

# Эффекты терапии этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца в исследовании EUROASPIRE V: ГОСПИТАЛЬНАЯ ЛИНИЯ

М.Н. Долженко, А.О. Нудченко, К.С. Фарадж, И.В. Вивсянник

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

**Цель исследования:** оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат (препарат Мексиприм, фирма «Стада Арцнай-миттель АГ», Германия) у больных после перенесенного острого коронарного синдрома или процедуры реваскуляризации коронарных артерий.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено ассоциацией сердечной-сосудистой профилактики и реабилитации в рамках европейского исследования EUROASPIRE V: госпитальная линия, которое проходило под эгидой Европейского общества кардиологов (ESC), Еврообсервационной исследовательской программы (EORP). В исследование включены 60 пациентов, которые были госпитализированы во временной период от 6 мес до 2 лет до обследования с диагнозом нестабильной стенокардии, острым инфарктом миокарда (ОИМ) либо для проведения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Все пациенты получали базовую терапию по поводу ИБС согласно рекомендациям ESC и Украинского общества кардиологов. Пациенты были рандомизированы на две группы: 30 больных получали Мексиприм в дозе 125 мг по 1 таблетке 3 раза в день на протяжении 2 мес; 30 пациентов вошли в группу контроля. Всем пациентам в начале исследования и через 6 мес были проведены эхокардиография, ультразвуковое исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, тестирование по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона (HDRS, HARS), шкале депрессии Бека. Все пациенты заполняли опросник относительно принимаемой терапии.

**Результаты.** В группе Мексиприма по сравнению с контрольной группой после лечения уровень тревоги по шкале HARS оказался достоверно ниже ( $6,0 \pm 2,2$  в группе Мексиприма и  $7,5 \pm 2,5$  в группе контроля;  $p < 0,05$ ). Процент пациентов с тревогой различной выраженности в группе Мексиприма снизился с 50% до 30%. При сравнении среднего показателя количества баллов по шкале депрессии Бека после лечения были выявлены достоверно меньшие значения в группе Мексиприма ( $8,1 \pm 5,8$  по сравнению с  $12,1 \pm 7,0$ ;  $p = 0,04$ ), чем в группе контроля. Также, согласно результатам по шкале Бека, в группе Мексиприма после лечения выявлено достоверное уменьшение количества пациентов с депрессией различной степени выраженности (33,3% по сравнению с 63,3% соответственно;  $p = 0,02$ ).

По результатам эхокардиографии в группе Мексиприма после лечения достоверно снизился показатель  $E/e'$ , отражающий давление наполнения левого желудочка и степень нарушения диастолической функции – с  $10,3 \pm 4,05$  до  $6,1 \pm 3,08$  ( $p = 0,001$ ). При этом разница между группами после лечения также оказалась статистически достоверной ( $p < 0,0001$ ). В группе Мексиприма достоверных различий в показателях толщины КИМ до и после лечения выявлено не было. В контрольной группе было выявлено увеличение толщины

КИМ с обеих сторон, при этом увеличение толщины КИМ в левой общей сонной артерии оказалось статистически достоверным. В группе Мексиприма отмечалось улучшение комплаенса пациентов касательно использования антигипертензивной терапии (с 73,3% до 93,3%;  $p < 0,05$ ) и гипотензивной терапии (с 70% до 90%;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Терапия Мексипримом в дополнение к базовой терапии ИБС уменьшает выраженность тревожно-депрессивных расстройств, улучшает комплаенс пациентов, способствует улучшению диастолической функции ЛЖ и замедляет прогрессирование атеросклероза экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, тревога, депрессия, атеросклероз, диастолическая дисфункция, Мексиприм.

Несмотря на достигнутые результаты в вопросах изучения этиологии, патогенеза, диагностики, клиники и лечения ишемической болезни сердца (ИБС), последняя остается одной из основных причин смертности среди населения как в Украине, так и мире. Сегодня большое внимание уделяется анализу распространенности и механизмов влияния на многочисленные факторы риска ИБС и ее осложнений.

Одним из таких факторов является наличие у пациентов депрессии разной степени выраженности. Как известно, Американская ассоциация сердца (AHA) внесла депрессию в факторы риска ИБС. По результатам исследования EUROASPIRE IV в Украине известно, что доля пациентов, страдающих субклинической и клинической депрессией, составляет 21,8% и 13,2% соответственно. При этом частота клинической депрессии у пациенток женского пола в 2 раза выше, чем у мужчин. Почти половину пациентов (43,1%) с клинической депрессией составили пациенты трудоспособного возраста обоих полов [1].

Помимо того, что наличие депрессии само по себе является фактором, усугубляющим течение ИБС, отмечается большая распространенность прочих факторов риска у пациентов с депрессией. В частности, среди лиц, страдающих депрессией, чаще встречается избыточная масса тела и ожирение, данные пациенты чаще курят. Помимо этого, наличие тревожно-депрессивных расстройств ухудшает комплаенс пациентов, что приводит к менее четкому контролю таких модифицируемых факторов риска, как артериальная гипертензия и дислипидемия, способствует прогрессированию сердечной недостаточности. Исходя из того, что само наличие ИБС, а тем более перенесенный острый коронарный синдром либо процедура реваскуляризации коронарных артерий в анамнезе у ряда пациентов приводит к депрессии, получается замкнутый круг, когда одна патология потенцирует выраженность другой.

На сегодня все чаще внимание исследователей привлекает показатель соотношения пиковой диастолической ско-

рости раннего трансмитрального потока (Е) к ранней диастолической скорости митрального кольца на латеральном и септальном сегментах (e'). В исследовании J.C. Jentzer и соавторов [2] было продемонстрировано, что высокий показатель E/e' является независимым предиктором смерти у пациентов, перенесших остановку сердца. У пациентов пожилого возраста с одним и более факторов риска сердечно-сосудистых событий наличие диастолической дисфункции, оцениваемой по данным тканевой доплерографии, было достоверно ассоциировано с риском будущих сердечно-сосудистых катастроф [3].

В общей популяции, согласно результатам исследования [4], наличие повышенного давления наполнения левого желудочка на фоне нарушения релаксации достоверно повышало риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом даже при наличии нормальных других показателей эхокардиографии, у лиц со сниженной ранней диастолической скорости митрального кольца (e') отмечалось повышение риска развития острого инфаркта миокарда, а у лиц со снижением скорости поздней диастолической скорости митрального кольца (a') или систолической скорости (s') – сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти, независимо от традиционных факторов риска и уровня мозгового натрийуретического пептида [5]. Следовательно, терапевтические вмешательства, направленные на улучшение показателя E/e', отражающего давление наполнения левого желудочка и нарушение диастолической функции, приводят не только к уменьшению выраженности сердечной недостаточности и симптомов, повышению качества жизни, но и влияют на прогноз в краткосрочный и длительный периоды.

Показано, что в общей популяции усугубление депрессии коррелирует с ухудшением данного показателя [7]. Таким образом, лечение пациентов с ИБС требует, помимо базовой терапии, назначения препаратов, обладающих с одной стороны антиишемическим эффектом, а с другой – способных влиять и на такие часто встречающиеся факторы, усугубляющие течение ИБС, как депрессия и тревожность.

Одним из наиболее перспективных препаратов группы антиоксидантов являются производные 3-оксипиридина, в частности этилметилгидроксипиридина сукцинат – антигипоксант прямого энергизирующего действия, способный проникать через гематоэнцефалический барьер. Проявляя антиоксидантные свойства, данный препарат угнетает процессы свободнорадикального окисления, перекисного окисления липидов, а с другой стороны, активируя супероксиддисмутазу, повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, при этом вязкость мембраны уменьшается, увеличивается ее текучесть, в результате происходят изменения ее функциональной активности. Это приводит к конформационным изменениям синаптических мембран, вследствие чего проявляется модулирующий эффект на активность мембраносвязанных ферментов, ионных каналов и рецепторных комплексов, в том числе бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового, усиливается их способность связывания с лигандами, повышается активность нейромедиаторов и активация синаптических процессов. Ноотропное действие этилметилгидроксипиридина сукцината обусловлено его способностью повышать активность нейромедиаторов, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга [8].

**Цель исследования:** оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат (препарат Мексиприм «Стада Арцнайmittel AG», Германия) у больных после перенесенного острого коронарного синдрома или процедуры реваскуляризации коронарных артерий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Европейское исследование EUROASPIRE V: госпитальная линия проходила под эгидой Европейского общества кардиологов (ESC), Еврообсервационной исследовательской программой (EORP) и проводилась ассоциацией сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации.

В рамках международного исследования EUROASPIRE V обследованы 60 пациентов, которые были госпитализированы в ГУ «ННЦ “Институт кардиологии им. Стражеско” НАМН Украины» во временной период от 6 мес до 2 лет до обследования с диагнозом нестабильной стенокардии, острым инфарктом миокарда (ОИМ), либо до проведения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Данное клиническое исследование проводилось как открытое сравнительное, по сокращенной программе. Оно выполнялось в соответствии с требованиями, предъявляемыми Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2004) и Государственного фармакологического центра МЗ Украины о клинических испытаниях лекарств (2006) [9].

Всем пациентам измеряли офисный уровень артериального давления (АД), был собран анамнез сердечно-сосудистых заболеваний путем опроса и анализа первичной документации (копии выписок, амбулаторных карт); выполняли биохимический анализ крови, оценку уровня холестерина и его фракций, уровня гликированного гемоглобина.

Пациентам было проведено эхокардиографическое обследование с обязательным определением показателей диастолической функции. Давление наполнения левого желудочка (ДНЛЖ) оценивалось согласно проекту обновленных Рекомендаций Украинского общества кардиологов и Всеукраинской ассоциации специалистов по ЭхоКГ, а также рекомендаций Европейского общества сердечно-сосудистой визуализации – на основании усредненного показателя отношения пиковой диастолической скорости раннего трансмитрального потока (Е) к ранней диастолической скорости митрального кольца на латеральном и септальном сегментах (e') [10].

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа в стандартизированных зонах измерений, а также оценкой степени стенозирования артерий.

Кроме того, пациенты заполняли утвержденные согласно протоколу EUROASPIRE V: госпитальная линия опросники касательно принимаемых препаратов, следования рекомендациям. Оценку наличия и выраженности тревожно-депрессивных расстройств проводили на основании анкет депрессии и тревожности Гамильтона (HARS, HDRS) и шкалы депрессии Бека.

Динамика состояния пациентов оценивалась в ходе двух осмотров. При стартовом визите – оценка путем общего осмотра и сбора анамнеза, проведение биохимических анализов крови (липидограмма, печеночные и почечные показатели, уровень гликированного гемоглобина), ЭхоКГ, УЗ-исследования брахиоцефальных артерий, проведение тестов и назначение Мексиприма. Второй визит был проведен спустя 6 мес и включал: ЭхоКГ, УЗ-исследования брахиоцефальных артерий, тестирование на предмет наличия тревожно-депрессивных расстройств, анкетирование согласно приему антигипертензивных и гиполипидемических препаратов.

Все пациенты получали назначенную ранее базовую терапию, исходя из современных рекомендаций по ведению пациентов с ИБС [11], включающую ацетилсалициловую кислоту (в отдельных случаях – после проведенной процедуры ЧКВ – клопидогрель или тикагрелор), статины, ингибиторы АПФ или сартаны, бета-блокаторы; при необходимости – петлевые или тиазидные диуретики и антагонисты альдостерона. В

Выраженность тревожно-депрессивных расстройств до и после лечения

Показатель	Группа Мексиприма, n=30		Группа контроля, n=30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Шкала HADS (среднее количество баллов)	6,9±2,9	6,0±2,2	6,7±2,8	7,5±2,5
Тревога легкой степени	14 (46,7%)	9 (30,0%)	12 (40%)	12 (40%)
Тревога средней степени	1 (3,3%)	0%	1 (3,3%)	3 (9,9%)
Шкала HDRS (среднее количество баллов)	7,3±2,6	6,4±2,4	7,1±2,4	7,4±2,6
Депрессия легкой степени	12 (40%)	10 (33,3%)	13 (43,3%)	14 (46,6%)
Депрессия средней степени	1 (3,3%)	0%	0%	3,3%
Шкала депрессии Бека (среднее количество баллов)	11,3±6,8	8,1±5,8	11,7±7,5	12,1±7,0
Легкая депрессия	7 (23,3%)	6 (20%)	8 (26,7%)	9 (30%)
Умеренная депрессия	7 (23,3%)	3 (10%)	6 (20%)	9 (30%)
Выраженная депрессия	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0	1 (3,3%)

случае наличия фибрилляции предсердий, требующей назначения антикоагулянтной терапии – антагонист витамина К либо новый пероральный антикоагулянт. В группу контроля вошли 30 пациентов, получавших лишь базовую терапию, еще 30 пациентам был назначен Мексиприм в дозе 125 мг по 1 таблетке 3 раза в день продолжительностью 2 мес.

Результаты исследования обработаны статистически с применением разностного метода и критерия Стьюдента и представлены как  $M \pm \delta$ .

Средний возраст пациентов составил  $60,7 \pm 7,42$  года: 56,6% пациентов – мужчины, 43,4% – женщины. У 73,3% пациентов отмечали артериальную гипертензию, 10% пациентов были активными курильщиками, у 22% пациентов в анамнезе был сахарный диабет 2-го типа. Средний уровень гликированного гемоглобина составил  $6,3 \pm 1,09\%$ . Ранее перенесли ОИМ 58% пациентов. Целевого значения уровня холестерина ЛПНП, несмотря на назначенную статинотерапию, достигали лишь 28,3% пациентов.

Средний уровень систолического и диастолического артериального давления в группе Мексиприма и группе контроля до лечения составили  $137,5 \pm 18,9$  мм рт.ст. и  $82,3 \pm 9,78$  мм рт.ст. по сравнению с  $139,4 \pm 19,3$  мм рт.ст. и  $84,3 \pm 9,98$  мм рт.ст. соответственно. При этом средний уровень САД и ДАД между группами не отличался.

Результаты оценки выраженности депрессии и тревоги до и после лечения представлены в табл. 1. Исходно среднее количество баллов по шкале депрессии Гамильтона составило  $7,3 \pm 2,6$  в группе Мексиприма и  $7,1 \pm 2,4$  в контрольной группе. В отношении тревоги количество баллов в группах составило  $6,9 \pm 2,9$  и  $6,7 \pm 2,8$  соответственно. В группе Мексиприма наличие тревоги определялось у 50% пациентов (46,7% – легкой степени, 3,3% – средней степени), а в контрольной группе – у 43,3% (40% – легкой степени, 3,3% – средней степени выраженности). В отношении депрессии соответствующие показатели составили 43,3% (40% – депрессия легкой степени, 3,3% – умеренной) в группе Мексиприма и 43% в контрольной группе (все пациенты с депрессией легкой степени).

По шкале депрессии Бека в группе Мексиприма депрессия легкой и средней степени выраженности отмечалась у 23,3% пациентов каждая, выраженная – у 3,3%. В группе контроля указанные уровни составили 26%, 20% и 0% соответственно. При этом среднее количество баллов по шкале Бека составило  $11,3 \pm 6,8$  в группе Мексиприма и  $11,7 \pm 7,5$  в группе контроля. Средние показатели и количество пациентов с различно выраженными тревожно-депрессивными расстройствами между группами достоверно не отличались.

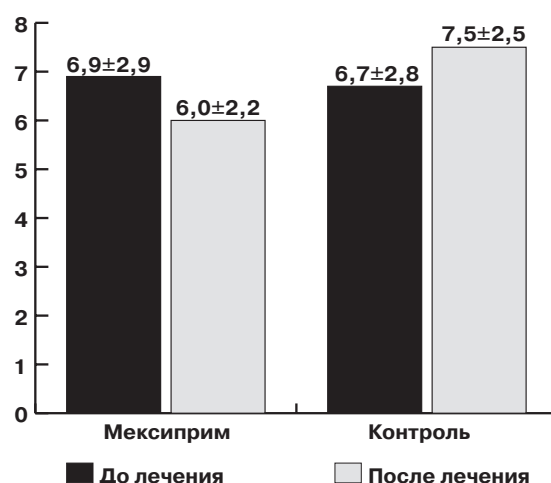


Рис. 1 Динамика среднего показателя по шкале HADS в группе Мексиприма и контрольной группе

Через 6 мес среднее количество баллов по шкале тревоги Гамильтона составило  $6,0 \pm 2,2$  в группе Мексиприма и  $7,5 \pm 2,5$  в группе контроля. Динамика показателей в каждой из групп оказалась недостоверной. Однако различие между группами после лечения оказалось достоверным ( $p < 0,05$ ). При этом в группе Мексиприма по результатам тестирования не было выявлено пациентов с умеренно выраженной тревогой, в то время как в группе контроля отмечалась тенденция к увеличению количества тревожных пациентов.

Согласно результатам тестирования по шкале депрессии Гамильтона не было выявлено достоверных различий между группами после лечения. Однако в группе Мексиприма было отмечено уменьшение количества пациентов с депрессией легкой степени и не было выявлено пациентов с умеренной депрессией. В то же время в контрольной группе пациентов увеличилось количество пациентов с депрессией как легкой, так и умеренной степени.

При сравнении среднего показателя количества баллов по шкале депрессии Бека после лечения выявлено достоверно меньшие значения в группе Мексиприма ( $8,1 \pm 5,8$  по сравнению с  $12,1 \pm 7,0$ ;  $p = 0,04$ ). Так же, согласно результатам по шкале Бека, в группе Мексиприма после лечения отмечалось достоверно меньшее количество пациентов с депрессией различной степени выраженности.

Основные показатели эхокардиографического исследования до и после лечения

Показатель	Группа Мексиприма, n=30		Группа контроля, n=30		P <sub>1,2</sub>	P <sub>3,4</sub>	P <sub>2,4</sub>
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИММЛЖ	102,3±30,7	96,4±25,9	106,3±28,4	107,3±29,2	p>0,05	p>0,05	p>0,05
КДО ЛЖ	111,4±28,1	109,6±26,1	113,4±27,2	115,4±29,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ФВ ЛЖ	53,4±8,1	54,5±8,6	52,3±7,6	51,4±9,1	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЛП	3,8±0,49	3,9±0,46	3,7±0,62	3,9±0,41	p>0,05	p>0,05	p>0,05
E/e'	10,3±4,05	6,1±3,08	9,6±3,05	10,2±3,15	p=0,001	p>0,05	p<0,0001

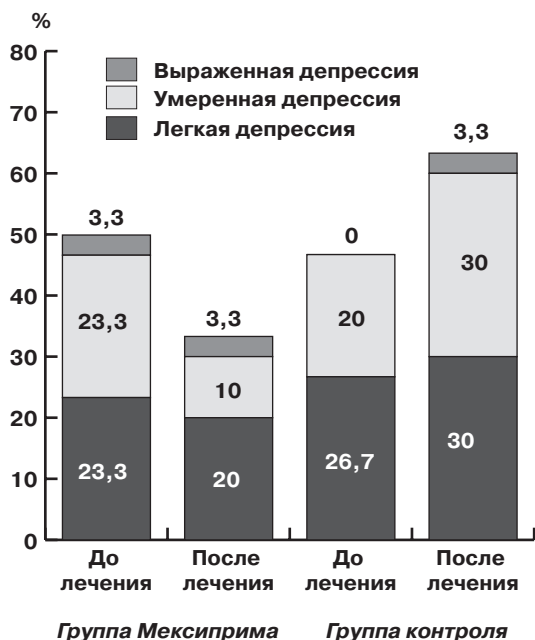


Рис. 2. Динамика распределения пациентов с различной степенью выраженности депрессии согласно шкале Бека

сти, чем в группе контроля (33,3% по сравнению с 63,3% соответственно; p=0,02).

Результаты эхокардиографического исследования пациентов до и после лечения представлены в табл. 2.

По результатам эхокардиографического исследования оказалось, что до лечения показатели систолической и диастолической функции ЛЖ между группами достоверно не отличались. Так, статистически значимых различий в показателе

ФВ ЛЖ, диаметра ЛП и соотношения E/e' выявлено не было. То же касается и показателя, отражающего степень гипертрофии левого желудочка – ИММЛЖ, а также его конечно-диастолического объема.

При повторном исследовании было выявлено, что значимых различий в группах до и после лечения, а также в показателях после лечения между группами относительно ИММЛЖ, КДО ЛЖ, ФВ ЛЖ и диаметра ЛП не отмечалось. В группе Мексиприма после лечения достоверно снизился показатель E/e', отражающий давление наполнения левого желудочка и степень нарушения диастолической функции – с 10,3±4,05 до 6,1±3,08 (p=0,001). При этом разница между группами после лечения также оказалась статистически достоверной (p<0,0001). Следовательно, применение Мексиприма было ассоциировано с улучшением процессов релаксации миокарда, снижением давления наполнения левого желудочка, возможно, путем улучшения метаболических процессов в ишемизированном миокарде.

При оценке выраженности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий стенозирующий атеросклероз (более 30% стенозирования по диаметру) был выявлен у 60% пациентов.

До лечения показатели толщины комплекса интима-медиа между группами не отличались. В контрольной группе было выявлено увеличение толщины КИМ с обеих сторон, при этом увеличение толщины КИМ в левой общей сонной артерии оказалось статистически достоверным. В группе Мексиприма не было выявлено увеличения толщины КИМ. Количество пациентов со стенозирующим атеросклерозом после лечения между группами не отличалось.

Оценка результатов опросника о приеме препаратов показала, что до лечения ежедневно или почти каждый день назначенную гипотензивную терапию (включающую иАПФ/сартаны, бета-блокаторы, антагонисты кальция, диуретики, в зависимости от показаний) в группе Мексиприма

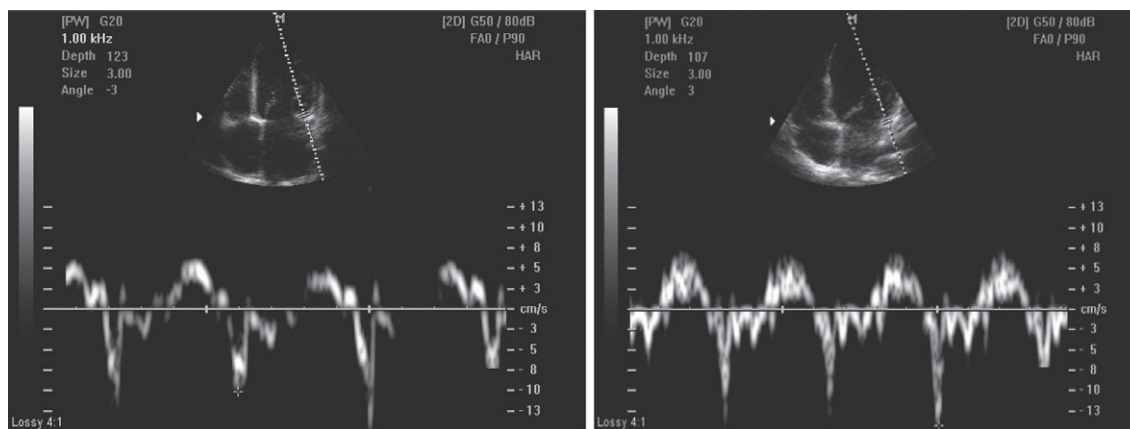


Рис. 3. Динамика показателей тканевой доплерографии на фоне лечения Мексипримом

Показатели толщины комплекса интима–медиа до и после лечения

Показатель	Группа Мексиприма, n=30		Контрольная группа, n=30		P1,2	P3,4
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Толщина КИМ справа	0,9±0,16	0,91±0,13	0,9±0,14	0,95±0,16	p>0,05	p>0,05
Толщина КИМ слева	0,9±0,18	0,9±0,15	0,9±0,18	0,98±0,14	p>0,05	p=0,04

Таблица 4

Показатели комплаенса пациентов до и после лечения

Показатель	Группа Мексиприма, n=30		Контрольная группа, n=30		P1,2	P3,4	P2,4
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
Гипотензивная терапия	22 (73,3%)	28 (93,3%)	25 (83,3%)	24 (80%)	<0,05	>0,05	>0,05
Статины	21 (70%)	27 (90%)	21 (70%)	22 (73,3%)	<0,05	>0,05	>0,05

прима принимали лишь 73,3% пациентов, в контрольной группе – 83,3% пациентов. Гиполипидемическую терапию (статины) в группе Мексиприма до лечения каждый или почти каждый день принимали 70% пациентов, в контрольной группе – 70% пациентов. При повторном заполнении опросника через 6 мес соответствующие показатели в группе Мексиприма и контрольной группе составили 93,3% и 80% в отношении гипотензивной терапии и 90% и 73,3% в отношении статинов соответственно. Различие в количестве пациентов, принимавших препараты до и после лечения, оказалось достоверным в группе Мексиприма, но не в контрольной группе.

#### Оценка переносимости препарата

При применении Мексиприма у одного пациента отмечалась головная боль слабой интенсивности на протяжении первых двух дней приема препарата. В последующем данных симптомов не отмечалось.

### Эффекты терапии этилметилгидроксипиридину сукцинату при лечении пациентов с ишемической хворобою сердца у дослідженні EUROASPIRE V: госпітальна лінія

**М.М. Долженко, О.О. Нудченко, К.С. Фарадж, І.В. Вівсяник**

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності, безпечності і переносимості етилметилгидроксипиридину сукцинат (препарат Мексиприм, фірма «Стада Арцнайmittel AG», Німеччина) у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому чи реваскуляризації коронарних артерій.

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведено асоціацією серцево-судинної профілактики і реабілітації у межах європейського дослідження EUROASPIRE V: госпітальна лінія, що проходило під егідою Європейського товариства кардіологів (ESC), Єврообсерваційною дослідницькою програмою (EORP). У дослідження включено 60 пацієнтів, які були госпіталізовані у часовий проміжок від 6 міс до 2 років перед дослідженням з діагнозом нестабільної стенокардії чи гострого інфаркту міокарда (ГІМ), або для проведення планового черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Усі пацієнти отримували базову терапію з приводу ІХС згідно з рекомендаціями ESC і Українського товариства кардіологів. Пацієнти були рандомізовані на дві групи: 30 хворих отримували Мексиприм у дозі 125 мг по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 2 міс; 30 пацієнтів увійшли у контрольну групу. Усім пацієнтам на початку дослідження і через 6 міс було проведено ехокардіографію, ультразвукове дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, тестування за шкалами депресії і тривоги Гамільтона (HDRS, HARS), шкалою депресії Бека. Усі пацієнти заповнювали опитувальники щодо терапії, яку постійно приймають.

### ВЫВОДЫ

1. Применение Мексиприма ассоциировано с уменьшением давления наполнения левого желудочка, оцененного на основании снижения показателя E/e', что приводило к улучшению диастолической функции.

2. В группе Мексиприма, в отличие от контрольной группы, не было отмечено увеличения толщины комплекса интима–медиа, что свидетельствовало о дополнительном антиатерогенном влиянии на каротидные сосуды.

3. Добавление Мексиприма к базовой терапии в течение 2 мес у пациентов с ишемической болезнью сердца было ассоциировано с уменьшением количества баллов по шкалам HADS, HDRS и Бека, что отражало уменьшение выраженности тревожно-депрессивных расстройств.

4. Применение Мексиприма способствует улучшению комплаенса пациентов, оцененному согласно анкетам EUROASPIRE V относительно приема антигипертензивных и гиполипидемических препаратов.

**Результати.** У групі Мексиприму порівняно з контрольною групою після лікування рівень тривоги за шкалою HARS виявився достовірно нижче (6,0±2,2 у групі Мексиприму і 7,5±2,5 у групі контролю; p<0,05). Відсоток пацієнтів з вираженою тривою різного ступеня вираженості у групі Мексиприму зменшився з 50% до 30%. Під час порівняння середнього показника кількості балів за шкалою Бека після лікування виявлено достовірно нижчі значення у групі Мексиприму (8,1±5,8 порівняно з 12,1±7,0; p=0,04), ніж у групі контролю. Також, згідно з результатами оцінювання за шкалою Бека, у групі Мексиприму після лікування відзначено достовірно меншу кількість пацієнтів з депресією різного ступеня вираженості, ніж до лікування (33,3% порівняно з 62,2% відповідно; p=0,02).

За результатами ехокардіографії після лікування у групі Мексиприму достовірно знизився показник E/e', що відображає тиск наповнення лівого шлуночка і ступінь порушення діастолічної функції – з 10,3±4,05 до 6,1±3,08 (p=0,001). При цьому різниця між групами після лікування виявилася достовірною (p<0,0001). У групі Мексиприму не було виявлено достовірної різниці показника товщини КИМ до і після лікування. У контрольній групі було виявлено збільшення товщини КИМ з двох сторін, при цьому збільшення товщини КИМ у лівій загальній сонній артерії виявилася статистично значущим. У групі Мексиприму відзначалося покращення комплаєнсу хворих щодо застосування антигіпертензивної терапії (з 73,3% до 93,3%; p<0,05) і гіполіпідемічної терапії (з 70% до 90%; p<0,05).

**Заключення.** Терапія Мексипримом у доповнення до базової терапії ІХС зменшує вираженість тривожно-депресивних розладів, покращує комплаєнс хворих, сприяє поліпшенню діастолічної функції лівого шлуночка і сповільнює розвиток атеросклерозу екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, черезшкірне коронарне втручання, тривога, депресія, атеросклероз, діастолічна дисфункція, Мексиприм, EUROASPIRE V.

## Effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate therapy in patients with cad by EUROASPIRE V: hospital arm

M.N. Dolzhenko, A.O. Nudchenko, K.S. Faradz, I.V. Vivsyannyk

**The objective:** to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the ethylmethyl hydroxypyridine succinate (Mexiprim) in patients after acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention (PCI).

**Materials and methods.** 60 patients who were hospitalized in a period of 6 months to 2 years before the evaluation with diagnosis of unstable angina, acute myocardial infarction (AMI), or scheduled percutaneous coronary intervention (PCI) were included in current study. This study was a part of European study EUROASPIRE V – hospital arm, guided by European society of cardiology Euroobservational research programme and was held by European association of cardiovascular prevention and rehabilitation. All patients received basic therapy for CAD according to the recommendations of the ESC and the Ukrainian Society of Cardiology. 30 patients received Mexiprim in a dose of 125 mg 1t. 3 times a day for 2 months. 30 patients made up a control group. To all patients at the beginning of the study and after 6 months echocardiography, ultrasound evaluation of extracranial brachiocephalic arteries, testing on the Hamilton scale of depression and anxiety (HDRS, HARS), the Beck depression scale were performed; all patients completed the questionnaire regarding their basic therapy and compliance.

**Results.** After the treatment, in the Mexiprim group, compared to the control group, the level of anxiety on the HARS scale was significantly lower ( $6,0 \pm 2,2$  in the Mexiprim group and  $7,5 \pm 2,5$  in the control group;  $p < 0,05$ ). The percentage of patients with anxiety of different severity in the Mexiprim group decreased from 50% to 30%. When comparing the average score on the Beck depression scale after treatment, significantly lower values were found in the Mexiprim group ( $8,1 \pm 5,8$  compared with  $12,1 \pm 7,0$ ;  $p = 0,04$ ), than in the control group. Similarly, according to Bek's results, a significant decrease in the number of patients with depression of varying severity (33,3% compared to 62,2%, respectively;  $p = 0,02$ ) was found in the Mexiprim group, but not the control group, after treatment.

According to the results of echocardiography, after the treatment, the E/e' ratio, that reflects left ventricle filling pressure and the degree of diastolic dysfunction – significantly decreased from  $10,3 \pm 4,05$  to  $6,1 \pm 3,08$  ( $p = 0,001$ ). Moreover, the difference between the groups after treatment in E/e' ratio was also statistically significant ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusion.** In the Mexiprim group, there were no significant differences in the IMT before and after treatment. In the control group, there was an increase of IMT on both sides, while an increase of IMT in the left common carotid artery was statistically significant. In the group of mexiprim, there was an improvement in the compliance of patients regarding antihypertensive therapy (from 73,3% to 93,3%;  $p < 0,05$ ) and lipid-lowering therapy (from 70% to 90%;  $p < 0,05$ ).

**Key words:** CAD, ACS, PCI, anxiety, depression, atherosclerosis, diastolic dysfunction, Mexiprim, EUROASPIRE V.

### Сведения об авторах

**Долженко Марина Николаевна** – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: [marinadolzhenko@mail.ru](mailto:marinadolzhenko@mail.ru)

**Нудченко Александр Олегович** – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Фарадж Кардо Сирванович** – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Вивсянник Инна Владимировна** – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коваленко В.М., Долженко М.М., Несукай О.Г., Нудченко О.О., Лурье С.З. на чолі групи дослідників. Поширеність тривожно-депресивних розладів та їх вплив на серцево-судинні фактори ризику за даними дослідження EUROASPIRE IV – Первинна ланка медичної допомоги// Укр. кард. журнал. – 2015. – С. 11–15.
2. Jentzer JC, Anavekar NS, Mankad SV, Khasawneh M, White RD, Barsness GW, Rabinstein AA, Kashani KB, Pislaru SV. Echocardiographic left ventricular diastolic dysfunction predicts hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest.// J Crit Care. 2018 Jun 19;47:114-120. doi: 10.1016/j.jccr.2018.06.016. [Epub ahead of print]
3. Kusunose K, Okushi Y et al. Prognostic Value of Frailty and Diastolic Dysfunction in Elderly Patients.// Circ J. 2018 Apr 28. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0017. [Epub ahead of print]
4. Johansen ND, Biering-Sørensen T et al. Diastolic dysfunction revisited: A new, feasible, and unambiguous echocardiographic classification predicts major cardiovascular events.// Am Heart J. 2017 Jun;188:136-146. doi: 10.1016/j.ahj.2017.03.013. Epub 2017 Mar 23.
5. Mogelvang R, Biering-Sørensen T et al. Tissue Doppler echocardiography predicts acute myocardial infarction, heart failure, and cardiovascular death in the general population.// Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Dec;16(12):1331-7. doi: 10.1093/ehjci/jev180. Epub 2015 Jul 22.
6. Kim YH, Kim SH et al. Relationship between depression and subclinical left ventricular changes in the general population.// Heart. – 2012. – 98(18): 1378-83.
7. Li Ma, Yanhong Li et al. A New Potential Predictor of Coronary Artery Disease: The Ratio of Mitral Peak Filling Velocity to Mitral Annular Velocity in Early Diastole.// Med Sci Monit. – 2017; 23: 1180–1189.
8. Мексидол: применение препарата при остром нарушении мозгового кровообращения. – М.: Фармсофт, 2000. – 13 с.
9. WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. – WMA, 2004 (ХЕЛЬСИНСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ. Этические принципы для медицинских исследований с привлечением человека в качестве субъекта).
10. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.// J Am Soc Echocardiogr 2016;29:277-314.
11. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology.// Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003.

Статья поступила в редакцию 12.02.2019