

Перспективы в лечении астении врачами первичного звена: обзор результатов исследования ТОНУС

В.Н. Шишкова, А.И. Мартынов

Лечение основных проявлений астенического синдрома (АС) является актуальной задачей в клинической практике врачей первичного звена. Было спланировано и проведено многоцентровое контролируемое рандомизированное клиническое исследование ТОНУС, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности терапии Милдронатом у пациентов с АС на фоне различных соматических заболеваний, включая перенесенные инфекционные. В две параллельные ветви исследования ТОНУС было отобрано 4076 пациентов с АС. В ТОНУС-1 были включены пациенты без сопутствующей соматической патологии и рандомизированы в 2 группы – основную, в которой к терапии был добавлен Милдронат 500 мг/сут в течение 14 дней, и контрольную, в которой препаратом сравнения был комплекс витаминов в стандартной суточной дозе. В ТОНУС-2 были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, которым в основной группе Милдронат был назначен в дозе 1000 мг/сут в течение 42 дней, а в контрольной – комплекс поливитаминов. Эффективность терапии оценивалась по шкале оценки астении (MFI-20), таблицам Шульте и шкале общего клинического впечатления (CGI). К окончанию наблюдения во всех группах исследования ТОНУС было отмечено улучшение состояния пациентов по сравнению с 1-м визитом. Однако клинически значимая редукция астенических симптомов, оцененная по шкале MFI-20, была отмечена только в группах пациентов, получавших Милдронат, причем как в ветви ТОНУС-1, так и в ветви ТОНУС-2. В группах контроля достоверное снижение количества баллов по шкале MFI-20 в основном наблюдалось только к 3-му визиту и было почти в 3 раза менее выражено в сравнении с основными группами. Во всех группах пациентов, получавших Милдронат, было получено достоверное улучшение характеристик внимания и работоспособности, определенное по таблицам Шульте, а для пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, перенесшими инфекционное заболевание, было дополнительно выявлено достоверное улучшение показателей психической устойчивости ($p < 0,011$) и вработываемости ($p < 0,018$). В исследовании ТОНУС во всех группах пациентов, получавших Милдронат, отмечена значимая положительная динамика и регресс основных проявлений АС, в сравнении с группами контроля. При этом была отмечена низкая частота нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Милдронат, не повлекших прекращения терапии, серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было.

Ключевые слова: астения, астенический синдром, Милдронат, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, поливитамины.

В настоящее время отмечается высокая распространенность симптомов астенического характера у пациентов врачей первичного звена – терапевтов, неврологов, кардиологов. Основными проявлениями астенического синдрома (АС) являются следующие: выраженная слабость, снижение умственной и физической работоспособности, раздражительность, непереносимость яркого света и громких звуков, разнообразные мигрирующие болевые ощущения (головная, мышечная боль), нарушения сна и работы желудочно-кишечного тракта. Данные нарушения часто представляют собой проблему для курации, поскольку вы-

ходят за рамки классических симптомов соматических патологий [1, 2]. Также АС является частым спутником многих хронических сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [3]. Следует принять во внимание продолжающийся период пандемии новой коронавирусной инфекции, которая сопровождается астенией как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции и является значимой частью клинической картины постковидного синдрома [4–6]. Спектр препаратов, назначаемых для лечения АС, довольно широк, однако существуют препараты с многоплановым действием, благоприятным при большинстве астенических проявлений [6, 7]. Одним из наиболее изученных препаратов является Милдронат, улучшающий энергетический потенциал клетки и защищающий ее от опасных продуктов окислительного стресса, обладающий положительными сосудистыми эффектами, в том числе в отношении центральной нервной системы [8, 9]. Таким образом, учитывая высокую распространенность жалоб астенического спектра у пациентов врачей первичного звена и необходимость подбора эффективной терапии, было спланировано и проведено многоцентровое контролируемое рандомизированное клиническое исследование

Вероника Николаевна Шишкова – докт. мед. наук, рук. отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России, Москва.

Анатолий Иванович Мартынов – докт. мед. наук, академик РАН, профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Минздрава России.

Контактная информация: Шишкова Вероника Николаевна, veronika-1306@mail.ru

ТОНУС. Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности терапии мельдонием у пациентов с АС, в том числе на фоне различных соматических заболеваний, включая перенесенные инфекционные.

Материал и методы

Исследование проводилось с февраля по июнь 2021 г., более 190 врачей первичного звена в 26 городах Российской Федерации приняли в нем активное участие. Всего в исследование было включено 4076 пациентов, обратившихся в амбулаторно-поликлинические учреждения здравоохранения по месту жительства за консультацией к врачу-терапевту или кардиологу или неврологу с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, нарушение памяти, концентрации внимания и невозможность сосредоточиться, снижение работоспособности, которым был установлен один из вариантов АС (F48.0 “Неврастения”, F06.6 “Органическое астеническое расстройство”, G93.3 “Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни”, Z73.0 “Состояние истощения жизненных сил”, R53 “Недомогание и утомляемость”). Все пациенты были ознакомлены с содержанием исследования, от каждого было получено информированное согласие на участие.

Критерии включения пациентов в исследование:

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

Критерии исключения пациентов из исследования:

- наличие симптомов депрессии на момент обращения (более 7 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS));
- наличие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости;
- установленные иные психиатрические заболевания;
- терминальные стадии поражения почек и печени;
- ранее установленная гиперчувствительность к мельдонию;
- беременность, период кормления ребенка грудью;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- участие пациента в других клинических исследованиях в тот же момент времени;
- какое-либо состояние, препятствующее применению препарата Милдронат, в соответствии с противопоказаниями, мерами предосторожности и специальными предупреждениями, указанными в инструкции по медицинскому применению препарата.

Исходно все пациенты проходили клиническое обследование, включавшее анализ жалоб и анамнеза, оценку общего состояния и наличие вредных привычек, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений,

роста, массы тела, расчет индекса массы тела. Пациенты с ССЗ или ЦВЗ получали терапию согласно стандартам оказания медицинской помощи по всем имеющимся заболеваниям. Скрининг на депрессию проводили по шкале HADS, скрининг на астению – по VAS-A. Перед рандомизацией в группы пациентам проводилось дополнительное обследование, включавшее применение:

1) шкалы самооценки астении (MFI-20, The Multidimensional Fatigue Inventory scale) с целью оценки тяжести астенических проявлений;

2) таблиц Шульце (W. Schulte table) для оценки работоспособности и внимания с расчетом эффективности работы (ЭР), степени вработываемости (ВР) и психической устойчивости (ПУ);

3) шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) с целью динамической оценки тяжести состояния и выраженности терапевтического эффекта изучаемого препарата.

Все участники исследования были рандомизированы в 2 ветвях исследования ТОНУС: в 1-ю ветвь (ТОНУС-1) включали пациентов без ССЗ или ЦВЗ, которым в случае рандомизации в основную группу к терапии был добавлен Милдронат в суточной дозе 500 мг, а в группе контроля – поливитаминный комплекс, длительность терапии в обеих группах составила 14 дней. Во 2-ю ветвь (ТОНУС-2) были включены пациенты с сопутствующими ССЗ или ЦВЗ, которым в случае рандомизации в основную группу к терапии был добавлен Милдронат в суточной дозе 1000 мг, а в группе контроля – поливитаминный комплекс, длительность терапии в обеих группах составила 42 дня. Для всех пациентов были проведены 3 визита: 1-й визит – включение в исследование, 2-й визит – на 14-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ (ТОНУС-2) и на 7-й день пациентам без сопутствующей соматической патологии и 3-й визит – на 42-й день для пациентов с ССЗ или ЦВЗ и на 14-й день пациентам без сопутствующей соматической патологии. На 2-м и 3-м визитах в обеих ветвях исследования всем пациентам было проведено повторное обследование с применением всех методик 1-го визита. Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента было получено информированное согласие.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы SPSS 20.0, R. Переменные представляли в виде “Me (Q_{25} ; Q_{75})” (Me – медиана, Q_{25} – 25-й процентиль, Q_{75} – 75-й процентиль), доли и частоты в виде “Me (95% ДИ)” (ДИ – доверительный интервал). Для оценки достоверности различий использовались критерий Манна–Уитни (для несвязанных групп), критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность, точный критерий Фишера. При оценке 95% ДИ для долей и частот

Таблица 1. Клинико-демографические данные в группах ветви ТОНУС-1 (постинфекционная астения)

Параметры	Основная группа: Милдронат 500 мг/сут (n = 630)	Контрольная группа (n = 91)	p
Возраст, годы	41 (33; 52)	36 (29; 48)	0,052*
Масса тела, кг	75 (65; 84)	75 (59; 82)	0,151*
Рост, см	170 (164; 176)	170 (165; 178)	0,378*
ИМТ, кг/м ²	25,6 (22,9; 28,7)	24,4 (21,4; 27,9)	0,007*
Пол, абс. (%)			0,115**
мужской	246 (39,1)	44 (48,4)	
женский	384 (60,9)	47 (51,6)	
Образование, абс. (%)			0,097***
без образования	8 (1,3)	3 (3,3)	
среднее	254 (40,3)	43 (47,3)	
высшее	368 (58,4)	45 (49,4)	
Рабочий стаж, абс. (%)			0,280***
не работает	38 (6,0)	2 (2,2)	
учащийся	27 (4,3)	5 (5,5)	
работает	508 (80,6)	79 (86,8)	
пенсионер	57 (9,1)	5 (5,5)	
Шкала VAS-A, баллы	29 (20; 35)	26 (19; 34)	0,057*
Шкала HADS, баллы			
депрессия	6 (4; 7)	5 (4; 7)	0,567*
тревога	5 (3; 7)	5 (3; 7)	0,729*
Шкала CGI-s, абс. (%)			0,614***
здоров	25 (4,0)	6 (6,6)	
пограничное расстройство	107 (17,0)	20 (22,0)	
легкое расстройство	228 (36,2)	31 (34,0)	
умеренно выраженное расстройство	201 (31,9)	27 (29,7)	
выраженное расстройство	60 (9,5)	6 (6,6)	
тяжелое расстройство	9 (1,4)	1 (1,1)	
очень тяжелое расстройство	0 (0)	0 (0)	

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – критерий Манна–Уитни; ** – критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность; *** – точный критерий Фишера. Обозначения здесь и в табл. 2–4: CGI-s (Clinical Global Impression scale – Severity) – оценка тяжести заболевания по шкале общего клинического впечатления.

Таблица 2. Клинико-демографические данные в группах ветви ТОНУС-1 (астения, не связанная с инфекцией)

Параметры	Основная группа: Милдронат 500 мг/сут (n = 836)	Контрольная группа (n = 171)	p
Возраст, годы	44 (34; 50)	39 (30; 47)	<0,057*
Масса тела, кг	75 (65; 84)	70 (63; 82)	0,005*
Рост, см	168 (164; 175)	168 (163; 174)	0,263*
ИМТ, кг/м ²	25,5 (22,9; 28,7)	24,8 (22,3; 27,5)	0,035*
Пол, абс. (%)			0,354**
мужской	293 (35,1)	53 (31,0)	
женский	543 (64,9)	118 (69,6)	
Образование, абс. (%)			0,475***
без образования	21 (2,5)	5 (2,9)	
среднее	378 (45,2)	69 (40,4)	
высшее	437 (52,3)	97 (56,7)	
Рабочий стаж, абс. (%)			<0,001***
не работает	46 (5,5)	13 (7,6)	
учащийся	23 (2,8)	12 (7,0)	
работает	629 (75,2)	134 (78,4)	
пенсионер	138 (16,5)	12 (7,0)	
Шкала VAS-A, баллы	25 (16; 33)	22 (15; 32)	0,056*
Шкала HADS, баллы			
депрессия	6 (4; 7)	5 (3; 7)	0,058*
тревога	6 (4; 7)	5 (3; 7)	0,058*
Шкала CGI-s, абс. (%)			0,052***
здоров	37 (4,4)	18 (10,5)	
пограничное расстройство	147 (17,6)	34 (19,9)	
легкое расстройство	352 (42,2)	80 (46,8)	
умеренно выраженное расстройство	231 (27,6)	33 (19,3)	
выраженное расстройство	65 (7,8)	5 (2,9)	
тяжелое расстройство	2 (0,2)	1 (0,6)	
очень тяжелое расстройство	2 (0,2)	0 (0)	

использовали метод Уилсона. Различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики пациентов всех групп исследования ТОНУС представлены в табл. 1–4. Для удобства

Таблица 3. Клинико-демографические данные в группах ветви ТОНУС-2 (постинфекционная астения)

Параметры	Основная группа: Милдронат 1000 мг/сут (n = 784)	Контрольная группа (n = 227)	p
Возраст, годы	54 (45; 62)	54 (44; 61)	0,352*
Масса тела, кг	78 (68; 87)	76 (67; 86)	0,206*
Рост, см	170 (165; 176)	168 (164; 176)	0,594*
ИМТ, кг/м ²	26,2 (23,9; 29,4)	26,1 (23,5; 28,7)	0,292*
Пол, абс. (%)			0,861**
мужской	307 (39,2)	91 (40,1)	
женский	477 (60,8)	136 (59,9)	
Образование, абс. (%)			0,940***
без образования	18 (2,3)	4 (1,8)	
среднее	350 (44,6)	103 (45,4%)	
высшее	416 (53,1)	120 (52,8%)	
Рабочий стаж, абс. (%)			0,909***
не работает	60 (7,7)	17 (7,5)	
учащийся	9 (1,2)	2 (0,9)	
работает	540 (68,8)	164 (72,3)	
пенсионер	175 (22,3)	44 (19,3)	
Шкала VAS-A, баллы	31 (20; 38)	27 (20; 35)	0,061*
Шкала HADS, баллы			
депрессия	6 (4; 7)	6 (4; 7)	0,588*
тревога	5 (3; 7)	5 (3; 7)	0,871*
Шкала CGI-s, абс. (%)			<0,055***
здоров	4 (0,5)	1 (0,4)	
пограничное расстройство	52 (6,6)	35 (15,4)	
легкое расстройство	265 (33,8)	73 (32,2)	
умеренно выраженное расстройство	309 (39,4)	90 (39,7)	
выраженное расстройство	136 (17,4)	28 (12,3)	
тяжелое расстройство	18 (2,3)	0 (0)	
очень тяжелое расстройство	0 (0)	0 (0)	

изучения полученных результатов все пациенты были дополнительно разделены на группы внутри каждой ветви, включавшие такие большие категории АС, как постинфекционная астения и астения, не связанная с инфекцией. Данное деление было обусловлено большим числом пациентов в обеих ветвях исследования ТОНУС, перенесших ин-

Таблица 4. Клинико-демографические данные в группах ветви ТОНУС-2 (астения, не связанная с инфекцией)

Параметры	Основная группа: Милдронат 1000 мг/сут (n = 1222)	Контрольная группа (n = 111)	p
Возраст, годы	57 (49; 64)	57 (51; 64)	0,513*
Масса тела, кг	78 (69; 88)	80 (70; 87)	0,361*
Рост, см	168 (164; 175)	170 (165; 176)	0,326*
ИМТ, кг/м ²	27,0 (24,5; 30,1)	27,4 (24,8; 29,7)	0,553*
Пол, абс. (%)			0,979**
мужской	480 (39,3)	44 (39,6)	
женский	742 (60,7)	67 (60,4)	
Образование, абс. (%)			0,604***
без образования	22 (1,8)	2 (1,8)	
среднее	575 (47,1)	47 (42,3)	
высшее	625 (51,1)	62 (55,9)	
Рабочий стаж, абс. (%)			<0,001***
не работает	107 (8,8)	0 (0)	
учащийся	11 (0,9)	11 (9,9)	
работает	731 (59,8)	66 (59,5)	
пенсионер	373 (30,5)	34 (30,6)	
Шкала VAS-A, баллы	30 (21; 38)	30 (22; 38)	0,649*
Шкала HADS, баллы			
депрессия	6 (4; 7)	6 (5; 7)	0,398*
тревога	5 (4; 7)	5 (4; 7)	0,352*
Шкала CGI-s, абс. (%)			0,055***
здоров	10 (0,8)	0 (0)	
пограничное расстройство	110 (9,0)	18 (16,2)	
легкое расстройство	377 (30,9)	38 (34,2)	
умеренно выраженное расстройство	474 (38,8)	26 (23,4)	
выраженное расстройство	219 (17,9)	22 (19,8)	
тяжелое расстройство	22 (1,8)	5 (4,5)	
очень тяжелое расстройство	10 (0,8)	2 (1,8)	

фекционное заболевание незадолго до обращения к врачу. Следует отметить, что среди инфекционных заболеваний были отмечены не только случаи установленной новой коронавирусной инфекции, но и такие сезонные заболевания как грипп, острые респираторные инфекции, пневмонии (не связанные с новой коронавирусной инфекцией).

Таблица 5. Результаты динамического наблюдения в группах ветви ТОНУС-1 (постинфекционная астения)

Параметры	День	Основная группа: Милдронат 500 мг/сут (n = 630)	Контрольная группа (n = 91)	p*
Шкала MFI-20, баллы	0	65 (56; 73)	62 (49; 73)	0,059
	7	47 (40; 56)	56 (44; 63)	<0,001
	14	32 (25; 40)	48 (33; 58)	<0,001
Тест "таблицы Шульте", с ЭР	0	46,8 (38,2; 57,6)	47,4 (38,0; 58,0)	0,961
	14	41,4 (31,0; 51,0)	44,0 (36,2; 54,2)	0,130
ВР	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,0)	0,072
	14	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,127
ПУ	0	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,843
	14	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)	0,487
Δ MFI-20, баллы	7-0	-15 (-24; -8)	-5 (-10; -1)	<0,001
	14-7	-13 (-21; -6)	-4 (-10; -1)	<0,001
	14-0	-30 (-43; -18)	-9 (-19; -4)	<0,001
Δ Тест "таблицы Шульте", с ЭР	14-0	-4,5 (-9,8; -1,6)	-2,0 (-6,1; -0,3)	<0,001
	ВР	0 (0; 0,1)	0 (0; 0,1)	0,538
	ПУ	0 (0; 0)	0 (-0,1; 0)	0,575

Примечание. Здесь и в табл. 6-8: * – критерий Манна-Уитни.

Как видно из представленных данных, в ветви ТОНУС-1 с постинфекционной астенией группы сравнения были в целом сопоставимы по всем исходным клинко-антропометрическим характеристикам, кроме значения ИМТ, которое, хоть и отличалось между подгруппами, но оставалось в пределах значений избыточной массы тела. В группах с астенией, не связанной с инфекцией, были отмечены небольшие различия в значениях массы тела, которые сопровождались и различиями в ИМТ, но также оставались в пределах значений избыточной массы тела. Также в данной подгруппе отмечалось несколько большее число неработающих граждан. В ветви ТОНУС-2 между группами пациентов с постинфекционной астенией не наблюдалось различий в исходных параметрах проведенного обследования. В группах с астенией, не связанной с инфекцией, выявлено различие в числе неработающих лиц на момент обращения к врачам, что вероятно могло быть также обусловлено ухудшением самочувствия и снижением работоспособности на фоне АС. Таким образом, исходные характеристики включенных в исследование пациентов, представленные в табл. 1-4, ввиду отсутствия достоверных различий в клинических проявлениях АС (VAS-A, CGI-s, HADS) позволяют

Таблица 6. Результаты динамического наблюдения в группах ветви ТОНУС-1 (астения, не связанная с инфекцией)

Параметры	День	Основная группа: Милдронат 500 мг/сут (n = 836)	Контрольная группа (n = 171)	p*
Шкала MFI-20, баллы	0	63 (56; 72)	59 (50; 69)	0,144
	7	49 (41; 56)	51 (40; 62)	0,093
	14	35 (26; 44)	46 (30; 59)	<0,001
Тест "таблицы Шульте", с ЭР	0	46,8 (35,4; 63,1)	44,0 (36,0; 57,2)	0,361
	14	40,8 (29,4; 53,8)	41,6 (30,0; 55,0)	0,130
ВР	0	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	0,072
	14	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,128
ПУ	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,0)	0,844
	14	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,1)	0,487
Δ MFI-20, баллы	7-0	-14 (-22; -7)	-6 (-14; -1)	<0,001
	14-7	-11 (-20; -6)	-3 (-10; 0)	<0,001
	14-0	-27 (-39; -17)	-11 (-22; -3)	<0,001
Δ Тест "таблицы Шульте", с ЭР	14-0	-4,4 (-11,3; -1,4)	-1,4 (-4,0; 0,4)	<0,001
	ВР	0 (0; 0,1)	0 (0; 0)	0,229
	ПУ	0 (-0,1; 0)	0 (0; 0)	0,192

проводить дальнейшее динамическое сравнение после проведенного курса терапии.

Динамическая оценка выраженности основных проявлений АС, проведенная по шкале MFI-20 и таблицам Шульте в группах сравнения обеих ветвей исследования ТОНУС, представлена в табл. 5-8. Из полученных данных видно, что за время наблюдения у пациентов ветви ТОНУС-1 в обеих группах с постинфекционной астенией произошло улучшение параметров самочувствия и эффективности работы (см. табл. 5). Однако в группе пациентов, получавших Милдронат в суточной дозе 500 мг в течение 14 дней, восстановление шло более интенсивно, о чем также свидетельствуют динамические характеристики улучшения значений внимания и работоспособности по таблицам Шульте. Так, улучшение показателя ЭР в данной группе оказалось в 2 раза выше и составило 4,5 с в сравнении с группой контроля (p < 0,001). Также динамика улучшения состояния по шкале MFI-20 превышала соответствующие показатели в группе контроля более чем 3 раза начиная со 2-го визита (p < 0,001).

В группах пациентов с астенией, не связанной с инфекцией, ветви ТОНУС-1 (см. табл. 6) также отмечено улучшение состояния по шкале MFI-20, достигшее достоверного

Таблица 7. Результаты динамического наблюдения в группах ветви ТОНУС-2 (постинфекционная астения)

Параметры	День	Основная группа Милдронат 1000 мг/сут (n = 784)	Контрольная группа (n = 227)	p*	
Шкала MFI-20, баллы	0	67 (60; 76)	66 (58; 74)	0,144	
	14	52 (42; 60)	60 (49; 68)	<0,001	
	42	33 (25; 43)	48 (33; 58)	<0,001	
Тест "таблицы Шульце", с	ЭР	0	49,0 (37,4; 62,6)	0,340	
		42	45,0 (34,4; 56,0)	0,092	
	ВР	0	1,0 (1,0; 1,1)	0,709	
		42	1,0 (1,0; 1,1)	0,001	
	ПУ	0	1,0 (1,0; 1,0)	0,132	
		42	1,0 (1,0; 1,0)	0,025	
Δ MFI-20, баллы	14-0	-15 (-23; -6)	-5 (-14; -1)	<0,001	
	42-14	-14 (-25; -6)	-9 (-18; -2)	<0,001	
	42-0	-30 (-43; -18)	-17 (-30; -8)	<0,001	
Δ Тест "таблицы Шульце", с	ЭР	42-0	-4,8 (-10,5; -1,6)	-1,4 (-5,3; 0,4)	<0,001
	ВР	42-0	0 (0,0; 0,1)	0 (0; 0)	0,011
	ПУ	42-0	0 (-0,1; 0)	0 (0; 0,1)	0,018

различия между группами к концу наблюдения ($p < 0,001$). Следует подчеркнуть, что в группе пациентов, получавших Милдронат в суточной дозе 500 мг, отмечены более высокие темпы восстановления работоспособности в сравнении с группой контроля. Значение улучшения показателя ЭР за 14 дней терапии в группе пациентов, получавших Милдронат, составило 4,4 с, а в группе сравнения только 1,4 с ($p < 0,001$). Также и темпы улучшения самочувствия в группе пациентов, получавших Милдронат, по шкале MFI-20 оказались почти в 2,5 раза выше и составили к концу наблюдения -27 (-39; -17) баллов, а в контрольной группе -11 (-11; -3) баллов.

При сравнении динамических характеристик улучшения симптомов АС в двух группах с постинфекционной астенией в ветви ТОНУС-2 (см. табл. 7) было установлено, что кроме значимого улучшения, отмеченного по шкале MFI-20, в группе пациентов, получавших Милдронат в дозе 1000 мг в сутки в течение 42 дней, скорость выполнения заданий в таблицах Шульце достоверно возросла более чем в 3 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Также было отмечено достоверное динамическое улучшение значений показателей психической устойчивости ($p < 0,011$) и вработываемости ($p < 0,018$) в группе терапии Милдрона-

Таблица 8. Результаты динамического наблюдения в группах ветви ТОНУС-2 (астения, не связанная с инфекцией)

Параметры	День	Основная группа Милдронат 1000 мг/сут (n = 1222)	Контрольная группа (n = 111)	p*	
Шкала MFI-20, баллы	0	67 (60; 76)	66 (58; 75)	0,173	
	14	51 (42; 58)	57 (43; 63)	<0,001	
	42	34 (27; 42)	44 (37; 60)	<0,001	
Тест "таблицы Шульце", с	ЭР	0	52,0 (41,6; 67,0)	0,897	
		42	45,0 (36,0; 57,6)	49,4 (37,4; 68,0)	0,019
	ВР	0	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,955
		42	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (1,0; 1,1)	0,341
	ПУ	0	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,998
		42	1,0 (0,9; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,694
Δ MFI-20, баллы	14-0	-15 (-25; -7)	-6 (-14; -1)	<0,001	
	42-14	-15 (-22; -7)	-6 (-12; -1)	<0,001	
	42-0	-32 (-44; -21)	-14 (-31; -5)	<0,001	
Δ Тест "таблицы Шульце", с	ЭР	42-0	-5,2 (-11,8; -2,0)	-2,0 (-5,7; -0,3)	<0,001
	ВР	42-0	0 (0; 0,1)	0 (0; 0)	0,114
	ПУ	42-0	0 (-0,1; 0)	0 (0; 0)	0,415

том в сравнении с группой контроля к концу наблюдения. В группах с астенией, не связанной с инфекцией, ветви ТОНУС-2 (см. табл. 8) также было выявлено почти двукратное различие в темпах улучшения самочувствия, оцененного по шкале MFI-20 для группы пациентов, получавших Милдронат в дозе 1000 мг в сутки в течение 42 дней, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). В группе пациентов, получавших Милдронат, динамическое улучшение показателя ЭР за 42 дня терапии составило 5,2 с, а в группе контроля - 2,0 с ($p < 0,001$), что свидетельствует о хорошей эффективности терапии.

Следует отметить, что к окончанию наблюдения во всех группах исследования ТОНУС было отмечено улучшение состояния пациентов по сравнению с первым визитом. Однако клинически значимая редукция астенических симптомов была отмечена только в группах пациентов, получавших Милдронат, причем как в ветви ТОНУС-1, так и в ветви ТОНУС-2. Также необходимо подчеркнуть, что восстановление в основных группах и в группах сравнения шло разными темпами, о чем свидетельствуют достоверные различия между группами в количестве баллов по шкале MFI-20 начиная уже со 2-го визита ($p < 0,001$), которые сохранялись до конца наблюдения. В группах контроля досто-

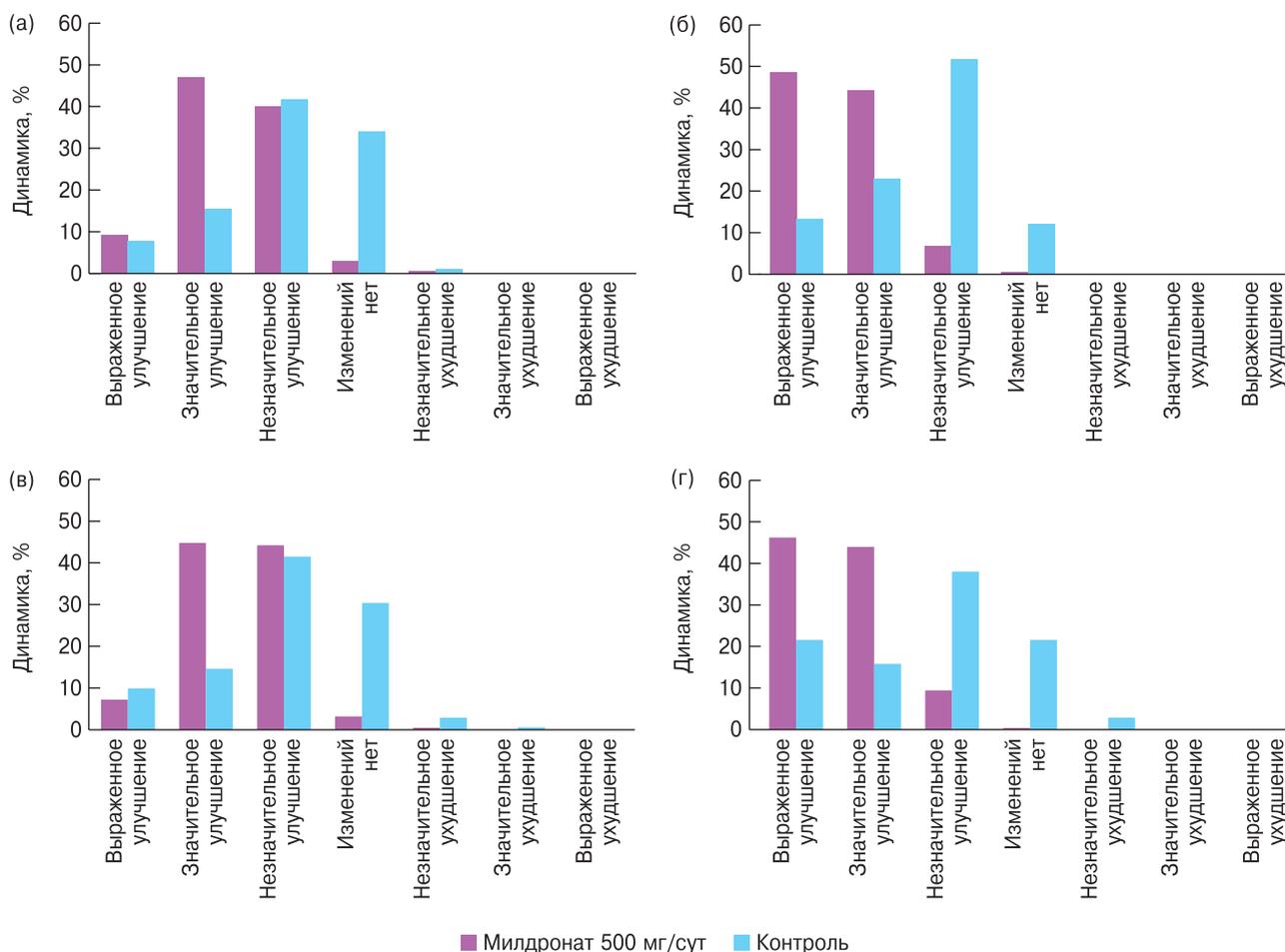


Рис. 1. Динамика показателей по шкале CGI-I в ветви ТОНУС-1. а, б – постинфекционная астения. в, г – астения, не связанная с инфекцией. а, в – на 7-й день. б, г – на 14-й день.

верное снижение баллов наблюдалось в основном только к 3-му визиту и было почти в 3 раза менее выражено в сравнении с основными группами. Значимость восстановления работоспособности пациентов неоспорима, особенно в случае развития АС. Так, в исследовании ТОНУС во всех группах пациентов, получавших Милдронат, было получено достоверное улучшение характеристик внимания и работоспособности по тесту “таблицы Шульце”, а для пациентов с ССЗ или ЦВЗ с постинфекционной астенией было дополнительно выявлено достоверное улучшение показателей психической устойчивости ($p < 0,011$) и вработываемости ($p < 0,018$). Это может означать наличие клинически значимых преимуществ терапии Милдронатом для пациентов с уже имеющимися состояниями или заболеваниями, такими как ССЗ и ЦВЗ, ухудшающими нейродинамические показатели работы центральной нервной системы и перенесшими острое инфекционное заболевание (новую коронавирусную инфекцию, любое респираторное заболевание или пневмонию). Анализ полученных данных свидетельствует, что коморбидные пациенты с АС демонстрируют существенные нарушения параметров темпа психических процессов с явлениями как общего замедления, неустой-

чивости, так и недостаточности концентрации внимания, что является ключевой проблемой нарушения работоспособности и ежедневного нормального функционирования. Такие пациенты не всегда в состоянии выполнить задания, требующие длительных и устойчивых усилий, и в итоге сочетание нарушения внимания, снижения его устойчивости и распределения приводит к выраженному снижению умственной работоспособности. Таким образом, полученные в исследовании ТОНУС результаты демонстрируют достоверное улучшение характеристик работоспособности и внимания на фоне терапии Милдронатом у данной категории пациентов. Принимая во внимание, что эффективность работы напрямую связана со скоростью и временем точного выполнения задания, степень вработываемости означает, насколько быстро испытуемый включается в задание, а психическая устойчивость демонстрирует, как долго испытуемый может концентрироваться на конкретной задаче, тем более наглядными становятся положительные эффекты терапии Милдронатом, полученные в исследовании ТОНУС. Полученные результаты, с одной стороны, представляют собой более масштабное подтверждение полученным ранее данным [10–17], говорящим о высокой

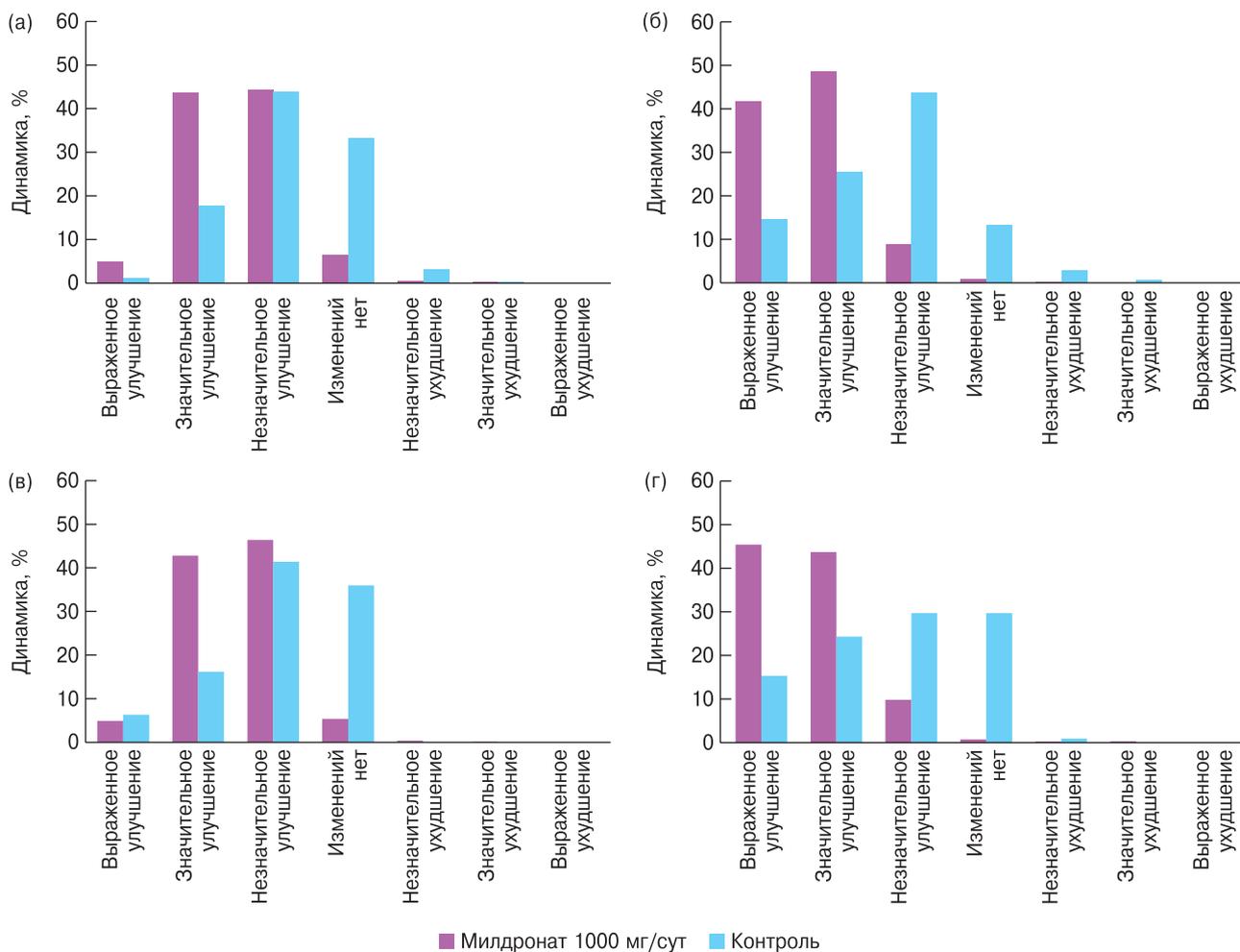


Рис. 2. Динамика показателей по шкале CGI-I в ветви ТОНУС-2. а, б – постинфекционная астения. в, г – астения, не связанная с инфекцией. а, в – на 14-й день. б, г – на 42-й день.

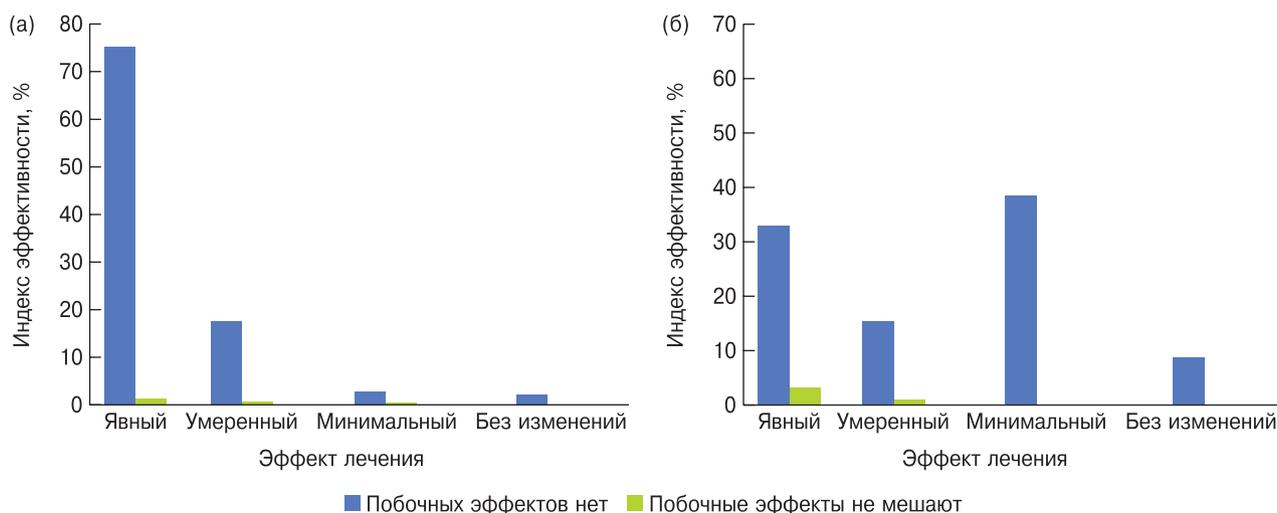


Рис. 3. Индекс эффективности проводимого лечения в группах постинфекционной астении в ветви ТОНУС-1. а – Милдронат 500 мг/сут, б – контроль.

эффективности Милдроната у пациентов с астениями, а с другой – свидетельствуют об актуальности применения Милдроната в условиях продолжающейся пандемии но-

вой коронавирусной инфекции, которая сопровождается длительным АС, значимо ухудшающим качество жизни пациентов. Проведенное итоговое тестирование показало

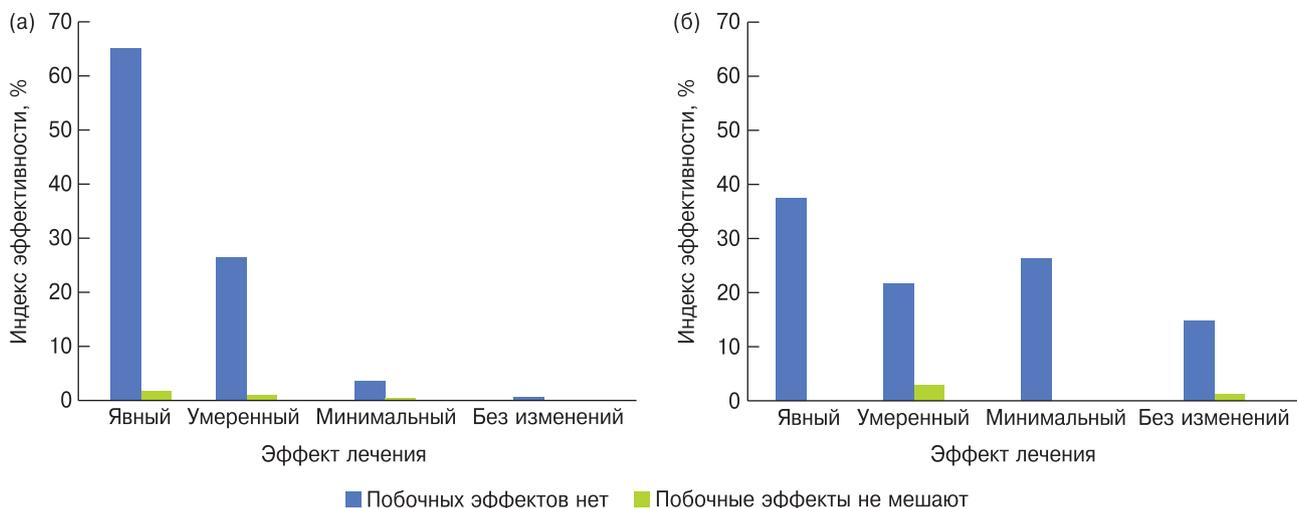


Рис. 4. Индекс эффективности проводимого лечения в группах астении, не связанной с инфекцией, в ветви ТОНУС-1. а – Милдронат 500 мг/сут, б – контроль.

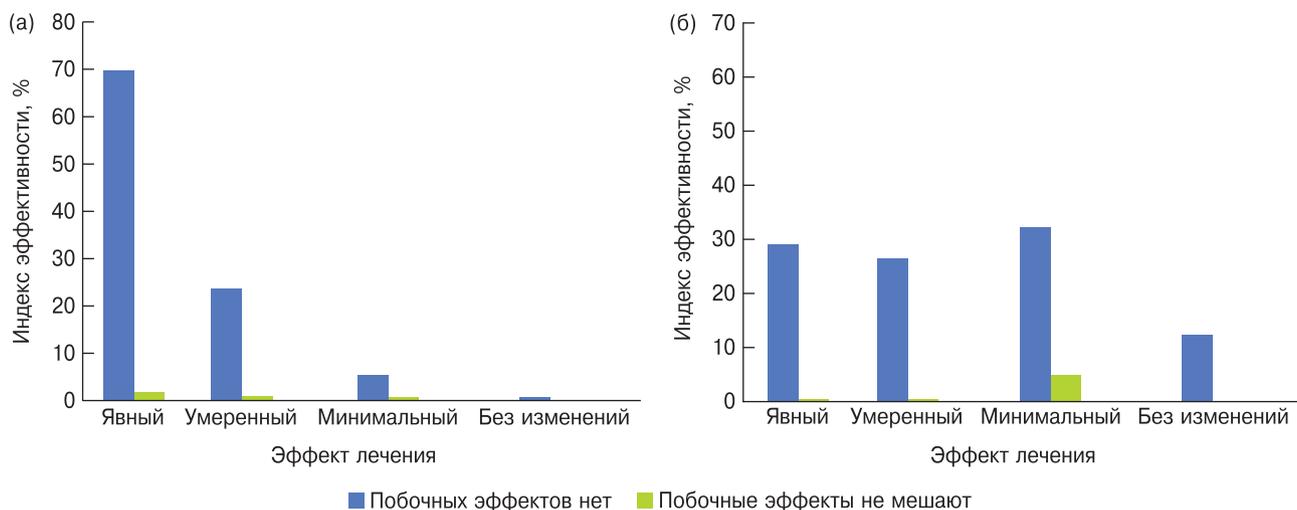


Рис. 5. Индекс эффективности проводимого лечения в группах постинфекционной астении в ветви ТОНУС-2. а – Милдронат 1000 мг/сут, б – контроль.

достоверное улучшение всех показателей интеллектуальной работоспособности у коморбидных пациентов с АС, перенесших инфекционное заболевание, уже после одного курса препаратом Милдронат в суточной дозе 1000 мг, что дает право рекомендовать данную терапию для широкого применения в клинической практике.

Анализ динамической оценки улучшения по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression scale – Improvement, CGI-I) в обеих ветвях исследования ТОНУС представлен на рис. 1 и 2. Как хорошо видно на рис. 1, в группах, получавших Милдронат в дозе 500 мг, в ветви исследования ТОНУС-1 отмечен значимый прирост количества пациентов со “значительным” и “выраженным” улучшением, которое отмечалось уже к 7-му дню терапии, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). К окончанию терапии, через 14 дней, доля пациентов, улучшение состояния которых квалифицировалось как “значительное”

и “выраженное”, составила более 90% в группе пациентов, получавших Милдронат, и менее 41% в контрольной группе ($p < 0,001$). Аналогичное распределение долей и показателей успешной терапии Милдронатом в дозе 100 мг в сутки на протяжении 42 дней было продемонстрировано в группах ветви исследования ТОНУС-2 (см. рис. 2). Следует отметить, что эффективность терапии Милдронатом, согласно данным шкалы CGI-I, была продемонстрирована для всех категорий АС: с постинфекционной астенией и с астенией, не связанной с инфекцией, как у пациентов с ССЗ или ЦВЗ, так и без таковых.

Оценка индекса эффективности проводимого лечения, определяемая по субшкале CGI-e (Efficacy index), для всех групп исследования ТОНУС показана на рис. 3–6. В ветви ТОНУС-1 в группах пациентов, получавших Милдронат, доля пациентов с индексом эффективности терапии, обозначенным как “явное улучшение и отсутствие побочных

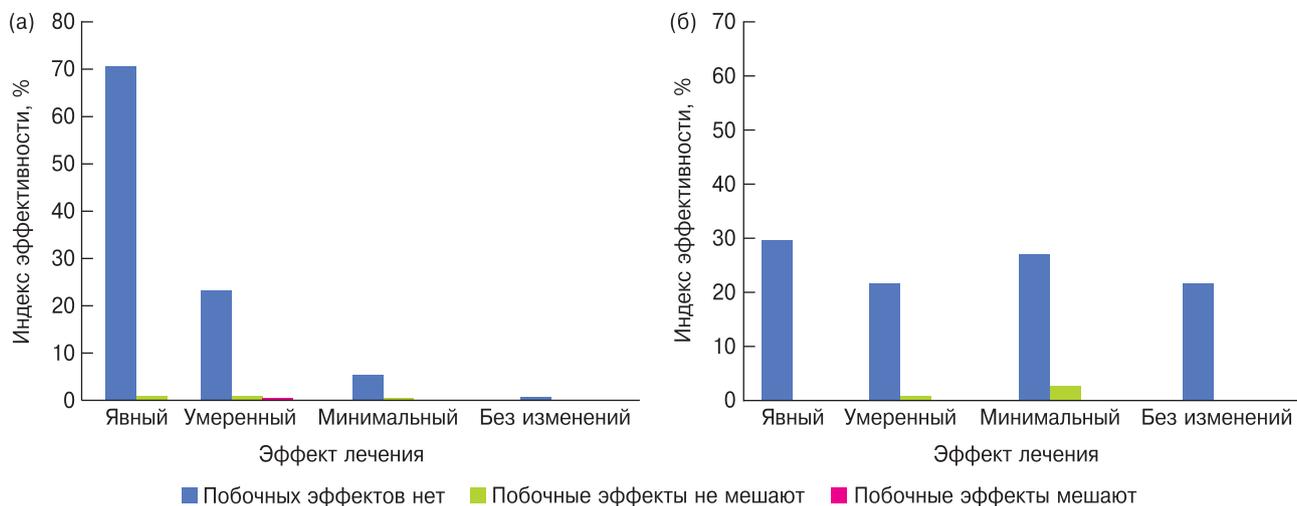


Рис. 6. Индекс эффективности проводимого лечения в группах астении, не связанной с инфекцией, в ветви ТОНУС-2. а – Милдронат 1000 мг/сут, б – контроль.

эффектов”, к 14-му дню терапии составила 75,2% в группе постинфекционной астении и 63,3% в группе астении, не связанной с инфекцией, что достоверно выше таковых долей в группах контроля ($p < 0,05$). В ветви ТОНУС-2 на момент окончания исследования у большинства пациентов (67,9 и 69,5%) из групп, получавших Милдронат в суточной дозе 1000 мг, был максимальный индекс эффективности в сравнении с группами контроля (28,6 и 29,7%) для постинфекционной астении и астении, не связанной с инфекцией, соответственно, все изменения носили достоверный характер. При этом необходимо отметить, что в обеих ветвях исследования ТОНУС в группах контроля к окончанию наблюдения были пациенты, у которых не было отмечено улучшения, их доля составляла от 8,8 до 21,6%. Также значительной была доля пациентов в контрольных группах, получивших “минимальный” терапевтический эффект. Следует подчеркнуть, что оценка переносимости терапии в группах в обеих ветвях исследования ТОНУС продемонстрировала низкую частоту нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Милдронат в обеих дозах и схемах приема, не повлекших прекращения терапии. Серьезных побочных эффектов ни в одной из групп зафиксировано не было. При проведении оценки переносимости и безопасности терапии препаратом Милдронат в исследовании ТОНУС можно отметить сопоставимость результатов с полученными ранее в других работах [11, 14, 15, 17].

Заключение

Представленные результаты исследования ТОНУС позволяют рекомендовать применение препарата Милдронат для лечения АС у широкого круга пациентов, в том числе с ССЗ или ЦВЗ, а также после перенесенной инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности врачам-участникам в регионах России, без которых невозможно было бы проведение исследования: Брянск: Курилов Н.А., Садовникова И.М., Лешкова А.А., Пурыгина М.А., Гудкова Т.А., Ефремова К.С., Меркушева М.В., Плетнева М.А., Пиневиц Е.В.; Волгоград: Соколова В.Ю., Чумаков В.Н., Мусаева Салига, Астрелина С.А., Давыдова Я.В., Лукичева Я.Ю., Непокрытова О.А., Ситникова А.В.; Вологда: Лялина И.Л., Падерина Т.В., Бойко И.Н., Проворова Е.В., Михайловская В.В.; Воронеж: Жучков Н.А., Полежаев Д.В., Смирнова Г.Н., Крышка А.А., Сафарян О.А., Ким О.Л., Филатова О.С., Аичкина Ю.Г., Мануковская Д.А., Натарова Э.Б., Ануфриева Я.Ф., Жидкова Н.Э.; Екатеринбург: Мартемьянова Е.Г., Гребнева И.Ю., Иванова В.Н., Капралов А.И., Кострова А.И.; Иркутск: Крючкова С.В., Андреева О.К., Глазунова А.Г., Белькова К.Е., Иванова М.В., Вошинская К.И., Коломеец З.Ю.; Кемерово: Тамиллина О.А.; Краснодар: Гошко Е.М., Несмеянова В.С., Чуйкова Е.Е., Перкова Е.М., Пивень О.Н., Агренина К.В., Саркисян У.У.; Красноярск: Гуреев Ф.А., Катанова И.В., Майнагашева Т.А., Самохина Н.Ю., Абрамов К.Б., Михалева Е.А., Хамыт Кызы Айпери, Крайсветняя И.В.; Курск: Братчикова О.О., Жукова И.Н., Шашкова Е.С., Саакян А.Р., Зубкова Е.С., Хардикова И.В., Перепеленко А.С., Юнеева Е.В.; Липецк: Коломыцева С.В., Копылова Ю.Е., Телегей Е.В., Иванова К.В., Кустова Ю.А., Бородин О.Н.; Москва: Карабинская Н.В., Феоктистова М.В., Пак В.В., Матюшевская К.С., Назимов А.В., Шокирова Н.Ю., Сороченко Т.Ф., Печенкина А.В., Мандрыкина М.Ы., Лагуткина Н.А., Старосветская О.А.; Новороссийск: Беспалов Е.И., Журавлев А.М., Иванов Е.В., Веригина М.И., Бухарина А.Л., Курдюмова С.Н., Шемякина А.В.; Новосибирск: Цветкова О.В., Сафонова К.И., Буренкова О.В., Чумакова Н.А., Фокина О.В., Осокина Н.В., Силантьева Н.В., Панфилова О.В., Ламбуцкая В.В., Антонова Е.В., Жаботинская О.А., Колбасенко О.А., Кузнецова Е.А.; Омск: Михайлов А.Г., Петрова М.Ж.,

Ушакова М.В., Ельцова Е.П., Петренко М.В., Волчанина О.В.; Пенза: Муравьева Ю.С., Филатов Д.О., Костина А.С., Ильченко А.М., Малаева С.Е., Шевченко Е.А., Медведева Т.С.; Ростов-на-Дону: Моренко А.А., Цхьян А.Х., Сумишевская Е.Э., Имамудинова Н.И., Васищева А.А., Мазрухо М.К., Гаршина Д.М., Мелик-Степанова К.Э., Куричева В.А.; Рязань: Сизова Н.Н., Алимова О.А.; Санкт-Петербург: Новикова Е.Н., Саввина Е.А., Каинбекова И.Г., Волкова М.Г., Соколова Ю.С., Руссу Е.И., Рыбаков А.В., Осинская З.Р., Джанашия В.Н., Сози Ю.Н., Мальцев И.А., Синченко О.Г., Челлак В.Н., Рапасова М.Н., Шикинова Р.Ю., Светличная М.А., Рожкова С.В., Пагаева Д.Л., Харебова Н.Т., Караева М.Г., Сизова Э.И., Нечволод Е.В., Гаглоева Т.Д., Сабанова К.Б., Гарифуллин Т.Ю., Тагиева М.А.; Саратов: Новокрещенова Н.В., Крахмалева Н.В., Семенова Е.В., Герасимова Н.С., Мосалева О.А., Воронова И.А., Скоробаева Е.С., Францева О.А., Моисеева А.В.; Симферополь: Малинин В.В., Дрозденко О.В., Немченко И.Г., Хижазы И.А.; Ставрополь: Серков Н.С., Больбат Г.К., Колмыкова М.А., Пензова В.В., Наумова И.Г., Козодерова Е.В., Неборская М.А., Соболева В.В.; Тверь: Иванова Н.Н., Угарова Е.А., Бочкарева О.С., Ниязова А.А., Чумак Е.Ю.; Тула: Атяшев А.А., Барабанова Т.Ю., Круковская Е.В.; Уфа: Шарифудинова Л.Р., Васильев Э.Г.; Ярославль: Лобачева Т.В., Акимова Е.Н., Стусь Н.Н., Левченко Е.В., Савинова Е.А.

Список литературы

1. Смуглевич А.Б. Астения в общесоматической и психиатрической сети. Психические расстройства в общей медицине 2010;1:3-7.
2. Порошина Е.Г., Немировский В.С. Астения, неврастения, синдром хронической усталости: сходство и различия. Учебно-методическое пособие. Под ред. Симаненкова В.И. СПб.: АСТ345; 2012. 42 с.
3. Шишкова В.Н. Нейропротекция у пациентов с артериальной гипертензией: минимизация неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив 2014;86(8):113-8.
4. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Современная терапия психических расстройств 2021;3:2-23.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 Mar;323(11):1061-9.
6. Шишкова В.Н. Весенний сезон острых респираторных инфекций: что это означает для коморбидного пациента и как к нему подготовиться. Лечебное дело 2019;4:122-8.
7. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine 2021 Aug;38:101019.
8. Jaudzems K, Kuka J, Gutsaits A, Zinovjevs K, Kalvinsh I, Liepinsh E, Liepinsh E, Dambrova M. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism. Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry 2009 Dec;24(6):1269-75.
9. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacological Research 2016 Nov;113(Pt B):771-80.
10. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрогмазия: фокус и цитопротекцию. Consilium Medicum 2016;18(12):73-9.
11. Недошвин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Е., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. Терапевтический архив 1999;71(8):10-20.
12. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В., Полетаева Л.В., Дудченко Т.П. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса. Российский кардиологический журнал 2010;15(2):45-51.
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. Seminars in Cardiovascular Medicine 2010;16(3):1-8.
14. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малюкова Н.Г. Возможность повышения эффективности ранней комплексной реабилитации у пациентов с постинсультной афазией. Врач 2018;29(6):39-44.
15. Шишкова В.Н. Новые возможности оценки эффективности вторичной профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике. Consilium Medicum 2019;21(2):43-7.
16. Стаценко М.Е., Недогода С.В., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Полетаева Л.В., Цома В.В., Ледяева А.А., Чумачок Е.В. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(1):25-30.
17. Шишкова В.Н., Малюкова Н.Г., Токарева Р.Б., Саютина Е.В., Капустина Л.А., Осыченко М.Е. Оценка эффективности милдроната у пожилых пациентов, перенесших ишемический инсульт. Нервные болезни 2020;2:36-41.