентов изменений не произошло (различия между группами достоверны, $p = 0,001$).

Согласно полученным результатам, применение препарата Милдронат® в дозе 500 мг в сутки в течение 14 дней способствует значимому снижению патологического влияния психоэмоционального напряжения / хро-

Таблица 1. Демографические данные

Характеристики	Группа исследования		Всего (n = 300)	Значение p
	Милдронат® (n = 199)	Препараты магния (n = 101)		
Возраст: M $\pm$ CO (95% ДИ) Me [q1–q3]	36,7 $\pm$ 9,03 (35,4–37,9) 37,0 [30,0–43,0]	36,2 $\pm$ 8,91 (34,4–38,0) 37,0 [29,0–43,0]	36,5 $\pm$ 8,9 (35,5–37,5) 37,0 [30,0–43,0]	0,685
Пол: женский мужской	112 (56,3%) 95% ДИ 49,1–63,3 87 (43,7%) 95% ДИ 36,7–50,9	68 (67,3%) 95% ДИ 57,3–76,3 33 (32,7%) 95% ДИ 23,7–42,7	180 (60,0%) 120 (40,0%)	0,065

Таблица 2. Антропометрические данные

Параметр	Группа исследования		Всего (n = 300)	Значение p
	Милдронат® (n = 199)	Препараты магния (n = 101)		
Масса тела, кг: M $\pm$ CO (95% ДИ) Me [q1–q3]	74,1 $\pm$ 12,75 (72,3–75,9) 75,0 [63,0–85,0]	72,1 $\pm$ 11,55 (69,9–74,4) 72,0 [62,0–80,0]	73,4 $\pm$ 12,38 (72,0–74,8) 74,0 [63,0–83,1]	0,202
Рост, см: M $\pm$ CO (95% ДИ) Me [q1–q3]	170,9 $\pm$ 7,59 (169,8–171,9) 170,0 [165,0–175,0]	169,8 $\pm$ 6,97 (168,4–171,2) 170,0 [165,0–174,0]	170,5 $\pm$ 7,39 (169,7–171,4) 170,0 [165,0–174,0]	0,240
ИМТ, кг/м²: M $\pm$ CO (95% ДИ) Me [q1–q3]	25,3 $\pm$ 3,76 (24,8–25,8) 24,9 [22,3–28,0]	25,0 $\pm$ 3,33 (24,3–25,6) 24,6 [22,5–27,4]	25,2 $\pm$ 3,62 (24,8–25,6) 24,8 [22,3–27,7]	0,425

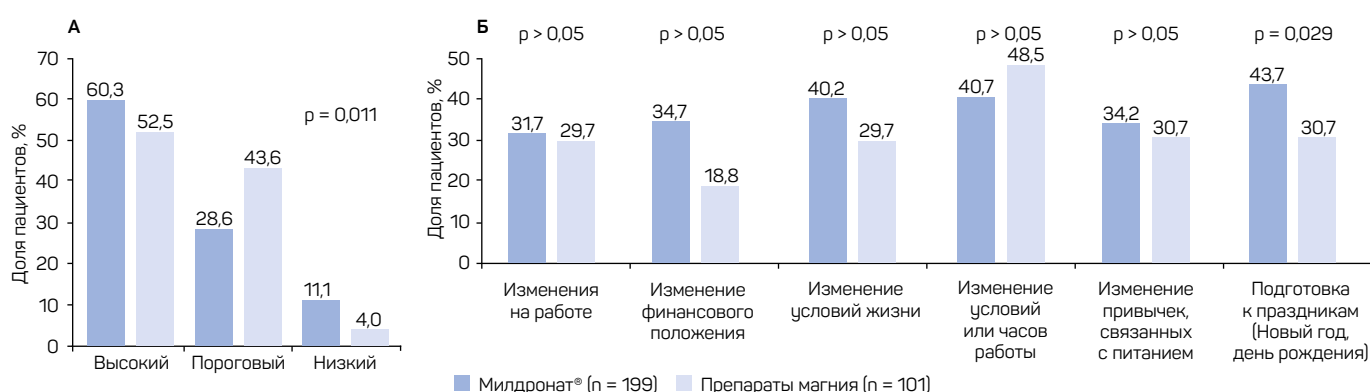


Рис. 1. Оценка состояния пациентов на старте терапии по данным теста социальной адаптации Холмса–Рее: А – уровень стресса; Б – причина стресса

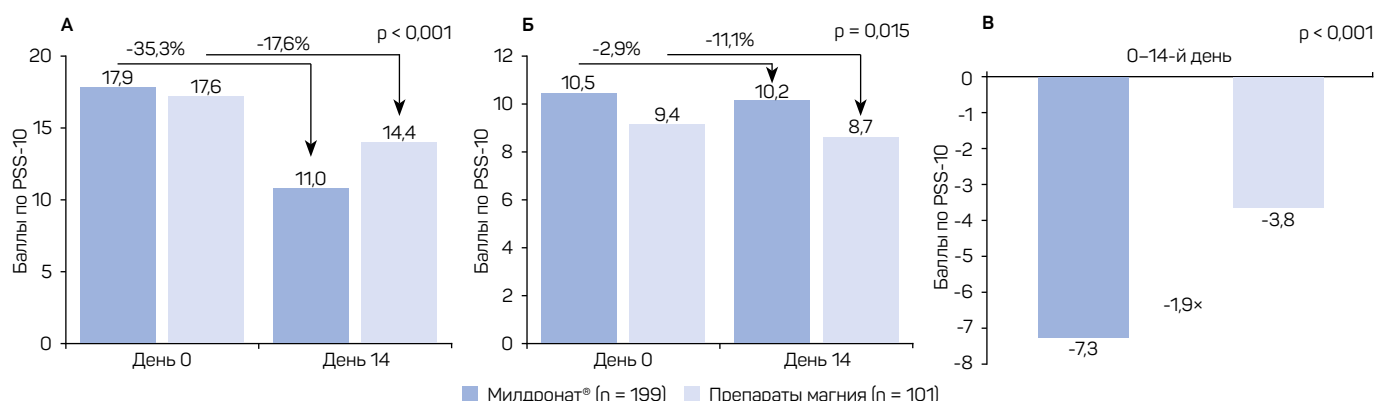


Рис. 2. Оценка состояния пациентов по шкале воспринимаемого стресса (PSS-10): А – субшкала перенапряжения; Б – субшкала противодействия стрессу; В – достоверная динамика к 14-му дню терапии

нического стресса на организм, помогает противостоять стрессу и улучшает адаптационные возможности пациентов.

При проведении оценки скорости мышления по тесту «Символы и цифры» к 14-му дню от начала исследования установлено, что среднее количество баллов в группе пациентов, получавших Милдронат®, составило 61,1 vs 51,3 (+ 19,6%) (95% ДИ 57,4–64,7 балла), а в группе пациентов, принимавших препараты магния, 54,56 vs 50,5 (+ 8%) (95% ДИ 49,7–59,5 балла); различия между группами статистически достоверны ($p = 0,040$) (рис. 4).

Анализируя динамику жалоб, предъявляемых пациентами обеих групп (табл. 4), следует отметить, что на визите 2 были зарегистрированы статистически значимые различия между группами для таких симптомов, как беспокойство по мелочам (уменьшение на 82,8% в группе препарата Милдронат® vs 41,7% в группе препаратов магния, $p = 0,001$), неспособность расслабиться

(уменьшение на 80,5% в группе препарата Милдронат® vs 66,2% в группе препаратов магния, $p = 0,009$), трудности концентрации внимания (уменьшение на 70,1% в группе препарата Милдронат® vs 46,4% в группе препаратов магния, $p = 0,008$), прерывистый ночной сон (улучшение на 76,4% в группе препарата Милдронат® vs 59,7% в группе препаратов магния, $p = 0,003$), повышенная утомляемость (уменьшение на 76,8% в группе препарата Милдронат® vs 53% в группе препаратов магния, $p = 0,003$), подавленное настроение (уменьшение на 89,1% в группе препарата Милдронат® vs 64,4% в группе препаратов магния, $p = 0,005$), учащенное сердцебиение (уменьшение на 83,9% в группе препарата Милдронат® vs 64,4% в группе препаратов магния, $p = 0,004$), головокружение (уменьшение на 71,8% в группе препарата Милдронат® vs 48,8% в группе препаратов магния, $p = 0,019$), раздражительность и нетерпеливость (уменьшение на 74,2% в группе препарата Милдронат® vs 64,9% в группе препаратов магния, $p = 0,065$).

Таблица 3. Оценка тяжести расстройства по шкале общего клинического впечатления (CGI-S)

Степень тяжести расстройства	Группа исследования		Всего (n = 300)	Значение p	95% ДИ для группы препарата Милдронат®	95% ДИ для группы препаратов магния
	Милдронат® (n = 199)	Препараты магния (n = 101)				
Пограничное между нормой и расстройством	13 (6,5%)	6 (5,9%)	19 (6,3%)	0,07	3,5–10,9	2,2–12,5
Легкое расстройство	59 (29,6%)	43 (42,6%)	102 (34,0%)	0,07	23,4–36,5	32,8–52,8
Умеренно выраженное расстройство	78 (39,2%)	26 (25,7%)	104 (34,7%)	0,07	32,4–46,3	17,6–35,4
Выраженное расстройство	49 (24,6%)	26 (25,7%)	75 (25,0%)	0,07	18,8–31,2	17,6–35,4

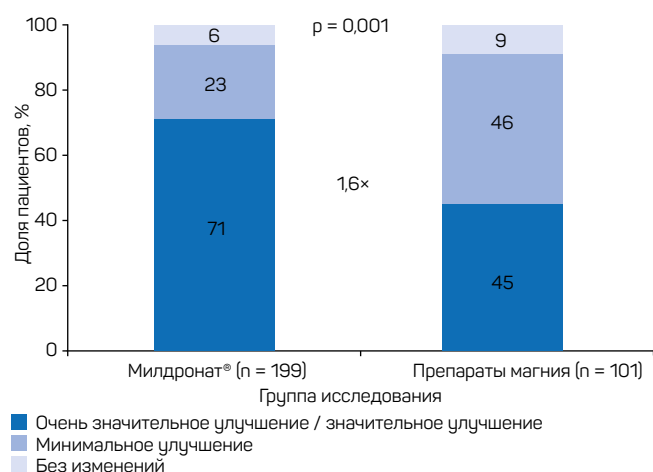


Рис. 3. Оценка состояния пациентов по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) на 14-й день лечения

На рисунке 5 представлена динамическая оценка изменения балла по опроснику Вейна для выявления признаков вегетативных изменений на 14-й день терапии. Опросник предназначен для скрининговых исследований по выявлению синдрома вегетативной дисфункции (СВД). Шкала Вейна является опросником самоотчета и заполняется испытуемым/пациентом. Выполняя методику, обследуемый подчеркивает соответствующий ответ «Да» или «Нет» по 11 вопросам, описывающим основные симптомы вегетативных изменений. На основе опросника определяют наличие и выраженность СВД, а также тип вегетативного статуса: симпатикотонию, ваготонию или эйтонию. Общая сумма баллов у здоровых лиц не должна превышать 15. Сумма баллов свыше 15 свидетельствует о наличии СВД и степени его выраженности. По опроснику Вейна на первом визите в группе пациентов, принимавших Милдронат®, среднее значение составило 30,3 балла (95% ДИ 27,9–32,7 балла), а в группе препаратов магния 28,7 балла (95% ДИ 25,6–31,8 балла),

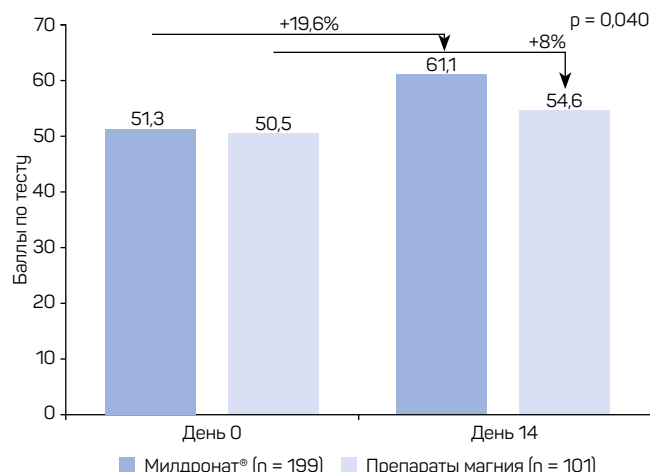


Рис. 4. Оценка изменения скорости мышления по тесту «Символы и цифры»

$p = 0,436$. На втором визите в группе пациентов, получавших Милдронат®, среднее значение ($\pm$ СО) составило $-12,6 \pm 16,71$ балла (95% ДИ $-14,9 - -10,3$ балла), а в группе пациентов, принимавших препараты магния, $-8,3 \pm 11,59$ балла (95% ДИ $-10,6 - -6,0$ баллов), при этом различия между группами были статистически достоверны ($p = 0,023$). Таким образом, было показано значимое снижение вегетативных проявлений у пациентов, получавших Милдронат®, в сравнении с группой пациентов, принимавших препараты магния.

При оценке функциональных возможностей и резервов сердечно-сосудистой системы (ССС) не было зарегистрировано достоверных различий между группами в изменении индекса Робинсона (ИР) на визите 2 относительно визита 1 ($p = 0,106$). Через 14 дней лечения изменение ИР в группе пациентов, получавших Милдронат®, в 1,5 раза превосходило изменение в группе препаратов магния ($-7,6$ vs $-5,1$ единицы ИР соответственно).

Таблица 4. Жалобы пациентов в группах сравнения

Жалобы	Группа исследования		Всего (n = 300)	Значение p	95% ДИ для группы препарата Милдронат®	95% ДИ для группы препаратов магния
	Милдронат® (n = 199)	препараты магния (n = 101)				
Подавленное настроение	13 (6,5%)	17 (16,8%)	30 (10,0%)	0,005~	3,5–10,9	10,1–25,6
Учащенное сердцебиение	19 (9,5%)	22 (21,8%)	41 (13,7%)	0,004~	5,8–14,5	14,2–31,1
Повышенная потливость	47 (23,6%)	25 (24,8%)	72 (24,0%)	0,828~	17,9–30,1	16,7–34,3
Холодные и влажные ладони	38 (19,1%)	25 (24,8%)	63 (21,0%)	0,256~	13,9–25,3	16,7–34,3
Беспокойство по мелочам	23 (11,6%)	36 (35,6%)	59 (19,7%)	< 0,001~	7,5–16,8	26,4–45,8
Ощущение напряженности и скованности	32 (16,1%)	22 (21,8%)	54 (18,0%)	0,224~	11,3–21,9	14,2–31,1
Неспособность расслабиться	27 (13,6%)	26 (25,7%)	53 (17,7%)	0,009~	9,1–19,1	17,6–35,4
Раздражительность и нетерпеливость	35 (17,6%)	27 (26,7%)	62 (20,7%)	0,065~	12,6–23,6	18,4–36,5
Трудности концентрации внимания	46 (23,1%)	38 (37,6%)	84 (28,0%)	0,008~	17,4–29,6	28,2–47,8
Трудности засыпания	31 (15,6%)	25 (24,8%)	56 (18,7%)	0,054~	10,8–21,4	16,7–34,3
Прерывистый ночной сон	27 (13,6%)	28 (27,7%)	55 (18,3%)	0,003~	9,1–19,1	19,3–37,5
Повышенная утомляемость	44 (22,1%)	39 (38,6%)	83 (27,7%)	0,003~	16,5–28,5	29,1–48,8
Чувство нехватки воздуха	16 (8,0%)	14 (13,9%)	30 (10,0%)	0,112~	4,7–12,7	7,8–22,2
Головокружение	23 (11,6%)	22 (21,8%)	45 (15,0%)	0,019~	7,5–16,8	14,2–31,1
Головные боли	33 (16,6%)	24 (23,8%)	57 (19,0%)	0,134~	11,7–22,5	15,9–33,3
Предменструальное напряжение	16 (8,0%)	10 (9,9%)	26 (8,7%)	0,588~	4,7–12,7	4,9–17,5

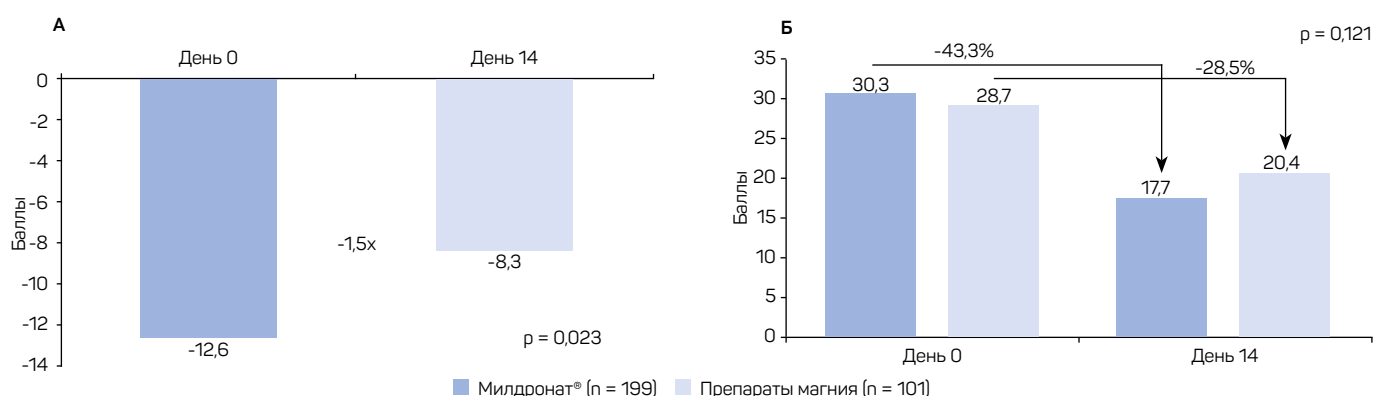


Рис. 5. Вегетативные изменения: А – оценка по опроснику А.М. Вейна; Б – динамика к 14-му дню терапии по опроснику А.М. Вейна

У всех участников исследования проведена оценка коэффициента выносливости (КВ), характеризующего функциональное состояние ССС (повышение КВ свидетельствует об ослаблении сердечной деятельности, снижение – об обратном). В обеих группах наблюдения отмечалось снижение КВ от визита 1 к визиту 2: в группе пациентов, получавших Милдронат®, с 17,1 до 16,1 балла (снижение на 1 балл, 5,9%) (95% ДИ 15,7–16,5), а в группе пациентов, принимавших препараты магния, с 16,1 до 15,9 балла (95% ДИ 15,4–16,4); группы были сопоставимы между собой ($p = 0,620$). Статистически значимые различия КВ на визите 2 ($p = 0,046$) были зарегистрированы в группе пациентов, получавших Милдронат®, – 1,0 единица коэффициента vs 0,2 единицы коэффициента в группе препаратов магния.

Высокий уровень психоэмоционального напряжения, сопровождавшийся проявлениями вегетативной дисфункции и нарушениями когнитивного функционирования, выявленный исходно у большинства включенных пациентов, через 14 дней практически полностью нормализовался у пациентов, получавших Милдронат® в суточной дозе 500 мг, в отличие от пациентов, принимавших препараты магния, у которых не выявлено достоверных положительных изменений изучаемых параметров. Необходимо также отметить, что в ходе проведения исследования не было зарегистрировано нежелательных реакций.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными других исследований, в которых мельдоний применялся у пациентов с коморбидными астеническими и другими психоэмоциональными расстройствами [7–17]. Также, резюмируя полученные результаты, необходимо отметить, что Милдронат® способен активировать гены, отвечающие за защиту организма от психоэмоциональных стрессорных агентов [18, 19]. Активация «антистрессорных» генов, способность произвести дополнительное количество макроэргических соединений увеличивают выносливость, позволяют организму легче справляться с повышенными нагрузками. Благодаря такому механизму действия Милдронат® незаменим при повышенном умственном, психоэмоциональном и физическом напряжении. Благодаря улучшению мозгового кровотока Милдронат®

устраняет функциональные нарушения нервной системы.

Таким образом, механизм терапевтического и защитного действия препарата Милдронат® заключается в его воздействии на метаболические звенья энергетической цепи, что обеспечивает более полноценное функционирование клетки в условиях нехватки кислорода за счет снижения интенсивности окисления жирных кислот в условиях ишемии (экономия энергии), активации гликолиза для производства энергии, фармакологической тренировки (precondition), включения компенсаторных механизмов (тренировка через подавление синтеза карнитина), индукции биосинтеза оксида азота, вазоактивных эффектов (снижение сопротивления периферических сосудов и улучшение микроциркуляции).

Заключение

На основании результатов проведенного проспективного наблюдательного исследования, включавшего 300 пациентов со сниженной работоспособностью после перенесенного хронического психоэмоционального стресса, можно утверждать, что терапия препаратом Милдронат® в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней продемонстрировала достоверное превосходство над препаратами магния по ключевым клиническим и функциональным показателям:

- выраженное снижение уровня стресса по шкале PSS-10, превышающее эффект препаратов магния более чем на 90% ($p = 0,001$). Уровень перенапряжения снизился на 35,3% в группе пациентов, получавших Милдронат®, что в 2 раза эффективнее, чем при приеме препаратов магния ($p = 0,001$). Также на фоне терапии Милдронатом достоверно возросли показатели способности противодействовать стрессу ($p = 0,001$);
- выраженное улучшение состояния по шкале общего клинического впечатления (CGI), зарегистрированное у 71% пациентов, получавших Милдронат®, в отличие от 44,6% пациентов, принимавших препараты магния ($p = 0,001$);
- значимое превосходство терапии препаратом Милдронат® в отношении когнитивной функ-

ции – скорость мышления увеличилась на 19,6% против 8% в группе сравнения ($p = 0,040$);

- терапия препаратом Милдронат® способствовала большему улучшению вегетативного статуса: снижение суммарного балла по опроснику Вейна составило -12,6 балла против -8,3 балла в группе препаратов магния ($p = 0,023$). Коэффициент выносливости увеличился в 5 раз по сравнению с контрольной группой ($p = 0,046$);
- значимое снижение частоты субъективных симптомов стресса: утомляемость уменьшилась на 76,8% на фоне терапии препаратом Милдронат® в сравнении со снижением на 53% при применении препаратов магния ($p = 0,003$), трудности концентрации – на 70,1% vs 46,4% ($p = 0,008$), прерывистый сон – на 76,4% vs 59,7% ($p = 0,003$), подавленное настроение – на 89,1% vs 64,4% ($p = 0,005$) соответственно.

Таким образом, терапия препаратом Милдронат® в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней обеспечила значимо более выраженное снижение уровня стресса, улучшение адаптационных возможностей, когнитивного функционирования и вегетативного статуса по сравнению с препаратами магния. Милдронат® доказал свою эффективность и безопасность в коррекции состояний, связанных с психоэмоциональными и когнитивными нарушениями на фоне хронического стресса, и может рассматриваться как рациональный выбор терапии у пациентов без хронических заболеваний, испытывающих умственные и эмоциональные перегрузки.

Литература

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1789–858.
2. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21 (10): 97–117.
3. Шишкова В.Н. Психоэмоциональное состояние пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями: важные аспекты терапии. *Медицинский совет*. 2023; (13): 256–262.
4. Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (2): 63–69.
5. Шишкова В.Н. Основные патогенетические механизмы развития ишемических повреждений и возможность их коррекции у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. *Фарматека*. 2015; 13 (306): 64–69.
6. Шишкова В.Н., Капустина Л.А. Рациональный подход к решению кардиометаболических проблем в терапии коморбидных пациентов. *Врач*. 2018; 29 (11): 3–11.
7. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000; 6: 69–74.
8. Недошвин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. *Терапевтический архив*. 1999; 71 (8): 10–12.
9. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В. и др. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мелдонием. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (1): 25–30.
10. Шишкова В.Н., Мартынов А.И., Драницына К.Э. и др. Вопросы коррекции астении в условиях реальной клинической практики у пациентов терапевтического профиля. *Терапия*. 2022; 8 (7): 129–139.
11. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Новые возможности в терапии астенических симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2022; 16 (6): 24–35.
12. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Перспективы в лечении астении врачами первичного звена: обзор результатов исследования ТОНУС. *Нервные болезни*. 2022; 1: 50–61.
13. Шишкова В.Н., Малюкова Н.Г., Токарева Р.Б. и др. Оценка эффективности милдроната у пожилых пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Нервные болезни*. 2020; 2: 36–41.
14. 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. *Semin. Cardiovasc. Med*. 2010; 16 (3): 1–8.
15. 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): 771–780.
16. Калвиньш И.Я. Милдронат: механизм действия и перспективы его применения. Рига, 2002.
17. Liepinsh E., Vilskersts R., Skapare E. et al. Mildronate decreases carnitine availability and up-regulates glucose uptake and related gene expression in the mouse heart. *Life Sci*. 2008; 83 (17–18): 613–619.
18. Филиппова А.В., Переверзев А.П., Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д. Милдронат. Синдром хронической усталости. *Медицинский алфавит*. 2020; 7: 15–20.
19. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2009; (6): 34–39.

— Снижение работоспособности?

— Психоэмоциональное и физическое перенапряжение?

**Включайте
Милдронат®
в терапию**



2 капсулы в день,
применять в первой
половине дня



Активатор работоспособности!

- Повышает физическую и умственную работоспособность²
- Снижает астенические симптомы²
- Восстанавливает концентрацию внимания и память^{1,2}
- Снижает уровень психоэмоционального напряжения и улучшает адаптацию организма к нагрузкам¹

1. Data on file. Stress 2025 2. Общая характеристика лекарственного препарата Милдронат® 3. Листок-вкладыш лекарственного препарата Милдронат®

Информация для специалистов здравоохранения



Больше информации на www.mildronat.ru

ООО «Гриндекс Рус»
Адрес: 117556, Москва, Варшавское шоссе, д. 74, к. 3, 5 этаж
Тел.: + 7 495 771 65 05, email: office@grindeks.ru

Grindex