

Влияние Мексидола на улучшение когнитивного статуса и параметров качества жизни в составе комплексной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью II—III функционального класса

© В.В. ТОЛКАЧЕВА, Л.В. КАРАПЕТЯН, Н.И. ХУЦИШВИЛИ, С.А. ГАЛОЧКИН, Э.Р. КАЗАХМЕДОВ, Ж.Д. КОБАЛАВА

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка влияния препарата мексидол в составе комплексной терапии сердечной недостаточности в течение 10 недель на когнитивный статус, параметры качества жизни, астенический синдром и уровень тревоги у пациентов с ХСН II-III функционального класса (по классификации NYHA).

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование были включены 60 коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеющих когнитивные нарушения (КН) ≤ 24 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). Средний возраст пациентов составил $73,4 \pm 8,6$ года, 53% — мужского пола, средняя фракция выброса $43,5 \pm 10,6\%$. 30 пациентов были включены в группу стандартной терапии ХСН с дополнительным назначением мексидола (500 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 14 дней, затем 250 мг 3 раза в сутки 8 недель) и 30 пациентов в группу стандартной терапии. Исходно и в конце исследования проводилась оценка влияния терапии на когнитивный статус пациентов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), уровень тревоги по шкале Бека, степень выраженности и динамику астенического синдрома по субъективной шкале оценки астении (MFI-20), профиль здоровья по опроснику EQ-5D-5L и параметры качества жизни по результатам оценки по Миннесотскому (MLHFQ), Канзасскому (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) и опроснику SF36 «Оценка качества жизни».

Результаты. У пациентов, получавших мексидол в дополнение к стандартной терапии, выявлено достоверное улучшение когнитивной функции на 21%, уменьшение уровня тревоги — на 38% и выраженности астенического синдрома — на 12%, улучшение общего самочувствия по опроснику EQ-5D-5L — на 25%, а также качества жизни по Миннесотскому опроснику — на 48%, по Канзасскому опроснику — на 39%.

Заключение. Мексидол при добавлении к стандартной терапии пациентов с ХСН II-III функционального класса достоверно улучшает когнитивный статус, параметры качества жизни, снижает выраженность астенического синдрома и уровня тревоги.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, когнитивный статус, качество жизни, мексидол.

Информация об авторах:

Толкачева В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>

Карапетыан Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6697-2393>

Хуцишвили Н.И. — <https://orcid.org/0009-0009-2669-8092>

Галочкин С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7370-8606>

Казахмедов Э.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-6274-8933>

Кобалава Ж.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Автор, ответственный за переписку: Толкачева В.В. — e-mail: tolkacheva-vv@rudn.ru

Как цитировать:

Толкачева В.В., Карапетыан Л.В., Хуцишвили Н.И., Галочкин С.А., Казахмедов Э.Р., Кобалава Ж.Д. Влияние Мексидола на улучшение когнитивного статуса и параметров качества жизни в составе комплексной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью II—III функционального класса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023;16(4):362–373. <https://doi.org/10.17116/kardio202316041362>

The effect of Mexidol on the improvement of cognitive status and quality of life parameters in the complex therapy of patients with chronic heart failure II-III functional class

© V.V. TOLKACHEVA, L.V. KARAPETYAN, N.I. KHUTSISHVILI, S.A. GALOCHKIN., E.R. KAZAKHMEDOV, Z.D. KOBALAVA

Peoples' Friendship University of Russia named after Patris Lumumber, Moscow, Russia

Abstract

Objective. Evaluation of the effect of mexidol as part of the complex therapy of heart failure for 10 weeks on cognitive status, quality of life parameters, asthenic syndrome and anxiety level in patients with CHF of functional class II-III (according to NYHA classification)

Methods. The open randomized study included 60 comorbid patients with ischemic heart disease (CHD) and stable chronic heart failure (CHF) with cognitive impairment (CI) ≤ 24 points on the Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA). The average age of patients was 73.4 ± 8.6 years, 53% were male, the average ejection fraction was $43.5 \pm 10.6\%$. 30 patients were included in the group of standard CHF therapy with additional administration of mexidol (500 mg intravenously once a day for 14 days, then 250 mg 3 times a day for 8 weeks) and 30 patients in the standard therapy group. Initially and at the end of the study, the effect of therapy on the cognitive status of patients was assessed according to the Montreal Cognitive Function Assessment Scale (MoCA), the level of anxiety on the Beck scale, the severity and dynamics of asthenic syndrome on the subjective asthenia assessment scale (MFI-20), the health profile according to the EQ-5D-5L questionnaire and the quality of life parameters according to the results of the assessment of the Minnesota (MLHFQ), Kansas (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) and the SF36 questionnaire «Quality of life Assessment».

Results. Patients who received mexidol in addition to standard therapy showed a significant improvement in cognitive function by 21%, a decrease in anxiety by 38% and the severity of asthenic syndrome by 12%, an improvement in general well-being by 25% according to the EQ-5D-5L questionnaire, as well as the quality of life according to the Minnesota questionnaire by 48%, according to the Kansas questionnaire — by 39%.

Conclusion. Mexidol, when added to the standard therapy of patients with CHF of functional class II-III, significantly improves cognitive status, quality of life parameters, reduces the severity of asthenic syndrome and anxiety levels.

Keywords: heart failure, cognitive status, quality of life, mexidol

Information about the authors:

Tolkacheva V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>

Karapetyan L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6697-2393>

Khutsishvili N.I. — <https://orcid.org/0009-0009-2669-8092>

Galochkin S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7370-8606>

Kazakhmedov E.R. — <https://orcid.org/0000-0002-6274-8933>

Kobalava Zh.D. — <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Corresponding author: Tolkacheva V.V. — e-mail: tolkacheva-vv@rudn.ru

To cite this article:

Tolkacheva VV, Karapetyan LV, Khutsishvili NI, Galochkin SA, Kazakhmedov ER, Kobalava ZhD. The effect of Mexidol on the improvement of cognitive status and quality of life parameters in the complex therapy of patients with chronic heart failure II—III functional class. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2023;16(4):362–373. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202316041362>

Введение

Пациенты пожилого и старческого возраста часто испытывают прогрессирующее снижение когнитивного статуса и физической активности, что влияет на качество жизни [1]. Степень снижения качества жизни и общей функциональной активности варьирует в зависимости от процесса старения и сопутствующих заболеваний. Сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний в пожилом возрасте. Когнитивные нарушения (КН) у пациентов, госпитализированных с СН, наблюдаются от 20% до 80% случаев [2–7], и связаны с неблагоприятными исходами СН, такими как смерть и повторная госпитализация по поводу СН [8]. В ряде исследований были выявлены социально-демографические и клинические предикторы развития КН. Социально-демографические включали пожилой возраст [9], женский пол и более низкий уровень образования [10], а клинические — снижение физической активности [11], сопутствующие заболевания [12] и тяжесть СН, а именно более высокий класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и более низкую фракцию выброса [13].

Госпитализация является критическим событием в клиническом течении СН и может свидетельствовать о прогрессировании заболевания, вызывать значительные изменения в когнитивных функциях. Острая СН существенно

влияет на краткосрочные когнитивные способности. Показано, что пациенты, у которых впервые развились КН, имеют повышенный риск неблагоприятных исходов [14]. В некоторых исследованиях показано, что когнитивные функции пациентов с СН улучшались от момента поступления до выписки [15]. Однако влияние госпитализации на когнитивные изменения с течением времени неизвестно. Первый месяц после выписки из больницы считается уязвимым периодом для пациентов с СН и связан с большим риском смерти или повторной госпитализации [16]. Многочисленные факторы в течение этого периода, включая недосыпание, плохое питание и другие, могут отрицательно сказаться на когнитивных функциях. В связи с этим, необходим мониторинг когнитивных функций, особенно у пациентов высокого риска, в период стабильности заболевания (между госпитализациями) для назначения наиболее эффективной терапии и улучшения результатов лечения.

Качество жизни пациентов с СН, связанное с профилем здоровья, низкое. Показано, что пациенты с обоими фенотипами СН (со сниженной и сохранной фракцией выброса) имеют схожие нарушения физического функционирования и качества жизни [17, 18], обусловленные состоянием здоровья, в отличие от здоровых пациентов соответствующего возраста и пациентов с другими хроническими заболеваниями [19], а также подвергаются аналогичному риску неблагоприятных клинических исходов. Продемонстрирова-

но, что качество жизни у пациентов с СН является сильным и независимым предиктором смертности и госпитализаций по поводу СН во всех регионах, представленных в исследуемой популяции с участием 23 000 пациентов из 40 стран, и не зависит от тяжести СН и фенотипа [20]. Оценка качества жизни пациентом предоставляет быструю, всеобъемлющую и стандартизированную информацию о текущем состоянии здоровья и его прогностических последствиях, и полезна для характеристики пациентов с СН в дополнение к другим клиническим маркерам.

Улучшение качества жизни пациентов с СН является важной целью терапии, в дополнение к продлению жизни и сокращению числа госпитализаций. Современные лекарственные препараты для лечения СН могут положительно влиять на выживаемость и улучшать качество жизни пациентов [21, 22], могут продлевать выживаемость с неопределенным влиянием на качество жизни, либо улучшать качество жизни с неопределенным влиянием на выживаемость [23]. Пациенты часто отдают предпочтение либо улучшению качества жизни, либо продлению выживаемости в качестве основной цели терапии [24]. Поэтому важно, чтобы и пациенты, и лечащие врачи понимали потенциальное влияние лекарственных препаратов на профиль здоровья, когнитивный статус и параметры качества жизни пациентов, чтобы принимать решения, соответствующие целям конкретного пациента.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) — оригинальный препарат с доказанной антиоксидантной, антигипоксантажной и мембранопротекторной активностью, более 25 лет успешно применяется в реальной клинической практике для терапии острого и хронического нарушения мозгового кровообращения, тревожных расстройств, черепно-мозговой травмы, астенических состояний [25]. В ряде исследований показано благоприятное действие Мексидола в комплексной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности у больных с ХСН [26—28].

Целью исследования была оценка влияния препарата мексидол в составе комплексной терапии сердечной недостаточности в течение 10 недель на когнитивный статус, параметры качества жизни, астенический синдром и уровень тревоги у пациентов с ХСН II—III функционального класса (по классификации NYHA).

Материал и методы

В открытое рандомизированное исследование были включены 60 коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеющие когнитивные нарушения (КН) ≤ 24 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA).

Пациенты были рандомизированы в одну из групп лечения: 1) стандартная терапия + мексидол ($n=30$); 2) стандартная терапия ($n=30$). Пациенты получали стандартную терапию, которая включала антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/сакубитрил/валсартан (иАПФ/БРА/АРНИ), бета-блокаторы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2).

Исследуемый препарат (мексидол) применялся в виде последовательной терапии 2 лекарственными формами: Мексидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) с режимом дозирования 500 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно в 50 мл 0,9% раствора NaCl в течение 14 дней, а затем Мексидол ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) с режимом дозирования 1 таблетка внутрь 3 раза/сутки в течение 8 недель.

Критерии включения: возраст 45–88 лет; диагноз ИБС и ХСН II—III функциональных классов по NYHA; когнитивный статус ≤ 24 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA).

Критериями исключения были: возраст < 18 лет; одышка некардиогенного генеза, вызванная такими явлениями как острые или хронические заболевания дыхательной системы или инфекции (то есть, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, бронхит, пневмония), которые могут затруднять объяснение первичной причины одышки; клинические признаки острого коронарного синдрома в настоящий момент времени или в течение 30 дней до скрининга; ХСН в связи с клинически значимыми аритмиями, которые включают следующие варианты: стойкая желудочковая тахикардия, брадикардия со стойким снижением частоты сокращений желудочков < 45 уд/мин, либо фибрилляция/трепетание предсердий со стойким ответом со стороны желудочков > 130 ударов в минуту; тяжелое нарушение функции почек (eGFR < 30 мл/мин/1,73 м²); пациенты с нарушением функции печени (активность АЛТ, АСТ > 2 раза ВГН); повышенная индивидуальная чувствительность к этилметилгидроксипиридина сукцинату; данные о наличии в анамнезе алкогольной или наркотической зависимости в течение 6 месяцев до скрининга; беременность, лактация; женщины с репродуктивным потенциалом, не использующие для предохранения от беременности эффективные методы контрацепции; участие в любом другом клиническом исследовании, либо прием исследуемых препаратов менее, чем за 3 мес до начала исследования; прием препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат, триметазидина или мельдония в течение 2 мес до начала исследования; наличие других симптомов/заболеваний, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в исследовании или повлиять на результаты тестов.

Все диагностические процедуры проводили на основании письменного информированного согласия пациентов. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клинического центра.

Основные клиничко-демографические характеристики включенных пациентов, исходные параметры гемодинамики и лабораторно-инструментальной оценки застоя представлены в **табл. 1 и 2**.

Не выявлено достоверных различий по клиничко-демографическим показателям, исходным параметрам гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) и лабораторно-инструментальной оценке застоя (NT-proBNP, УЗИ легких, фибросканирование печени) между исследуемыми группами (**табл. 2**).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=60)**Table 1. Clinical and demographic characteristics of included in the study patients (n=60)**

Показатель	Общая группа (n=60)	Стандартная терапия (n=30)	Стандартная терапия+мексидол (n=30)
Пол (м/ж), n (%)	32 (53%)/ 28 (47%)	18 (60%)/ 12 (40%)	14 (47%)/ 16 (53%)
Возраст, годы (M±SD)	73,4±8,6	74,0±7,9	72,8±9,4
Индекс массы тела, кг/м ² , (M±SD)	30,3±7,4	29,2±6,4	31,4±8,3
Ожирение, n (%)	25 (42%)	10 (33%)	15 (50%)
Курение, n (%)	4 (7%)	1 (4%)	3 (10%)
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	43,5±10,6	43,9±11,9	43,2±9,3
ФВ ЛЖ, n (%)			
<40%	20 (33%)	10 (33%)	10 (33%)
40–49%	19 (32%)	9 (30%)	10 (33%)
≥50%	21 (35%)	11 (37%)	10 (33%)
Артериальная гипертония, n (%)	56 (93%)	28 (93%)	28 (93%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	10 (33%)	3 (10%)	7 (23%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	60 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	38 (63%)	19 (63%)	19 (63%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	24 (40%)	12 (40%)	12 (40%)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	35 (58%)	20 (67%)	15 (50%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	20 (33%)	10 (33%)	10 (33%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	8 (13%)	4 (13%)	4 (13%)
Анемия, n (%)	9 (15%)	5 (17%)	4 (13%)
Хроническая обструктивная болезнь легких/Бронхиальная астма, n (%)	13 (22%)	7 (23%)	6 (20%)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	15 (25%)	7 (23%)	8 (26%)

Таблица 2. Исходные параметры гемодинамики и комплексной оценки застоя у пациентов, включенных в исследование (n=60)**Table 2. Initial parameters of hemodynamics and comprehensive assessment of congestion in included in the study patients (n=60)**

Показатель	Общая группа (n=60)	Стандартная терапия (n=30)	Стандартная терапия + мексидол (n=30)
САД, мм рт.ст.	130,6±17,0	128,3±19,5	132,9±13,9
ДАД, мм рт.ст.	74,9±11,8	73,1±11,6	76,7±11,9
ЧСС, уд/мин	83,2±17,9	86,4±18,4	79,9±17,1
В-линии по УЗИ легких	8,5 (4,0; 14,5)	9 (5; 12)	8 (3; 17)
Плотность печени, кПа	6,9 (4,8; 12,6)	6,4 (4,8; 12,4)	7,3 (4,9; 12,9)
Индекс САР, дБ/м	237,5 (185,5; 295)	236 (179; 278)	250 (186; 312)
Диаметр нижней полой вены, см	1,8 (1,7; 2,2)	1,9 (1,7; 2,2)	1,75 (1,7; 2,3)
NT-proBNP, пг/мл	958,5 (540,5; 2183,5)	987,5 (533; 2106)	958,5 (598; 2608)

Пациенты имели инструментально-лабораторные признаки субклинического застоя по малому кругу кровообращения (количество В-линий при УЗИ легких составило 8–9 при норме <5), а также наблюдалось повышение показателей NT-proBNP. Признаков застоя по большому кругу кровообращения выявлено не было — диаметр нижней полой вены и показатели плотности печени не выходили за пределы нормальных значений.

Исходно и в конце исследования проводилась оценка влияния терапии на когнитивный статус пациентов по Мон-

реальной шкале оценки когнитивных функций (MoCA), профиль здоровья по опроснику EQ-5D-5L, параметры качества жизни по результатам оценки по Миннесотскому (MLHFQ), Канзасскому (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) и опроснику SF36 «Оценка качества жизни», степень выраженности и динамику астенического синдрома по субъективной шкале оценки астении (MFI-20) и уровня тревоги по шкале Бека.

Профиль здоровья по опроснику EQ-5D-5L состоит из 5 позиций (подвижность, уход за собой, повседневная де-

ятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия), которые позволяют выявить степень проблемы (1 — нет проблем, 2 — легкая степень, 3 — умеренная, 4 — тяжелая, 5 — очень тяжелая), а также имеет визуальную шкалу оценки самочувствия, где 100 баллов — очень хорошее, 0 — очень плохое.

Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН (MLWHFQ) включает в себя 21 вопрос, которые охватывают различные стороны качества жизни пациента и позволяют выявить, насколько сердечная недостаточность ограничивает функциональные возможности пациента в повседневной жизни, социально-экономические и эмоциональные факторы. Ответы на предложенные вопросы давались пациентами самостоятельно. Для Миннесотского вопросника качества жизни вычислялась общая сумма баллов всех вопросов.

Оценка качества жизни по Канзасскому опроснику (KCCQ) складывалась из целого ряда оценок, которые были классифицированы в 8 различных категорий: физические ограничения — сумма баллов по вопросу 1; симптомы — сумма баллов по вопросам 3—9; стабильность симптоматики — сумма баллов по вопросу 2; социальные ограничения — сумма баллов по вопросу 15; способность к самопомощи — сумма баллов по вопросам 10—11; качество жизни — сумма баллов по вопросам 12—14; функциональный статус — сумма баллов по вопросам 1—9; клиническое состояние — сумма баллов по вопросам 10—14.

Опросник SF-36 относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, эмоциональное состояние (ролевое функционирование) и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. В оценку физического компонента здоровья входят следующие показатели: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья. В оценку психологического компонента здоровья входят следующие показатели: психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность.

Субъективная шкала оценки астении состоит из 5 шкал — общая оценка астении, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения. Рассчитывалось также общее количество баллов, которое в норме не должно превышать 20—30.

Шкала тревоги Бека предназначена для самооценки степени тревожности, которая состоит из 21 пункта. Подсчет баллов производится путем сложения баллов по всем пунктам.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoft, США, номер лицензии JPZ8111521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC Ver. 16.24 (ID 02984-001-000001).

Характер распределения данных определяли по критерию Колмогорова—Смирнова. При нормальном распреде-

лении данных статистическую значимость различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных выборок. При распределении данных, отличном от нормального, достоверность различий анализировали с помощью критерия Манна—Уитни для несвязанных выборок и критерия Уилкоксона для связанных выборок. При необходимости применяли поправку Бонферрони. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Полученные результаты в таблицах и графике представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при нормальном распределении данных, либо в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей при распределении данных, отличном от нормального.

Результаты

Влияние мексидола на когнитивный статус

Выявлено достоверное улучшение когнитивной функции, оцениваемой по шкале MoCA, у пациентов группы стандартная терапия + мексидол на 21% ($p < 0,001$), и статистически недостоверное в группе стандартной терапии на 8% (рис. 1). Динамика теста MoCA между первым и завершающим визитами в группе стандартной терапии составила $1,3 \pm 0,8$, в группе стандартная терапия + мексидол — $3,9 \pm 0,9$ балла, соответственно (среднее значение разности между группами — 2,6 балла) (табл. 3).

Влияние мексидола на профиль здоровья

Выявлено достоверное улучшение показателей подвижности на 34% ($p < 0,001$), повседневной деятельности на 34% ($p = 0,002$), снижение боли/дискомфорта на 34% ($p = 0,01$), а также улучшение самочувствия (EQ-VAS)



Рис. 1. Динамика когнитивных нарушений по шкале MoCA. Данные представлены как медиана (Me).

Fig. 1. Dynamics of cognitive impairment on the MoCA scale. The data are presented as median (Me).

Таблица 3. Исследуемые параметры исходно и через 10 недель терапии

Table 3. The studied parameters initially and after 10 weeks of therapy

Показатели	Стандартная терапия (n=30)		Стандартная терапия + мексидол (n=30)		p [#]
	исходно	через 10 нед	исходно	через 10 нед	
Шкала MoCA, M±SD	17,9±3,0	19,2±3,8	18,6±2,9	22,5±3,8	p<0,001
Опросник EQ-5D-5L (подвижность), M±SD	2,7±0,9	2,4±0,7	3,0±0,8	2,2±0,7***	p=0,001
Опросник EQ-5D-5L (повседневная деятельность), M±SD	2,5±1,0	2,0±0,8	1,9±0,9	1,8±0,7**	p=0,002
Опросник EQ-5D-5L (боль/дискомфорт), M±SD	2,2±1,0	2,3±0,8	2,7±1,0	2,1±0,7**	p=0,01
Опросник EQ-5D-5L (EQ-VAS), M±SD	58,9±13,1	64,4±12,7	53,7±16,7	71,5±15,6***	p<0,001
Миннесотский опросник, баллы, M±SD	42,3±16,2	38,4±16,1	46,9±21,2	27,2±16,4	p<0,001
Канзасский опросник (физические ограничения), M±SD	41,1±16,7	40,9±17,9	44,0±16,7	56,7±14,7***	p=0,002
Канзасский опросник (симптомы), M±SD	49,6±14,8	54,0±11,3	44,9±19,2	62,0±12,5**	p<0,001
Канзасский опросник (стабильность симптоматики), M±SD	46,4±24,4	41,3±12,7	41,3±22,6	56,6±16,6***	p=0,005
Канзасский опросник (социальные ограничения), M±SD	46,4±14,6	46,8±13,9	45,1±20,1	59,5±15,1***	p<0,001
Канзасский опросник (качество жизни), M±SD	53,7±18,6	54,7±13,6	52,8±21,0	68,8±18,9***	p=0,001
Канзасский опросник (функциональный статус), M±SD	45,9±13,3	48,9±12,4	44,8±15,3	59,9±11,2***	p<0,001
Канзасский опросник (клиническое состояние), M±SD	44,9±12,3	47,1±10,7	43,9±14,9	57,8±10,3***	p<0,001
Опросник SF-36 (физическое функционирование), M±SD	40,5±22,9	33,3±11,4	37,5±22,0	49,8±20,9***	p=0,008
Опросник SF-36 (ролевое функционирование), Me [Q1; Q3]	0 (0; 25)	0 (0; 50)	0 (0; 25)	25 (0; 100)	p=0,01
Опросник SF-36 (интенсивность боли), M±SD	52,5±24,9	53,6±16,6	61,1±28,0	71,0±19,6***	p=0,04
Опросник SF-36 (общее состояние здоровья), M±SD	29,4±13,4	34,1±9,1	31,2±10,3	41,2±9,1**	p<0,001
Опросник SF-36 (жизненная активность), M±SD	44,5±12,7	48,1±10,0	46,9±16,6	52,5±14,0	p=0,02
Опросник SF-36 (физический компонент здоровья), M±SD	31,3±8,1	31,7±4,5	32,6±7,6	38,3±7,8***	p<0,001
Шкала MFI-20 (общая астения), M±SD	14,5±2,1	13,5±1,7	14,0±2,7	11,9±2,7***	p<0,001
Шкала MFI-20 (пониженная активность), M±SD	13,2±2,6	13,6±2,2	13,5±3,2	11,2±2,8***	p<0,001
Шкала MFI-20 (снижение мотивации), M±SD	11,7±2,1	12,0±2,4	12,4±2,5	10,4±2,0**	p=0,002
Шкала MFI-20 (физическая астения), M±SD	13,6±2,3	13,1±1,5	13,3±2,7	11,4±2,9**	p<0,001
Шкала MFI-20 (психическая астения), M±SD	12,8±2,2	13,0±2,1	12,6±3,2	10,9±2,4***	p=0,007
Шкала MFI-20 (общее количество баллов), M±SD	66,0±8,4	63,2±12,7	63,7±16,2	55,9±10,3***	p<0,001
Шкала Бека, M±SD	18,7±6,9	15,2±6,1	21,9±9,6	12,6±6,6	p<0,001

Примечание. [#] — значение p в этой графе свидетельствует о достоверных различиях в группе стандартная терапия + мексидол между исходными значениями и через 10 нед лечения; * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 между группами стандартной терапии и стандартной терапии+мексидол через 10 нед лечения.

на 25% (p<0,001) по сравнению с исходными показателями в группе стандартная терапия+мексидол. При этом через 10 нед терапии показатель подвижности в группе стандартная терапия+мексидол был достоверно ниже (p=0,001), что отражает наличие меньших проблем в этой группе. В группе стандартной терапии наблюдалось недостоверное улучшение подвижности на 17% и самочувствия на 2,5% (рис. 2).

Влияние мексидола на качество жизни

Уменьшение суммарного балла по Миннесотскому опроснику, которое соответствует повышению качества жизни пациентов, было зафиксировано в обеих группах. Однако только в группе стандартная терапия+мексидол вышеуказанное уменьшение было достоверным и составило 48% (p<0,001). Динамика суммарного балла между пер-

вым и завершающим визитами в группе стандартной терапии составила 3,9±0,1, в группе стандартная терапия + мексидол — 19,7±4,8 балла, соответственно (среднее значение разности между группами — 15,8 баллов). При этом следует отметить достоверность различий по суммарному баллу через 10 недель лечения между группами стандартная терапия+мексидол и стандартная терапия (медиана 26 (12; 39) против медианы 41 (26; 49), p<0,001) соответственно (табл. 3, рис. 3).

Выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни по Канзасскому опроснику (KCCQ) в группе стандартная терапия+мексидол через 10 нед лечения практически по всем шкалам: физические ограничения на 40% (p=0,002), симптомы на 26% (p<0,001), стабильность симптоматики на 50% (p=0,005), социальные ограничения на 20% (p<0,001), качество жизни на 29% (p=0,001), функциональный статус на 46% (p<0,001), клиническое состояние на 39% (p<0,001) (рис. 4).

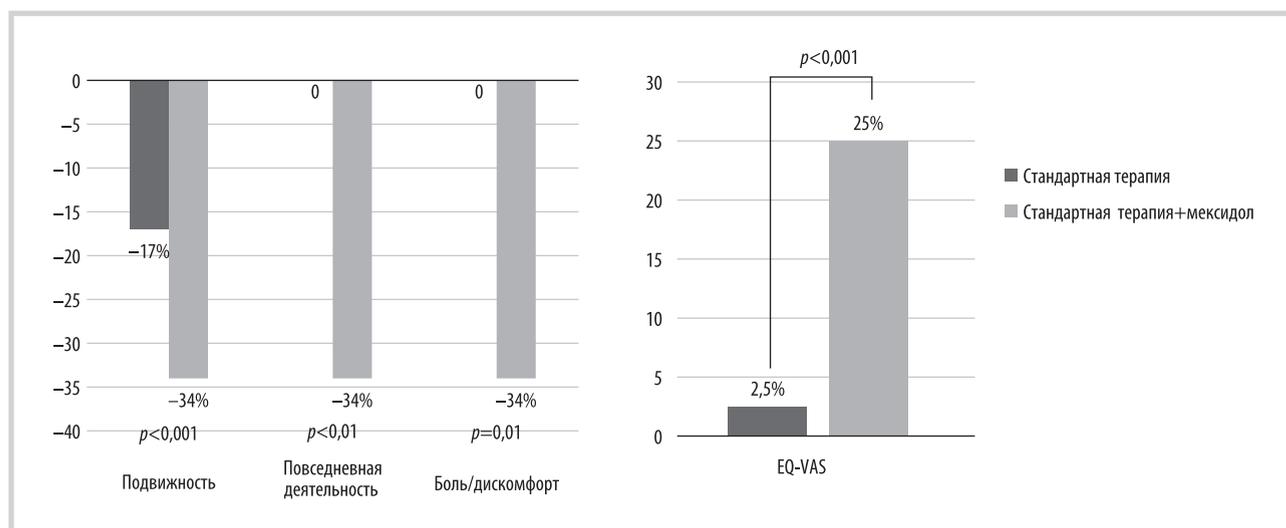


Рис. 2. Динамика показателей профиля здоровья по опроснику EQ-5D-5L.

Данные представлены как медиана (Me).

Fig. 2. Dynamics of health profile parameters according to the EQ-5D-5L.

The data are presented as median (Me).

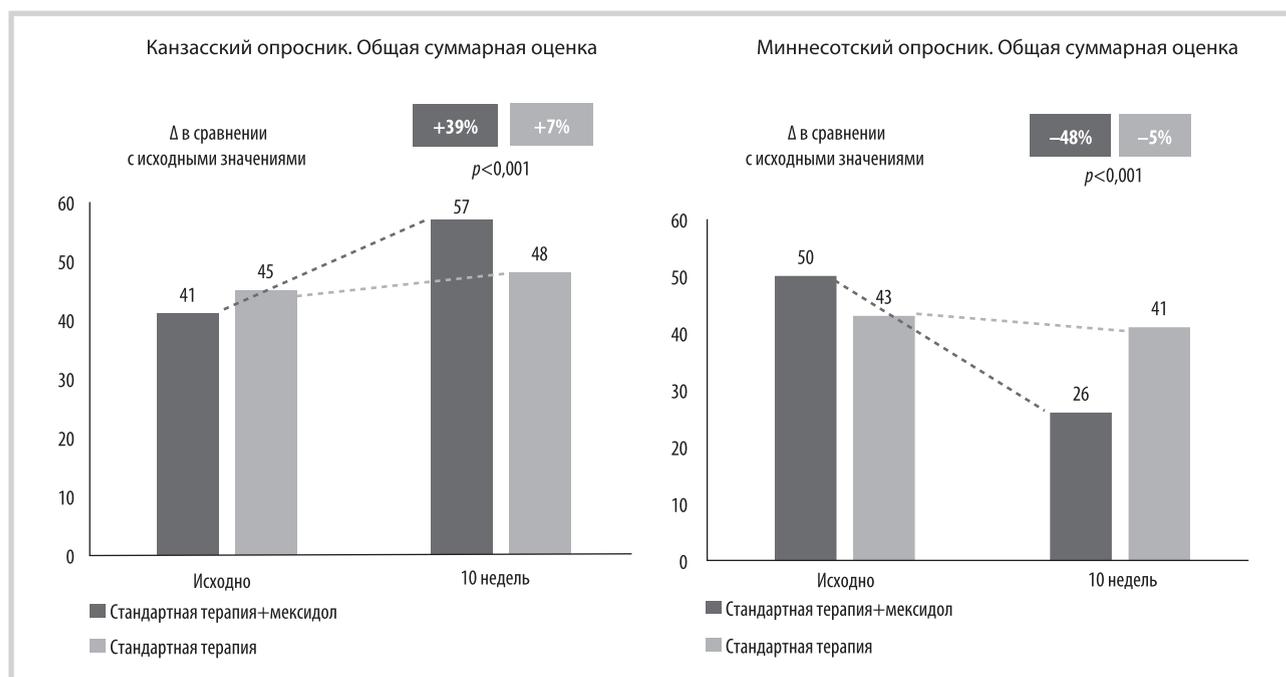


Рис. 3. Качество жизни. Динамика баллов в группах наблюдения.

Данные представлены как медиана (Me).

Fig. 3. Quality of life. Dynamics of scores in groups.

The data are presented as median (Me).

Не выявлено достоверных различий по динамике показателей качества жизни в группе стандартной терапии.

В группе стандартной терапии+мексидол через 10 недель лечения в отличие от группы стандартной терапии отмечены достоверно более высокие показатели медиан по следующим шкалам: физические ограничения (56 против 38, $p < 0,001$), симптомы (63 против 56, $p = 0,01$), стабильность симптоматики (60 против 40, $p < 0,001$), социальные ограничения (60 про-

тив 50, $p < 0,001$), качество жизни (75 против 58, $p < 0,001$), функциональный статус (60 против 50, $p < 0,001$), клиническое состояние (57 против 48, $p < 0,001$) соответственно.

Выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни по опроснику SF-36 в группе стандартная терапия+мексидол по следующим шкалам: физическое функционирование на 29% ($p = 0,008$), ролевое функционирование на 25% ($p = 0,01$), интенсивность боли на 42% ($p = 0,04$), общее

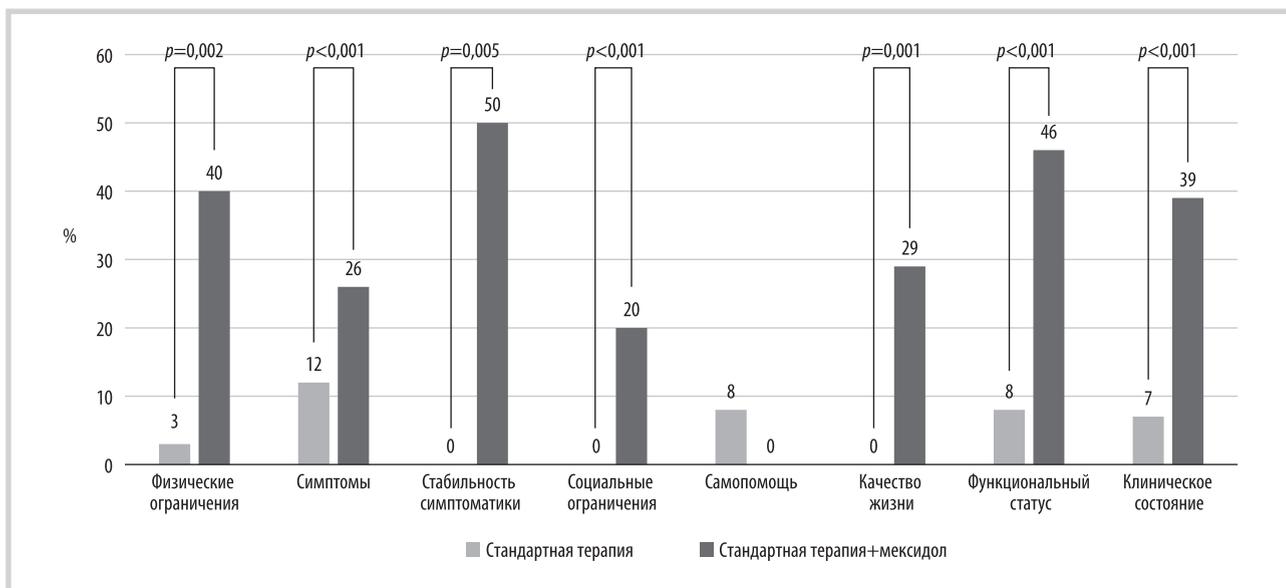


Рис. 4. Динамика качества жизни по Канзасскому опроснику (KCCQ).

Данные представлены как медиана (Me).

Fig. 4. Dynamics of quality of life according to the Kansas Questionnaire (KCCQ).

The data are presented as median (Me).



Рис. 5. Динамика качества жизни по опроснику SF36.

Данные представлены как медиана (Me).

Fig. 5. Dynamics of quality of life according to the SF36 questionnaire.

The data are presented as median (Me).

состояние здоровья на 40% ($p<0,001$), жизненная активность на 22% ($p=0,02$), а также физического компонента здоровья на 23% ($p<0,001$) (рис. 5).

Не выявлено достоверных различий по динамике показателей качества жизни в группе стандартной терапии.

В группе стандартной терапии+мексидол через 10 нед лечения в отличие от группы стандартной терапии отмечены достоверно более высокие показатели медиан по следующим шкалам: физическое функционирование (45 против 33, $p<0,001$), интенсивность боли (74 против 52, $p<0,001$), общее состояние здоровья (42 против 37, $p=0,004$), психи-

ческое здоровье (64 против 56, $p=0,01$), физический компонент здоровья (38 против 32, $p<0,001$) соответственно.

Влияние мексидола на степень и выраженность астении и уровень тревоги

Выявлено достоверное снижение баллов в группе стандартная терапия+мексидол по всем шкалам оценки: общая астения на 16% ($p<0,001$), пониженная активность на 22% ($p<0,001$), снижение мотивации на 16% ($p=0,002$), физиче-

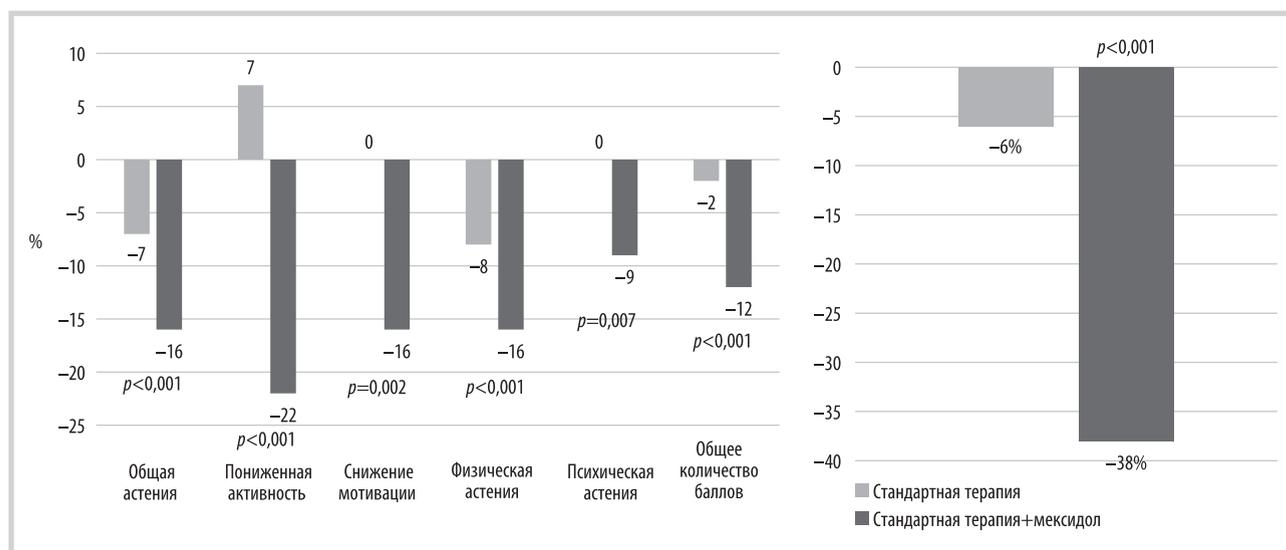


Рис. 6. Динамика астенического синдрома и уровня тревоги.

Fig. 6. Dynamics of asthenic syndrome and anxiety level.

ская астения на 16% ($p < 0,001$), психическая астения на 9% ($p = 0,007$), общее количество баллов на 12% ($p < 0,001$) (рис. 6).

Не выявлено достоверных различий по динамике показателей в группе стандартной терапии.

В группе стандартной терапии+мексидол через 10 нед лечения в отличие от группы стандартной терапии отмечены достоверно более низкие показатели медиан по следующим шкалам: общая астения (11 против 14, $p = 0,001$), пониженная активность (11 против 14, $p < 0,001$), снижение мотивации (11 против 12, $p = 0,002$), физическая астения (11 против 13, $p = 0,003$), психическая астения (11 против 13, $p < 0,001$), общее количество баллов (56 против 65, $p < 0,001$) соответственно.

Все пациенты исходно имели низкий уровень тревожности (0–21 балл) при оценке по шкале тревоги Бека. Выявлено достоверное снижение степени тревожности в группе стандартной терапии+мексидола на 38% ($p < 0,001$), в отличие от группы стандартной терапии, в которой снижение на 6% было недостоверным (рис. 6). Динамика баллов между первым и завершающим визитами в группе стандартной терапии составила $3,5 \pm 0,8$, в группе стандартная терапия + мексидол — $9,3 \pm 3,0$ балла, соответственно (среднее значение разности между группами — 5,8 балла) (табл. 3).

Безопасность

В ходе исследования нежелательных и серьезных нежелательных явлений в группах стандартной терапии+мексидол и стандартной терапии зарегистрировано не было. Профиль безопасности был сопоставим между группами.

Обсуждение

В данном исследовании показано, что добавление мексидола в состав комплексной терапии сердечной недостаточности в течение 10 недель является безопасным и оказывает благоприятное влияние на когнитивный статус, па-

раметры качества жизни, астенический синдром и уровень тревоги у пациентов с ХСН II–III функционального класса (по классификации NYHA).

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) — отечественный оригинальный антиоксидант и антигипоксант, создан в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х годов. Мексидол состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты, которые обеспечивают его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер, высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал. Мексидол — препарат с мультимодальным механизмом действия, реализуемым, по крайней мере, на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Он оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное и другие действия.

Учитывая высокую степень васкуляризации головного мозга и системные эффекты СН, особенно на церебральную перфузию, когнитивные нарушения (КН) могут быть ключевым, но клинически недооцененным ее признаком [3], и быть результатом снижения мозгового кровотока, связанного с СН. Кроме того, у пожилых людей с СН когнитивные нарушения могут усугублять снижение физической активности и качества жизни. Взаимосвязи между этими различными факторами до конца не изучены. В данном исследовании добавление мексидола в состав комплексной терапии сердечной недостаточности в течение 10 нед способствовало достоверному улучшению когнитивной функции пациентов на 21% в отличие от группы стандартной терапии. Механизм позитивного влияния мексидола на когнитивные функции связан с его мембранопротекторным и антиоксидантным действием.

В ряде исследований выявлена взаимосвязь между наличием когнитивных нарушений у пациентов с СН и развитием неблагоприятных клинических исходов [5, 14].

При этом наиболее выраженные нарушения когнитивной функции наблюдаются при госпитализации по поводу острой декомпенсации ХСН. Показано, что у значительной части пациентов наблюдались преходящие или впервые возникшие КН, при этом, если происходило улучшение когнитивной функции к моменту выписки или в течение 1 месяца после выписки из стационара, то риск развития у пациентов неблагоприятных исходов был сопоставим таковым у пациентов без КН. Напротив, развитие КН после выписки ассоциировано с более высоким риском развития неблагоприятных исходов [14].

Для разработки индивидуальной терапии, помогающей предотвратить развитие неблагоприятных исходов, включая повторные госпитализации, крайне важно понимать распространенность и характер КН и взаимосвязь с физической функцией и качеством жизни. КН ставят под угрозу способность пациента к самообслуживанию, что является ключом к поддержанию здоровья и приверженности лечению. В частности, пациенты с СН испытывают большое бремя симптомов, физических и социальных ограничений, все из которых негативно влияют на качество их жизни, а улучшение состояния здоровья (симптомы, функции и качество жизни) является одной из основных терапевтических целей при ведении данной категории больных. Влияние лекарственных препаратов на состояние здоровья стали неотъемлемой частью оценки эффективности лечения у пациентов высокого риска. В настоящее время продемонстрированы преимущества селективных обратимых ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2) с точки зрения состояния здоровья у пациентов с СН, а именно дапаглифлозина [21], эмпаглифлозина [22]. Показано, что другие фармакологические (блокаторы рецепторов ангиотензина II, сакубитрил/валсартан, ивабрадин, гидралазин—нитрат и внутривенное введение железа) и аппаратные методы лечения улучшали показатели качества жизни у пациентов с СН с низкой фракцией выброса.

Ранее было продемонстрировано, что длительная последовательная терапия препаратом Мексидол при добавлении к базисной терапии пациентов с ХИМ и ХСН, помимо улучшения клинического состояния (снижение уровня NT-proBNP) и показателей внутрисердечной гемодинамики (уменьшение КДР и КСР ЛЖ), улучшает качество жизни пациентов, обладает доказанной антиоксидантной активностью, снижает выраженность воспалительной реакции и не влияет на функцию почек [28]. В данном исследовании подтверждено благоприятное влияние мексидола при добавлении к стандартной терапии пациентам со стабильной ХСН на когнитивные нарушения, профиль здоровья и параметры качества жизни. При этом выявлено улучшение показателей качества жизни по нескольким опросникам — Миннесотскому, Канзасскому и опроснику SF36. Отмечено достоверное улучшение профиля здоровья, оцененного по опроснику EQ-5D-5L по показателям подвижности на 34%, повседневной деятельности — на 34%, снижение боли/дискомфорта — на 34%, а также улучшение самочувствия — на 25% по сравнению с исходными показателями в группе стандартная терапия+мексидол. Отмечено уменьшение суммарного балла по Миннесотскому опроснику — на 48%, что отражает повышение качества жизни. Выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни

по Канзасскому опроснику практически по всем шкалам: физические ограничения — на 40%, симптомы — на 26%, стабильность симптоматики — на 50%, социальные ограничения — на 20%, качество жизни — на 29%, функциональный статус — на 46%, клиническое состояние — на 39%. Выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни по опроснику SF36 по следующим шкалам: физическое функционирование — на 29%, ролевое функционирование на 25%, интенсивность боли — на 42%, общее состояние здоровья — на 40%, жизненная активность — на 22%, а также физического компонента здоровья — на 23%.

Появление астении у пациентов с ХСН повышает риск смерти в течение 1 года, увеличивает количество госпитализаций с более длительным сроком пребывания в стационаре и значительно снижает вероятность продолжительности жизни более 10 лет. Кроме того, астения снижает устойчивость пациентов с ХСН к ишемии миокарда, перегрузке давлением и объемом, что повышает риск развития нарушений ритма, инфаркта миокарда, приводя к декомпенсации и прогрессированию функциональных нарушений [29]. В исследовании OPERA-HF выявлено, что психосоциальные факторы, такие как депрессия или тревожные расстройства, связаны с прогнозом у пациентов с ХСН, приводя к прогрессированию ХСН, повышая 30-дневную смертность в стационаре [30]. В данном исследовании показано, что Мексидол при добавлении к стандартной терапии в течение 10 недель у пациентов с ХСН приводил к снижению баллов по всем шкалам субъективной оценки астении (MFI-20): общая астения — на 16%, пониженная активность — на 22%, снижение мотивации — на 16%, физическая астения — на 16%, психическая астения — на 9%, общее количество баллов — на 12%, а также снижал степень тревожности на 38%.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что длительная последовательная терапия препаратом Мексидол при добавлении к стандартной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса (по классификации NYHA), имеющих умеренные нарушения когнитивного статуса, по схеме 500 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно в 50 мл 0,9% раствора NaCl в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом), далее — Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза/сут в течение 8 нед (фаза максимизации терапевтического эффекта) достоверно улучшает когнитивный статус, параметры качества жизни, снижает выраженность астенического синдрома и уровня тревоги.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Кобалава Ж.Д.
Сбор и обработка материала — Карапетян Л.В., Хуцишвили Н.И., Галочкин С.А., Казахмедов Э.Р.
Статистическая обработка — Толкачева В.В.
Написание текста — Толкачева В.В.
Редактирование — Кобалава Ж.Д.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stijntjes M, Aartsen M, Taekema D, Gussekloo J, Huisman M, Meskers C, de Craen A, Maier A. Temporal Relationship Between Cognitive and Physical Performance in Middle-Aged to Oldest Old People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(5):662-668. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw133>
- Sterling MR, Jannat-Khah D, Bryan J, Banerjee S, McClure LA, Wadley VG, Unverzagt FW, Levitan EB, Goyal P, Peterson JC, Manly JJ. The prevalence of cognitive impairment among adults with incident heart failure: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *J Card Fail*. 2018;25:130-136. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.12.006>
- Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray J, Quinn TJ. Cognitive impairment and heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2017;23:464-475. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.04.007>
- Pastva A, Hugenschmidt C, Kitzman D, Nelson B, Brenes G, Reeves G, Mentz R, Whellan D, Chen H, Duncan P. Cognition, physical function, and quality of life in older patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2020;27:286-294. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.09.007>
- Huynh Q, Negishi K, Blizzard L, Saito M, De Pasquale C, Hare J, Leung D, Stanton T, Sanderson K, Venn A, Marwick T. Mild cognitive impairment predicts death and readmission within 30 days of discharge for heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;221:212-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.074>
- Cannon JA, McMurray JJ, Quinn TJ. 'Hearts and minds': association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7:22. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0106-5>
- Celutkienė J, Vaitkevicius A, Jakstienė S, Jatuzis D. Expert opinion-cognitive decline in heart failure: more attention is needed. *Card Fail Rev*. 2016;2:106-109. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016.19:2>
- Huynh QL, Negishi K, Blizzard L, Saito M, de Pasquale CG, Hare JL, Leung D, Stanton T, Sanderson K, Venn AJ, Marwick TH. Mild cognitive impairment predicts death and readmission within 30 days of discharge for heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;221:212-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.074>
- Fendler TJ, Spertus JA, Gosch KL, Jones PG, Bruce JM, Nassif ME, Flint KM, Dunlay SM, Allen LA, Arnold SV. Incidence and predictors of cognitive decline in patients with left ventricular assist devices. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:285-291. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.115.001856>
- Ghanbari A, Moaddab F, Salari A, Kazemnezhad Leyli E, Sedghi Sabet M, Paryad E. The study of cognitive function and related factors in patients with heart failure. *Nurs midwifery Stud*. 2013;2:34-38. <https://doi.org/10.5812/nms.12442>
- Alosco ML, Spitznagel MB, Cohen R, Sweet LH, Hayes SM, Josephson R, Hughes J, Gunstad J. Decreases in daily physical activity predict acute decline in attention and executive function in heart failure. *J Card Fail*. 2015;21:339-346. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.12.010>
- Pulignano G, Del Sindaco D, De Lenarda A, Tinti MD, Tarantini L, Cioffi G, Tolone S, Pero G, Minardi G. Chronic renal dysfunction and anaemia are associated with cognitive impairment in older patients with heart failure. *J Cardiovasc Med*. 2014;15:481-490. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000000005>
- Hanon O, Vidal JS, de Groote P, Galinier M, Isnard R, Logeart D, Komajda M. Prevalence of memory disorders in ambulatory patients aged ≥ 70 years with chronic heart failure (from the EFICARE study). *Am J Cardiol*. 2014;113:1205-1210. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.032>
- Miao F, Wang B, Zhang L, Yan X, Tang H, Cui Z, Liu J, Tian A, Li J. Distinct Associations Between Postdischarge Cognitive Change Patterns and 1-year Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure. *Cardiac Fail*. 2023;00:1_10. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.01.006>
- Hajduk AM, Kiefe CI, Person SD, Gore JG, Saczynski JS. Cognitive change in heart failure: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:451-460. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000121>
- Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:220-229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.14>
- Chandra A, Vaduganathan M, Lewis EF, Claggett BL, Rizkala AR, Wang W, Lefkowitz M, Shi V, Anand I, Ge J, Lam C, Maggioni A, Martinez F, Packer M, Pfeffer M, Pieske B, Redfield M, Rouleau J, Van Veldhuisen D, Zannad F, Zile M, McMurray J, Solomon S.; PARAGON-HF Investigators. Health-related quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: the PARAGON-HF trial. *JACC Heart Fail*. 2019;7:862-874. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.05.015>
- Butler J, Anker S, Filippatos G, Khan M, Ferreira J, Pocock S, Giannetti N, Januzzi J, Piña I, Lam C, Ponikowski P, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Jamal W, Vedin O, Peil B, Zeller C, Zannad F, Packer M, the EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42:1203-1212. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
- Chen X, Xin Y, Hu W, Zhao Y, Zhang Z, Zhou Y. Quality of life and outcomes in heart failure patients with ejection fractions in different ranges. *PLoS One*. 2019;14:e0218983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218983>
- Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, McMurray J, Lund L, Ezekowitz J, Kamath D, Alhabib K, Bayes-Genis A, Budaj A, Dans A, Dzudie A, Probstfield J, Fox K, Karaye K, Makubi A, Fukakusa B, Teo K, Temizhan A, Wittlinger T, Maggioni A, Lanus F, Lopez-Jaramillo P, Silva-Cardoso J, Sliwa K, Dokainish H, Grinvalds A, McCready T, Yusuf S, on behalf of the G-CHF Investigators. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure. The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries. *Circulation*. 2021;143:2129-2142. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050850>
- McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martinez F, Ponikowski P, Sabatine M, Anand I, Bělohávek J, Böhm M, Chiang C, Chopra V, de Boer R, Desai A, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett J, Katova T, Kitakaze M, Ljungman C, Merkely B, Nicolau J, O'Meara E, Petrie M, Vinh P, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets D, Docherty K, Jhund P, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde A for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- Butler J, Filippatos G, Siddiqi T, Brueckmann M, Böhm M, Chopra V, Ferreira J, Januzzi J, Kaul S, Piña I, Ponikowski P, Shah S, Senni M, Vedin O, Verma S, Peil B, Pocock S, Zannad F, Packer M, Ankeret S. Empagliflozin, Health Status, and Qual-

- ity of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2022;145:184-193.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812>
23. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert V, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-668.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu385>
24. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik MLA, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillegge HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1113-1121.
<https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft071>
25. Воронина Т.А., Иванова Е.А. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):115-124. Voronina TA, Ivanova EA. Combined administration of mexidol with known medicines. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):115-124. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201911904115>
26. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Шепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):1-10. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, Chukanova EI, Majidova EN, Shchepankevich LA, Ostroumova OD. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):1-10. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro20211211111>
27. Шулькин А.В., Казахмедов Э.Р., Галочкин С.А., Толкачева В.В., Кобалава Ж.Д. Эффекты Мексидола у пациентов с ХИМ и ХСН II—III функционального класса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(5):427-434. Shchulkin AV, Kazakhmedov ER, Galochkin SA, Tolkacheva VV, Kobalava ZhD. Effects of mexidol in patients with chronic brain ischemia and chronic heart failure (II-III functional class). *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir*. 2020;13(5):427-434. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/kardio202013051427>
28. Толкачева В.В., Казахмедов Э.Р., Кобалава Ж.Д., Галочкин С.А., Шулькин А.В. Влияние Мексидола на качество жизни и функциональный статус пациентов с хронической ишемией головного мозга и хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(1):80-89. Tolkacheva VV, Kazakhmedov ER, Kobalava ZhD, Galochkin SA, Shchulkin AV. Effect of Mexidol on the quality of life and functional status of patients with chronic cerebral ischemia and chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir*. 2021;14(1):80-89. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/kardio20211401180>
29. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, Ortiz J, Serra-Rexach JA, Bueno H. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):869-875.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.518>
30. Sokoreli I, Pauws S, Steyerberg E, de Vries G-J, Riistama J, Tesanovic A, Kazmi S, Pellicori P, Cleland J, Clark A. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(4):689-696.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.1112>

Поступила 18.02.2023

Received 18.02.2023

Принята к печати 12.03.2023

Accepted 12.03.2023