

# Опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении инфаркта миокарда: антиишемический, антидепрессантный, анксиолитический эффекты

М.Н. Долженко<sup>1</sup>, Е.И. Попова<sup>2</sup>, О.В. Шершнева<sup>3</sup>, А.О. Нудченко<sup>1</sup>, К.С. Фарадж<sup>1</sup>, Я.С. Дьяченко<sup>1</sup>, Л.И. Яковенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>5-я городская больница скорой помощи, г. Запорожье

<sup>3</sup>Запорожский государственный медицинский университет

**Цель исследования:** оценить эффективность, безопасность и переносимость применения этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексиприм, «Стада Арцнаймителъ АГ», Германия) у больных с инфарктом миокарда на госпитальном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 59 больных с ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в первые сутки поступления в блок, гипертонической болезнью III стадии, 2 степени, сердечной недостаточностью I–IIA. Все пациенты получали базовую терапию согласно рекомендациям ESH/ESC. Дополнительно к базовой терапии 39 больным был назначен Мексиприм внутривенно капельно в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, а затем по 125 мг 3 раза в сутки per os в течение 60 дней. Группу контроля составили 20 больных, которые получали только базовую терапию. Дизайн исследования включал: ХМЭКГ с оценкой динамики изменений сегмента ST, нарушений и вариабельности сердечного ритма, обследование по шкале Бека, шкале Гамильтона для оценки тревоги (HARS) и депрессии (HDRS), общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови. Оценку терапевтической переносимости препарата проводили до начала терапии и через 60 дней после лечения. Обследования по шкале САН, оценку когнитивных нарушений по шкале MMSE проводили на 60-й день лечения. Критериями эффективности являлись: снижение на 50% нарушений ритма сердца, уменьшение ишемии, снижение на 50% и более от исходных значений среднего балла по шкале HARS, HDRS, анкета динамики психического состояния и менее 9 баллов по шкале депрессий, снижение показателей по шкале САН.

**Результаты.** При оценке баллов по шкале депрессии при лечении Мексипримом была выявлена редукция показателей на 62% от начального уровня. По анкете динамики психического состояния пациенты отмечали улучшение самочувствия, т.е. снижение баллов на 45%. По шкале Гамильтона для оценки тревоги (HARS), в частности, тревоги в сфере психики, было выявлено снижение общего балла на 65%, соматической тревоги – на 35,5%, суммарно – на 50%. В группе больных, получавших дополнительно Мексиприм внутривенно в течение 10 дней достоверно уменьшилось количество одиночных и групповых суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ), а также одиночных и групповых желудочковых экстрасистол (ЖЭ) не только по сравнению с этими по-

казателями до лечения, но и по сравнению с группой контроля. У пациентов, получавших Мексиприм, отсутствовали признаки резидуальной ишемии, а в группе контроля статистически достоверно сохранялась депрессия сегмента ST. Вариабельность сердечного ритма достоверно не изменялась в группе контроля, но увеличилась у больных, которые получали Мексиприм внутривенно капельно в течение 10 дней.

**Заключение.** Применение препарата Мексиприм у больных с инфарктом миокарда уменьшает депрессию сегмента ST, снижает количество желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, улучшает показатели вариабельности сердечного ритма, а также состояние тревоги и депрессии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, тревога, депрессия, нарушения ритма, Мексиприм.

По данным Американской ассоциации сердца (АНА), депрессия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это положение подтверждается европейскими данными. Так, по результатам EUROASPIRE III, среди 8580 пациентов из 22 европейских стран, которые наблюдались в течение 6 мес после госпитализации по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), распространенность депрессии варьировала от 8,2% до 35,7% среди мужчин и от 10,3% до 62,5% – среди женщин. Распространенность тревожных расстройств варьировала от 12,0% до 41,8% среди мужчин и от 21,5% до 63,7% – у женщин [1].

В исследование по программе EUROASPIRE IV линия общей практики также вошли опросники по выявлению депрессивных эпизодов как фактора риска ССЗ. Согласно последним данным, депрессии являются основным диагнозом в 5–10% всех случаев обращения за первичной медицинской помощью, а при наличии соматической патологии, сопутствующую клиническую картину депрессии фиксируют у 12–25% больных [2].

На основании данных EUROASPIRE IV в Украине известно, что доля пациентов с субклинической и клинической депрессией составляет 21,8% и 13,2% соответственно. При этом частота клинической депрессии у женщин выше в 2 раза, чем у мужчин. Почти половину пациентов (43,1%) с клинической депрессией составили пациенты трудоспособного возраста обоих полов.

Следует отметить, что проявление тревожности приводит к развитию факторов риска, в частности, более по-

ловины пациентов (53,3%) группы клинической тревожности продолжают курить [3]. К сожалению, пациенты с депрессией и тревожностью не осведомлены о наличии у себя таких факторов риска сердечно-сосудистой патологии, как повышенный уровень артериального давления (АД) и общего холестерина крови. Пациенты с данной патологией не придерживаются диетических рекомендаций, употребляют алкоголь даже после консультации врача, физически не активны: в группе субклинической депрессии – 38,8%, в группе клинической депрессии – 52,9%. Поэтому в группах тревожно-депрессивных расстройств отмечают достоверно больший процент пациентов с умеренным и очень высоким риском развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, а также, несмотря на антигипертензивную терапию, уровни систолического и диастолического АД в группе клинической депрессии достоверно выше [4].

Данные исследования привели к пониманию того, что для лечения больных с ИБС дополнительно к базовой терапии требуется назначение медикаментозной терапии, которая обладала бы антиишемическим эффектом с одной стороны, но оказывала анксиолитический и антидепрессантный эффекты с другой. Такими свойствами обладают антиоксидантные препараты нового поколения.

Одним из наиболее перспективных препаратов группы антиоксидантов являются производные 3-оксипиридина, в частности этилметилгидроксипиридина сукцинат, 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, ее текучесть увеличивается, в результате чего 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 связываться с лигандами, повышается активность нейромедиаторов и активация синаптических процессов [5].

**Цель исследования:** оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата этилметилгидроксипиридина сукцинат (препарат Мексиприм, фирма «Стада Арцнайmittel AG», Германия) у больных с инфарктом миокарда на госпитальном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное клиническое исследование проводили как открытое, сравнительное, по сокращенной программе. Его выполняли в соответствии с требованиями, предъявляемыми Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2004) и Государственного фармакологического центра МЗ Украины о клинических испытаниях лекарств (2006) [6].

Исследование проводили на базе отделения интенсивной терапии для больных с коронарной недостаточностью городской клинической больницы экстренной и скорой медицинской помощи г. Запорожья. В исследование были включены 59 больных (средний возраст  $50,6 \pm 5,2$  года) с ИБС, острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в первые сутки поступления в блок, гипертонической болезнью III стадии, 2 степени, СН I–IIA. В со-

ответствии с рекомендациями ESH/ESC все больные получали базовое лечение: тромболитическую терапию, антикоагулянты, антитромбоцитарные препараты, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, статины, нитраты по показаниям, диуретики, антагонисты минералкортикоидных рецепторов. Дополнительно к базовой терапии 39 больным был назначен Мексиприм внутривенно капельно в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней, а затем по 125 мг 3 раза в сутки per os в течение 60 дней. Группу контроля составили 20 больных, которые получали только базовую терапию.

Дизайн исследования включал: ХМЭКГ, обследование по шкале Бека, шкале Гамилтона для оценки тревоги (HARS) и депрессии (HDRS), общих анализов крови и мочи, биохимического исследования крови. Оценку терапевтической переносимости препарата проводили до начала терапии и через 60 дней после лечения. Обследования по шкале САН, оценку когнитивных нарушений по шкале MMSE проводили на 60-й день лечения. Нежелательные явления оценивали при каждом осмотре, фиксировали все нежелательные явления, происходившие с пациентами после приема первой дозы исследуемого препарата и до окончания лечения.

Суточное Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ для выявления ишемии, нарушений и вариабельности ритма сердца проводили с помощью аппарата «Кардиотехника-4000» (Инкарт, Санкт-Петербург). При обследовании больных оценивали динамику сегмента ST – длительность и частоту возникновения ишемии, нарушения ритма сердца. В процессе анализа данных ХМ ЭКГ определяли временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма. При исследовании временных индексов ВСР выявляли стандартное отклонение среднего интервала R–R в течение суток (SDNN), стандартное отклонение средних значений интервала R–R за пятиминутные отрезки времени в течение суток (SDANN), среднее значение стандартных отклонений всех пятиминутных интервалов в течение суток (SDNN индекс), стандартное отклонение разницы последовательных интервалов R–R (RMSSD) и процент последовательных интервалов R–R, разность между которыми превышает 50 мс (PNN50). По результатам спектрального анализа изучали мощность спектра на высоких частотах (0,15–0,4 Гц) – HF, мощность спектра на низких частотах (0,05–0,15 Гц) – LF. Кроме амплитуды компонентов изучали также соотношение LF/HF – чувствительный показатель баланса симпатической и парасимпатической активности.

Динамику состояния пациентов регистрировали в ходе двух осмотров:

- 1 осмотр – стартовая оценка с помощью тестов, ХМ ЭКГ и назначение Мексиприма;
- 2 осмотр – проведение всех тестов и ХМ ЭКГ через 60 дней.

Критериями эффективности являлись: снижение на 50% нарушений ритма сердца, уменьшение ишемии, снижение на 50% и более от исходных значений среднего балла по шкале HARS, HDRS, анкета динамики психического состояния и менее 9 баллов по шкале депрессий, снижение показателей по шкале САН.

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

## Оценка эффективности препарата и сравнение результатов исследования с данными в контрольной группе

Данные табл. 1 свидетельствуют, что выборка преимущественно представлена пациентами, которые работали

Социально-демографическая характеристика выборки, n=59

Показатель		Группа Мексиприма, n=39		Группа контроля, n=20	
		Абс. число	%	Абс. число	%
Пол	мужчины	33	84,6	16	80
	женщины	6	15,4	4	20
Профессиональный статус	работают	23	60	15	75
	пенсионеры/инвалиды	16	40	5	25
Семейный статус	в браке	29	74,3	12	60
	одинокие/разведены	13	25,7	8	40

Таблица 2

Показатели нарушений ритма и ишемии миокарда в зависимости от лечения

Показатель	До лечения		После лечения		P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-4</sub>	P <sub>3-4</sub>
	Мексиприм, n=39	Контроль, n=20	Мексиприм, n=39	Контроль, n=20			
	1	2	3	4			
Одиночная СВЭ	36,98±5,24	35,01±4,18	3,01±1,22	28,00±5,71	<0,0000	<0,0001	<0,0000
Групповые СВЭ	13,04±5,65	12,96±5,76	1,34±1,21	4,32±1,63	<0,0000	<0,0000	<0,0000
Одиночная ЖЭ	44,22±6,12	45,23±7,23	12,50±3,25	37,00±14,12	<0,0000	<0,0258	<0,0000
Групповые	2,03±0,12	1,89±0,14	0,44±0,05	0,97±0,04	<0,0000	<0,0000	<0,0000
Депрессия сегмента ST	1,98±0,11	1,89±0,13	0,01±0,07	1,23±0,10	<0,0000	<0,0000	<0,0000

Примечание: СВЭ - суправентрикулярные экстрасистолы; ЖЭ – желудочковые экстрасистолы

Таблица 3

Сравнительный анализ вариабельности сердечного ритма группы Мексиприма и контроля, M±δ

Показатель	Группа контроля, n=20		P	Группа Мексиприма, n=39		P
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
LF ср. дн	410,1±76,43	435,20±97,4	0,4566	423,3±97,11	780,20±81,51	<0,0000
HF ср. дн	202,00±76,12	203,0±65,11	<0,01	198,00±84,50	267±22,15	<0,0000
LF/HF ср. в день	2,73±0,51	2,60±0,23	0,05	2,69±0,28	2,31±0,16	<0,0000
SDNNi ср. дн	57,12±7,12	56,43±6,06	0,3145	51,4±2,21	71,00±2,97	<0,0000
pNN50 ср. дн	5,12±0,51	3,07±0,31	<0,01	5,54±0,81	7,32±0,61	<0,0000
rMSSD ср. дн	45,43±9,12	43,65±7,86	0,06345	44,34±8,66	58,00±9,79	<0,0000

до развития инфаркта миокарда. Следует отметить, что женщины в обеих группах составили только 16,9%, причём их возраст в среднем был 66 лет.

В результате подсчета баллов по шкале депрессии (К.В. Raïmo, 1994) при лечении Мексипримом была выявлена редукция показателей на 62% от начального уровня. В то же время по анкете динамики психического состояния пациенты отмечали улучшение самочувствия, т.е. снижение баллов на 45% (отмечали выраженное и существенное улучшение). По шкале Гамильтона для оценки тревоги (HARS), в частности, тревоги в сфере психики было выявлено снижение общего балла на 65%, соматической тревоги – на 35,5%, суммарно на 50%. Однако при анализе депрессии по шкале Гамильтона (HDRS) было определено снижение депрессии на 8,1%. Следует отметить, что у больных контрольной группы было отмечено статистически достоверное увеличение соматической тревоги по шкале HARS, а также увеличение баллов по шкале депрессии HDRS. Это свидетельствует об усилении тревожно-депрессивного синдрома у больных, несмотря на проведение антиишемического лечения.

Как свидетельствуют данные табл. 2, в группе больных, получавших дополнительно Мексиприм внутривен-

Таблица 4

Данные корреляционной связи между шкалой депрессии и нарушениями ритма и вариабельности сердечного ритма

Показатель	Шкала депрессии	
	Кoeffициент корреляции (r)	
	До лечения, n=39	После лечения, n=39
Одиночная СВЭ	0,16	0,10
Групповые СВЭ	0,65	0,50
Одиночная ЖЭ	0,32	0,9
LF ср	0,52	0,56
HF ср	0,34	0,32
LF/HF ср	0,45	0,37
SDNNi ср	0,48	0,08
pNN50 ср	0,05	0,07
rMSSD ср	0,05	0,13
Депрессия сегмента ST	0,01	0,09

Таблица 5

**Данные корреляционной связи между шкалой тревоги HARS (Гамильтона) и нарушениями ритма и variabilityности сердечного ритма**

Показатель	Шкала Гамильтона (тревога) суммарно	
	Коэффициент корреляции, r	
	До лечения, n=39	После лечения, n=39
Одиночная СВЭ	0,67	0,51
Групповые СВЭ	0,88	0,22
Одиночная ЖЭ	0,43	0,93
LFcp	0,32	0,03
HFcp	0,13	0,15
LF/HFcp	0,03	0,23
SDNNi ср	0,23	0,12
pNN50cp	0,08	0,03
rMSSDcp	0,009	0,10
Депрессия сегмента ST	0,33	0,56

Таблица 6

**Данные корреляционной связи между шкалой тревоги HARS (психическая тревога) и нарушениями ритма и variabilityности сердечного ритма**

Показатель	Шкала Гамильтона (тревога) психическая тревога	
	Коэффициент корреляции, r	
	До лечения, n=39	После лечения, n=39
Одиночная СВЭ	0,72	0,54
Групповые СВЭ	0,90	0,88
Одиночная ЖЭ	0,40	0,74
LFcp	0,39	0,22
HFcp	0,12	0,09
LF/HFcp	0,03	0,35
SDNNi ср	0,24	0,09
pNN50	0,19	0,22
rMSSDcp	0,03	0,16
Депрессия сегмента ST	0,25	0,13

но в течение 10 дней, достоверно уменьшилось количество одиночных и групповых СВЭ, а также одиночных и групповых ЖЭ не только по сравнению с этими показателями до лечения, но и по сравнению с группой контроля. Интересная динамика наблюдалась в отношении депрессии сегмента ST. Так, в группе больных, получавших Мексиприм, отсутствовали признаки резидуальной ишемии, а в группе контроля статистически достоверно сохранялась депрессия сегмента ST.

Данные табл. 3 свидетельствуют, что variabilityность сердечного ритма достоверно не изменялась в группе контроля, но увеличилась у больных, которые получали Мексиприм внутривенно капельно в течение 10 дней.

Был проведен корреляционный анализ для выявления зависимости взаимосвязи показателей тревожно-депрессивного состояния по шкалам и нарушений ритма сердца и variabilityности сердечного ритма.

Таблица 7

**Данные корреляционной связи между шкалой тревоги HARS (соматическая тревога) и нарушениями ритма и variabilityности сердечного ритма**

Показатель	Шкала Гамильтона (тревога) соматическая тревога	
	Коэффициент корреляции, r	
	До лечения, n=39	После лечения, n=39
Одиночная СВЭ	0,35	0,34
Групповые СВЭ	0,77	0,39
Одиночная ЖЭ	0,32	0,44
LFcp	0,23	0,01
HFcp	0,08	0,10
LF/HFcp	0,08	0,00
SDNNi ср	0,15	0,13
pNN50cp	0,03	0,19
rMSSDcp	0,10	0,02
Депрессия сегмента ST	0,33	0,32

Таблица 8

**Данные корреляционной связи между шкалой тревоги HARS (депрессия) и нарушениями ритма и variabilityности сердечного ритма**

Показатель	Шкала Гамильтона (депрессия)	
	Коэффициент корреляции, r	
	До лечения, n=39	После лечения, n=39
Одиночная СВЭ	0,23	0,13
Групповые СВЭ	0,17	0,66
Одиночная ЖЭ	0,88	0,99
LFcp	0,05	0,37
HFcp	0,33	0,26
LF/HFcp	0,09	0,25
SDNNi ср	0,04	0,01
pNN50cp	0,08	0,12
rMSSDcp	0,08	0,04
Депрессия сегмента ST	0,01	0,07

Выявлена значимая корреляционная связь между шкалой депрессии и групповыми СВЭ до и после лечения, одиночными ЖЭ после лечения, мощностью спектра ВСП на низких частотах (LF) и наиболее чувствительно показателя симпато-парасимпатического баланса отношения низких частот к высоким частотам LF/HFcp, а также слабая корреляция с мощностью спектра на высоких частотах (табл. 4).

Выявлена сильная прямая корреляционная связь между шкалой тревоги HARS (Гамильтона) и одиночными и групповыми СВЭ, одиночными ЖЭ, а также депрессией сегмента ST до и после лечения Мексипримом, что свидетельствует о взаимосвязи между тревожным состоянием и развитием нарушений ритма, а также развитием ишемии миокарда у больных с ИБС (табл. 5).

Как свидетельствуют данные табл. 6, наблюдается стойкая корреляционная связь между показателями пси-

Таблица 9

**Данные корреляционной связи между шкалой САН и нарушениями ритма и вариабельности сердечного ритма**

Показатель	Карта САН (самочувствие, активность, настроение)	
	Коэффициент корреляции, r	
	До лечения, n=39	После лечения, n=39
Одинокная СВЭ	0,62	0,06
Групповые СВЭ	0,7	0,21
Одинокная ЖЭ	0,17	0,59
LFcp.	0,12	0,33
HFcp.	0,16	0,13
LF/Hfcp.	0,15	0,02
SDNNi cp.	0,31	0,005
pNN50 cp.	0,03	0,11
rMSSDcp.	0,12	0,08
Депрессия сегмента ST	0,45	0,45

Таблица 10

**Данные корреляционной связи между психическим состоянием и нарушениями сердечного ритма и вариабельностью сердечного ритма**

Показатель	Психическое состояние	
	Коэффициент корреляции, r	
	До лечения, n=39	После лечения, n=39
Одинокная СВЭ	0,12	0,09
Групповые СВЭ	0,17	0,50
Одинокная ЖЭ	0,17	0,8
LF cp.	0,39	0,23
HFcp.	0,13	0,09
LF/HF cp.	0,03	0,33
SDNNi cp.	0,24	0,09
pNN50 cp.	0,19	0,22
rMSSD cp.	0,03	0,18
Депрессия сегмента ST	0,06	0,12

Таблица 11

**Данные корреляции между тестами и выявлением депрессии сегмента ST по данным ХМ ЭКГ**

Тест	До лечения (коэффициент корреляции)	После лечения (коэффициент корреляции)
Карта САН (самочувствие, активность, настроение)	0,47	0,45
Шкала Гамильтона (общая тревога)	0,33	0,56
Шкала Гамильтона (соматическая тревога)	0,35	0,32
Шкала Гамильтона (психическая тревога)	0,25	0,12
Шкала депрессии	0,01	0,08
Шкала Гамильтона (депрессия)	0,01	0,07
Психическое состояние	0,06	0,12

хической тревоги по шкале HARS и одиночными, групповыми СВЭ, одиночными ЖЭ до и после лечения Мексипримом.

При анализе табл. 7 выявлена слабая корреляционная связь между показателями соматической тревоги по шкале HARS и одиночными, групповыми СВЭ, одиночными ЖЭ, а также депрессией сегмента ST до и после лечения Мексипримом.

При оценке корреляционной связи депрессии по шкале Гамильтона (HADS) выявлена высокая корреляционная связь между показателями депрессии и групповыми СВЭ, а также одиночными ЖЭ (табл. 8).

В табл. 9 представлена прямая корреляционная взаимосвязь показателей шкалы САН и групповых СВЭ до лечения и одиночных ЖЭ после лечения, а также депрессии сегмента ST.

При оценке корреляционной связи психического состояния и нарушений ритма сердца была выявлена высокая корреляционная связь между показателями парными СВЭ и одиночными ЖЭ (табл. 10).

В отношении взаимосвязи ишемии и тревожно-депрессивного состояния можно отметить достаточно сильную прямую корреляционную связь между депрессией сегмента ST и картой САН, шкалой общей тревоги HARS (Гамильтона) и слабую корреляционную зависимость

между ишемией и показателями соматической тревоги шкалы HARS (табл. 11).

#### Оценка переносимости препарата

При применении Мексиприма случаев развития побочных или отрицательных эффектов не зарегистрировано.

#### ВЫВОДЫ

1. Добавление Мексиприма к базовой терапии в течение месяца у больных с ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, гипертонической болезнью III стадии, 2 степени, сердечной недостаточности (СН) I-IIА, уменьшает депрессию сегмента ST по данным Холтеровского мониторирования миокарда по сравнению с контрольной группой.

2. Препарат Мексиприм регулирует симпатический-парасимпатический баланс, что приводит к стабилизации сердечного ритма в виде уменьшения желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии.

3. Выявлена значимая корреляционная связь между шкалой соматической и психической тревоги HARS, шкалой депрессии HADS, шкалой самочувствия САН и симпатопарасимпатическим дисбалансом, нарушениями ритма сердца. Применение Мексиприма в острый период инфаркта миокарда положительно влияло на указанные параметры.



**Досвід застосування етилметилгідроксипіридину у лікуванні інфаркту міокарда: антиішемічний, антидепресантний, анксиолітичний ефекти**  
**М.М. Долженко, О.В. Попович, О.В. Шершньова, О.О. Нудченко, К.С. Фарадж, Я.С. Д'яченко, Л.І. Яковенко**

**Use of ethylmethylhydroxypyridine in patients presenting with myocardial infarction: antiischemic, antidepressant, anxiolytic effects**  
**M.N. Dolzhenko, E.V. Popovich, O.V. Shershnyova, A.O. Nudchenko, K.S. Faradzh, Y.S. Djachenko, L.I. Yakovenko**

**Мета дослідження:** оцінити ефективність, безпеку та переносимість застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату (Мексиприм, «Стада Арцнайmittel АГ», Німеччина) у хворих з інфарктом міокарда на госпітальному і амбулаторному етапах надання медичної допомоги.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 59 хворих з ішемічною хворобою серця, гострим коронарним синдромом із елевациєю сегмента ST у першу добу госпіталізації, гіпертонічною хворобою III стадії, 2 ступеня, серцевої нестачі I–IIA. Усі пацієнти отримували базову терапію згідно рекомендацій ESH/ESC. Додатково до базової терапії 39 хворим призначали Мексиприм внутрішньовенно крапельно у дозі 200 мг 1 раз на добу протягом 10 днів, а потім по 125 мг 3 рази на добу per os протягом 60 днів. Групу контролю склали 20 хворих, які отримували лише базову терапію. Дизайн дослідження включав: ХМЕКГ з оцінкою динаміки змін сегмента ST, порушень і варіабельності серцевого ритму, дослідження за шкалою Бека, шкалою Гамільтона для оцінки тривоги (HARS) і депресії (HDRS), загальний аналіз крові і сечі, біохімічний аналіз крові. Оцінку терапевтичної переносимості препарату проводили до початку терапії і через 60 днів після лікування. Дослідження за шкалою САН, оцінку когнітивних порушень за шкалою MMSE проводили на 60-й день лікування. Критеріями ефективності були: зменшення на 50% порушень серцевого ритму, зменшення ішемії, зниження на 50% і більше від вихідних середніх балів за шкалами HARS, HDRS, анкета динаміки психічного стану і менше 9 балів за шкалою депресії, зменшення показників за шкалою САН.

**Результати.** Під час оцінювання балів за шкалою депресії при лікуванні Мексипримом була виявлена редукція показників на 62% від початкового рівня. За анкетною динамікою психічного стану пацієнти визначали поліпшення самопочуття, тобто зниження балів на 45%. За шкалою Гамільтона для оцінки тривоги (HARS), зокрема, тривоги у сфері психіки було виявлено зниження загального бала на 65%, соматичної тривоги – на 35,5%, сумарно – на 50%. У групі хворих, які отримували додатково Мексиприм внутрішньовенно протягом 10 днів, достовірно зменшилася кількість одиночних і групових суправентрикулярних екстрасистол (СВЕ), а також одиночних і групових шлуночкових екстрасистол (ШЕ) не тільки порівняно з цими показниками до лікування, але і в порівнянні з групою контролю. У пацієнтів, які отримували Мексиприм, були відсутні ознаки резидуальної ішемії, а в групі контролю статистично достовірно зберігалася депресія сегмента ST. Варіабельність серцевого ритму достовірно не змінювалася в групі контролю, але збільшилася у хворих, які отримували Мексиприм внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів.

**Заключення.** Застосування препарату Мексиприм у хворих з інфарктом міокарда зменшує депресію сегмента ST, знижує кількість шлуночкових і надшлуночкових порушень ритму, покращує показники варіабельності серцевого ритму, а також стан тривоги і депресії.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, тривога, депресія, порушення ритму, Мексиприм.

**The objective:** to evaluate the efficiency of ethylmethylhydroxypyridine (Mexiprim, STADA Arzneimittel AG, Germany) in patients presenting with myocardial infarction at hospital and outpatient stage.

**Patients and methods.** The study included 59 patients with coronary artery disease, acute coronary syndrome with ST-segment elevation in the first day of admission to the ICU, AH, 3-stage, 2 degrees, HF. To all patients basic therapy according to current ESH/ESC guidelines was prescribed. To 39 patients additionally intravenous infusion of 200 mg of mexiprim o.d. for 10 days, followed by 125 mg per os three times a day for next 60 days was administered. Another 20 patients presented control group and received only basic therapy. The study design included: 24-hour Holter monitoring to estimate the dynamics of changes in the ST segment, cardiac arrhythmias and heart rate variability, evaluation by the scale of Beck, Hamilton scale for the assessment of anxiety (HARS) and depression (HDRS), the common blood and urine tests, biochemical blood analysis, evaluation of therapeutic tolerability conducted before treatment and 60 days after treatment. Surveys on a scale SAN, assessment of cognitive impairment on the MMSE scale were performed on the 60th day of treatment. Efficiency criteria were: a 50% reduction of cardiac arrhythmias, a decrease in ischemia, a decrease by 50% or more from baseline average score by HARS, HDRS scales, dynamics of the mental state questionnaire and less than 9 points on a scale of depression, reducing in SAN scale score.

**Results.** In patients of mexiprim group significant reduction of depression scores by 62% were observed. According to the dynamics of the mental state questionnaire patients of mexiprim group reported feeling better, that is, reduction of score by 45%. According to the Hamilton scale for the assessment of anxiety (HARS), in particular mental anxiety – decrease in the total score of 65%, somatic anxiety – by 35.5%, and a total of 50% were revealed. In the group of patients receiving additionally intravenous Mexiprim for 10 days significantly reduced the number of single and group PACs, as well as single and multiple PVCs, not only in comparison with these parameters before the treatment, but also in comparison with the control group. In patients treated with Mexiprim no evidence of residual ischaemia were noted, but in the control group statistically significant segment depression ST remained. Heart rate variability was not significantly changed in the control group, but increased in patients who received Mexiprim.

**Conclusion.** Use of Mexiprim in patients with myocardial infarction reduces ST segment depression, amount of ventricular and supraventricular arrhythmias, improved heart rate variability, and the state of anxiety and depression.

**Key words:** coronary artery disease, acute coronary syndrome, anxiety, depression, arrhythmias, mexiprim.

### Сведения об авторах

**Долженко Марина Николаевна** – Кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 275-67-69

**Попович Елена Владиславовна** – Отделение интенсивной терапии Городской клинической больницы экстренной и скорой медицинской помощи, 69000, г. Запорожье, ул. Победы, 80

**Шершньова Оксана Владимировна** – Кафедра общей практики–семейной медицины Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26; тел.: (061) 236-58-33

**Нудченко Александр Олегович** – Кафедра кардиологии, кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 275-67-69

**Фарадж Кардо Сирванович** – Кафедра кардиологии, кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 275-67-69

**Д'яченко Яна Станиславовна** – Кафедра кардиологии, кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 275-67-69

**Яковенко Людмила Ивановна** – Кафедра кардиологии, кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 5; тел.: (044) 275-67-69

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pajak A., Jankowski P., Kotseva K. Depression, anxiety, and risk factor control in patients after hospitalization for coronary heart disease: the EUROASPIRE III Study // European Journal of Preventive Cardiology April. – 2013. – Vol. 20. – № 2331–340.
2. Time Trends in Lifestyle, Risk Factor Control, and Use of Evidence-Based Medications in Patients With Coronary Heart Disease in Europe: Results From 3 EUROASPIRE Surveys, 1999-2013. Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, Gyberg V, De Backer G, Rydén L, Amouyel P, Bruthans J, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Fraz Z, Graham I, Keber I, Lehto S, Moore D, Pajak A, Wood D; EUROASPIRE Investigators. – Glob Heart. 2016 Mar 16.
3. 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.
4. Долженко М.М., Нудченко О.О., Лурье С.З., Шершнева О.В., Сорока І.М., Д'яченко Я.С., Кравченко Г.В.. Вплив наявності тривожно-депресивних розладів на модифікацію способу життя за даними дослідження EUROASPIRE IV – Первинна ланка медичної? допомоги // Укр. кард. журнал. – 2015. – Дод. 1. – С. 199.
5. Мексидол: применение препарата при остром нарушении мозгового кровообращения. – М.: Фармсофт, 2000. – 13 с.
6. 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).

*Статья поступила в редакцию 11.07.2016*