

Досвід застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії стабільної стенокардії



Н. Д. Оришин^{1,2}, С. С. Павлик², О. Я. Сорока²,
М. В. Черкавська², Р. Й. Романик²

¹ Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

² Комунальне некомерційне підприємство
Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний
лікувально-діагностичний кардіологічний центр»

Мета роботи — оцінити ефективність та переносність застосування різних доз (200 та 500 мг/добу) 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату («Венокор», «Лекхім», Україна) у комплексній терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 60 пацієнтів, хворих на ішемічну хворобу серця та стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу віком від 48 до 76 років. Пацієнтів розподілили на три групи. Хворим 1-ї (n = 20) і 2-ї (n = 20) груп, окрім медикаментозного лікування ішемічної хвороби серця згідно з рекомендаціями, призначали відповідно 200 та 500 мг/добу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату парентерально. Пацієнти контрольної групи отримували лише стандартне лікування (β-аденоблокатори, антагоністи кальцію, ацетилсаліцилову кислоту, статини). Ефект лікування оцінювали на 14-ту добу від початку терапії.

Результати та обговорення. Кількість нападів стенокардії на тиждень зменшилася при застосуванні 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в дозі 200 і 500 мг/добу порівняно з пацієнтами, котрим призначали стандартну терапію стенокардії (p < 0,05 та p < 0,01 відповідно). Потреба в таблетках нітрогліцерину знизилася статистично значуще в обох основних групах порівняно з контрольною (p < 0,01 та p < 0,001 відповідно). Це зниження було статистично значуще (p < 0,001) більшим у пацієнтів 2-ї групи порівняно з особами 1-ї групи. У пацієнтів двох основних груп поліпшилися показники якості життя за шкалами інтенсивності болю (p < 0,01), фізичного функціонування, загального психічного здоров'я (p < 0,01), сумарним показником фізичного здоров'я опитувальника SF-36 (p = 0,005).

Висновки. Додавання 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату до стандартної схеми лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу дає змогу знизити потребу в нітрогліцерині та поліпшити якість життя пацієнтів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, якість життя, «Венокор».

Стабільна стенокардія напруження є клінічним виявом ішемії міокарда, котра у більшості випадків спричинена ураженням коронарних артерій. Її медикаментозне лікування передбачає призначення препаратів, які поліпшують прогноз (статини і антитромбоцитарні препарати), та засобів, котрі зменшують частоту та інтенсивність нападів

ангінозного болю, а отже, поліпшують якість життя пацієнта [7, 8, 14]. Механізм дії основних антиангінальних препаратів ґрунтується на зменшенні потреби міокарда в кисні шляхом зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС), скоротливості міокарда, впливу на тонус судин і периферичний опір [12]. Нітрати короткої дії є препаратами для швидкого усунення нападів стенокардії [14].

Дані досліджень ефективності реваскуляризації для полегшення симптомів стенокардії в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами суперечливі. Так, результати дослідження FAME 2 засвідчили поліпшення якості життя та зменшення прийому антиангінальних препаратів у пацієнтів після реваскуляризації, тоді як дослідження ORBITA не

Стаття надійшла до редакції 6 вересня 2019 р.

Оришин Неля Дмитрівна, д. мед. н., доцент
кафедри променевої діагностики, лікар
E-mail: oryshchyn@org.lviv.net

© Н. Д. Оришин, С. С. Павлик, О. Я. Сорока, М. В. Черкавська,
Р. Й. Романик, 2019

виявило значущого поліпшення симптомів стенокардії напруження у пацієнтів після реваскуляризації порівняно з контрольною групою [10, 18]. Крім того, у частини пацієнтів ця процедура не може бути застосована з анатомічних причин, через наявність мікровазулярної дисфункції як причини стенокардії за відсутності обструктивного ураження епікардіальних вінцевих артерій [17]. Вимірювання фракційного резерву коронарного кровотоку засвідчило, що не всі субепікардіальні атеросклеротичні стенози спричинюють рівень міокардіальної ішемії, достатній для обґрунтування ендоваскулярного втручання [14].

Лікування пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, зокрема зі стабільною стенокардією напруження, має бути індивідуально адаптоване [14]. У частини пацієнтів неможливо досягти цільової дози антиангінальних препаратів 1 ряду з різних причин (низький артеріальний тиск (АТ), низька ЧСС, особливості індивідуальної переносності) [5].

Ангінозний біль є комплексним за природою і за інтенсивністю не завжди відповідає ступеню атеросклеротичного звуження вінцевих судин. До патологічних механізмів ішемії належать порушення метаболізму в кардіоміоцитах, підвищене окиснення жирних кислот, що збільшує потребу в АТФ і кисні, призводить до накопичення молочної кислоти та лактатацидозу [13]. Біохімічні зміни є тимчасовими, випереджають зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) та виникнення ішемічного болю. Одним із елементів лікування ішемії та стенокардії є вплив на метаболізм, який знижує окиснення жирних кислот [13].

Триває пошук шляхів оптимізації лікування стенокардії напруження із застосуванням нових препаратів метаболічної терапії, мембранопротекторів та антиоксидантів [16]. У сучасних європейських рекомендаціях з лікування стенокардії з препаратів метаболічної терапії згадано триметазидин і ранолазин [14]. Заслужують на увагу препарати вітчизняного виробництва [6, 9]. Окрім порушеного метаболізму, для пацієнтів зі стенокардією напруження характерний стан підвищеної тривожності, що спричиняє підвищений викид катехоламінів, вазоспазм і тахікардію [15]. Перспективним є застосування венокофу (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату), який, окрім антиоксидантних і мембранопротекторних властивостей, має ансіолітичну дію через вплив на активність рецепторних комплексів (бензодіазепінових та γ -оксимасляної кислоти) та протиішемічну дію при гострих судинних мозкових і серцевих подіях [1, 2]. Показанням до застосування цього препарату є ішемічні та гіпоксичні зміни різних органів і систем, зокрема при черепномозкових травмах, дисциркуляторній енцефалопатії, гострих інтоксикаціях, гострих запальних процесах у черевній порожнині з курсовим введенням протягом 14

днів завдяки його антиоксидантним властивостям, здатності посилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь окисного процесу в циклі Кребса в умовах гіпоксії та стабілізувати клітинні мембрани [4]. Хімічну формулу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату під назвою «Мексиприм» зареєстровано із показаннями до використання в комплексній терапії хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) та випробувано у вітчизняному дослідженні при комплексному лікуванні під час гострого періоду інфаркту міокарда та впродовж наступних 2 міс. Виявлено позитивний вплив на ЕКГ-ознаки ішемії за даними голтерівського моніторингу ЕКГ та поліпшення самопочуття пацієнтів [2].

З огляду на це доцільно провести оцінку ефективності застосування різних доз 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії хворих зі стабільною стенокардією напруження.

Мета роботи — оцінити ефективність та переносність застосування різних доз 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в комплексній терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу.

Матеріали і методи

У дослідження залучили 60 пацієнтів віком від 48 до 76 років, хворих на ІХС, стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу (ФК), котрих госпіталізували до 1-го кардіологічного відділення Львівського обласного кардіологічного центру. В усіх пацієнтів на тлі застосування максимально толерантних доз антиангінальних препаратів зберігалися напади за грудного болю, спровоковані фізичним та емоційним навантаженням. Діагностику захворювання та медикаментозне лікування пацієнтів здійснювали згідно з рекомендаціями Українського кардіологічного товариства [7, 8]. Пацієнти були ознайомлені з умовами проведення дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому. Протокол дослідження затверджено комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №2 від 19 лютого 2019 р.). До критеріїв незалучення у дослідження належали гострий коронарний синдром упродовж попередніх 6 міс, неконтрольована артеріальна гіпертензія, гемодинамічно значущі вади клапанів серця, хронічна серцева недостатність IIБ стадії, гострі запальні захворювання, значне порушення функції нирок (хронічна ниркова недостатність II ступеня і більше), виражена дихальна недостатність (хронічна дихальна недостатність II ступеня.), значуща анемія (гемоглобін < 90 г/л), захворювання щитоподібної залози з порушенням її функції.

Пацієнти були розділені на три групи. Хворим 1-ї ($n = 20$) та 2-ї ($n = 20$) груп, окрім медикаментозного лікування ІХС згідно з рекомендаціями, призначали 200 та 500 мг/добу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (Венокор, ПАТ «Лекхім-Харків», Україна) відповідно. До контрольної групи залучено 20 пацієнтів, які отримували терапію ІХС, зокрема β -адреноблокатори (бісопролол у дозі 2,5; 5,0 або 10,0 мг), блокатори кальцієвих каналів (амлодипін у дозі 5 або 10 мг), статини (аторвастатин у дозі 20 або 40 мг залежно від показників ліпідогрामी), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (периндоприл у дозі 5 або 10 мг), ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг («Магнекор»), за наявності супутньої фібриляції передсердь – варфарин (4 осіб) або ривароксабан (20 мг; 3 особи). Нітрогліцерин пацієнти приймали за потребою під час нападів ангінозного болю.

Обстеження пацієнтів передбачало: збір анамнезу, фізикальне обстеження, лабораторну діагностику, ЕКГ у стані спокою, ехокардіографію (ЕхоКГ), оцінку якості життя за опитувальником якості життя SF-36 [11]. Оцінювали кількість нападів стенокардії на тиждень та нітрогліцериновий поріг (тижневу потребу прийому таблеток нітрогліцерину) до початку лікування та через 14 днів. За опитувальником якості життя SF-36 оцінювали фізичний і психологічний компоненти здоров'я та їх складові: фізичне функціонування (HF), рольове фізичне функціонування (RP), рольове емоційне функціонування (RE), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), повноцінність відчуття життя (VT), соціальне функціонування (SF) та загальний рівень психічного здоров'я (MH). Пацієнти фіксували у щоденнику кількість нападів стенокардії і частоту перорального вживання нітратів короткої дії.

Оцінку клінічної ефективності терапії здійснювали на 14–17-ту добу від початку лікування відповідно до дизайну дослідження та інструкції із застосування препарату, згідно з якою тривалість комплексного лікування при гострих ішемічних

порушеннях мозкового кровообігу, черепно мозковій травмі, дисциркуляторній енцефалопатії, гострому інфаркті міокарда становить 14 днів [4].

Ефективність лікування оцінювали за зменшенням кількості нападів стенокардії та потреби в нітрогліцерині (на підставі даних щоденника пацієнта). Переносність препарату встановлювали на підставі аналізу скарг пацієнтів, результатів огляду, даних ЕКГ та лабораторних показників (загальний аналіз крові, печінкові проби, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, креатинін, сечовина).

Оцінку нормальності розподілу при проведенні статистичного аналізу результатів дослідження виконували за допомогою методу Шапіро – Вілка. Статистичну обробку баз даних проводили за допомогою пакета програм «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Оскільки розподіл більшості параметричних показників не відповідав закону нормальності, їх наведено як медіану та міжквартильний інтервал. Непараметричні показники наведено у відсотках. Групи пацієнтів порівнювали за допомогою критерію Манна – Уїтні та точного критерію Фішера (альтернативні якісні характеристики). Статистично значущою вважали відмінність при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Групи були порівнянними за віком, співвідношенням статей, величиною систолічного та діастолічного АТ та частотою супутніх захворювань (табл. 1). Двох пацієнтів (по одному із групи 1 і групи 2) вилучено з дослідження через інтеркурентні інфекції (гостре респіраторне захворювання).

За даними ехокардіографії, медіана фракції викиду лівого шлуночка становила 49 (39–57) %.

Упродовж перших днів перебування у стаціонарі пацієнтам збільшували дози β -адреноблокаторів до досягнення терапевтичного антиангінального ефекту, хворим із низькою ЧСС додавали антаго-

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Контрольна група ($n = 20$)	1-ша група ($n = 19$)	2-га група ($n = 19$)
Вік, роки	61,5 (55–68)	62,3 (56–67)	62,8 (58–69)
Чоловіки	14 (70,0%)	13 (65,0%)	15 (75,0%)
Систолічний АТ, мм. рт. ст.	138 (114–148)	135 (122–145)	137 (118–149)
Діастолічний АТ, мм. рт. ст.	80 (65–93)	78 (68–92)	82 (71–90)
Інфаркт міокарда в анамнезі	5 (25,0%)	4 (21,0%)	6 (31,6%)
Реваскуляризація в анамнезі	4 (20,0%)	3 (15,8%)	4 (21,0%)
Гіпертонічна хвороба	15 (75,0%)	16 (84,0%)	15 (78,9%)
Цукровий діабет	5 (25,0%)	6 (30,0%)	5 (25,0%)
Фібриляція передсердь	2 (10,0%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)

Різниця між групами за усіма показниками статистично не значуща ($p > 0,05$).

ністи кальцію дигідропіридинового ряду. Особам, яким протипоказані β-адреноблокатори, призначали блокатори кальцієвих каналів. Дози препаратів збільшували під контролем рівня АТ, ЧСС та індивідуальної переносності препаратів.

У 16 пацієнтів досягнуто дози бісопрололу 10 мг/добу, у 17 осіб дозу бісопрололу не вдалося підвищити понад 5 мг/добу через низьку ЧСС, у 14 – через зниження АТ, у 3 – через інші побічні дії (загальну слабкість, затерпання кінцівок). У 10 осіб β-адреноблокатори не застосовували через вихідну брадикардію, уповільнення атріовентрикулярної провідності (атріовентрикулярна блокада 1-го ступеня), хронічне обструктивне захворювання легень. Обмеженнями використання амлодипіну були: почервоніння у 7 пацієнтів, набряки нижніх кінцівок – у 10, низький АТ –

у 13. Попередню реваскуляризацію виконано 11 пацієнтам (див. табл. 1), у 7 з них при попередньо виконаній контрольній шунтографії не виявлено стенозу шунтів, інші пацієнти відмовилися від коронароангіографії з особистих причин.

Як на початку, так і наприкінці лікування групи не відрізнялися за частотою призначення препаратів (табл. 2).

За показниками якості життя, за даними опитувальника SF-36, до лікування групи були порівнянними. Виявлено зниження всіх показників якості життя щодо референтних значень для осіб відповідного віку (табл. 3). Після лікування статистично значуще зростання показників відзначено лише в хворих 1-ї та 2-ї груп. Значення ВР, GH, RE і МН у пацієнтів 2-ї групи після лікування перевищували такі осіб 1-ї групи (див. табл. 3)

Т а б л и ц я 2

Медикаментозна терапія пацієнтів на початку та наприкінці терміну спостереження

Препарат	Контрольна група (n = 20)		1-ша група (n = 19)		2-га група (n = 19)	
	На початку лікування	Наприкінці лікування	На початку лікування	Наприкінці лікування	На початку лікування	Наприкінці лікування
Бісопролол 2,5–10 мг	15 (75,0%)	17 (85,0%)	16 (84,2%)	17 (89,5%)	14 (73,7%)	16 (84,2%)
Амлодипін 5–10 мг	6 (30,0%)	11 (55,0%)	5 (26,3%)	10 (52,6%)	5 (26,3%)	9 (47,4%)
Івабрадин 5 мг	2 (10,0%)	4 (20,0%)	2 (10,5%)	4 (21,0%)	2 (10,5%)	4 (21,0%)
Периндоприл 5–10 мг	5 (25,0%)	7 (35,0%)	5 (26,3%)	6 (31,6%)	5 (26,3%)	7 (36,8%)
Аторвастатин 20–40 мг	16 (80,0%)	16 (80,0%)	15 (78,9%)	15 (78,9%)	16 (84,2%)	16 (84,2%)

Різниця між групами за усіма показниками статистично не значуща (p > 0,05).

Т а б л и ц я 3

Показники якості життя пацієнтів за опитувальником якості життя SF-36 до та після лікування

Показник	Референтні значення для здорових осіб відповідного віку [9]	Контрольна група (n = 20)		1-ша група (n = 19)		2-га група (n = 19)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PF	0,92	0,65 (0,50–0,75)	0,72 (0,55–0,78)	0,66 (0,60–0,72)	0,80 (0,73–0,82) [#]	0,63 (0,58–0,68)	0,81 (0,70–0,88) ^{##}
ВР	0,90	0,67 (0,52–0,72)	0,79 (0,70–0,84) [#]	0,58 (0,50–0,65)	0,77 (0,68–0,82) [#]	0,62 (0,57–0,68)	0,90 (0,78–0,95) ^{###}
GH	0,78	0,55 (0,40–0,61)	0,59 (0,52–0,63)	0,48 (0,42–0,52)	0,56 (0,51–0,59) [#]	0,52 (0,48–0,55)	0,67 (0,60–0,70) [#]
VT	0,83	0,56 (0,51–0,60)	0,62 (0,53–0,65)	0,53 (0,48–0,56)	0,62 (0,57–0,68) ^{##}	0,50 (0,46–0,55)	0,67 (0,60–0,69) ^{##}
SF	0,85	0,55 (0,50–0,60)	0,62 (0,52–0,65)	0,57 (0,50–0,62)	0,67 (0,62–0,72) [#]	0,55 (0,50–0,62)	0,70 (0,64–0,76) ^{##}
RE	0,85	0,48 (0,45–0,52)	0,54 (0,48–0,56)	0,46 (0,42–0,50)	0,57 (0,50–0,59) [#]	0,48 (0,44–0,54)	0,62 (0,58–0,68) ^{###}
МН	0,88	0,54 (0,50–0,60)	0,57 (0,52–0,62)	0,50 (0,45–0,59)	0,64 (0,58–0,69) [#]	0,52 (0,48–0,60)	0,84 (0,78–0,89) ^{###}

Різниця щодо показників групи 1 після лікування статистично значуща: * p < 0,05.

Різниця щодо показників до лікування статистично значуща: # p < 0,05; ## p < 0,01.

Кількість нападів стенокардії на тиждень до початку лікування не відрізнялася статистично значущо у пацієнтів основних груп та контрольної групи і становила 6,0 (4,0–9,0) у пацієнтів контрольної групи, 7,0 (3,0–9,0) – у пацієнтів 1-ї групи, 6,0 (3,0–8,0) – у пацієнтів 2-ї групи. Добова потреба у таблетках нітроглицерину до початку лікування становила відповідно 4,0 (3,0–6,0), 4,0 (2,0–6,0) і 5,0 (3,0–6,0).

Після лікування частка пацієнтів, у яких знизилася кількість нападів стенокардії на тиждень та потреба в таблетках нітроглицерину (нітроглицериновий поріг), в 1-й і 2-й групах була більшою, ніж у контрольній групі. У 2-й групі частка осіб зі зменшенням кількості нападів стенокардії на 50 % та нітроглицеринового порогу статистично значущо перевищувала таку в 1-й групі (табл. 4; усі $p < 0,01$).

Застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату не вплинуло на величину лабораторних показників (табл. 5).

У жодного пацієнта на тлі прийому препаратів не зареєстровано алергічних реакцій, бронхообструктивного синдрому, нудоти, висипу чи інших побічних явищ, які б потребували відміни препарату. У 2 випадках (по одному в 1-й та 2-й групах) під час лікування зафіксували гіпертензивний криз (неускладнений), що може бути спричинене перебігом поєднаної гіпертонічної хвороби, а не побічним ефектом препарату.

Ангінозні напади є клінічним симптомом міокардіальної ішемії. У частини пацієнтів з хронічними коронарними синдромами вони зберігаються попри оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ). Так, за даними вітчизняного дослідження CLARIFY у 74 % хворих зі стенокардією після 5 років спостереження зберігалися ангінозні напади, у кожного третього пацієнта стенокардія мала тяжкий характер (III ФК) і лише у 12,5 % пацієнтів впродовж періоду спостереження було усунуто клінічні вияви ангінозного болю [5]. Автори зазначають, що лікарі призначали пацієнтам увесь перелік рекомендованих при стабільній ІХС лікарських засобів (ацетилсаліцилову кислоту, статини, β -адреноблокатори, івабрадин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту). Дослідники зробили висновок, що, окрім призначення ОМТ відповідно до сучасних стандартів, необхідно провести оцінку її ефективності щодо зменшення кількості ангінозних нападів аж до повного їх припинення та зниження ФК стенокардії [5].

Оскільки терапія стенокардії, спрямована на корекцію гемодинаміки та розширення коронарних судин, не завжди дає змогу досягти корекції симптомів, протягом останніх десятиліть розробляють і впроваджують препарати, які забезпечують корекцію біохімічних процесів в ішемізованому міокарді на клітинному рівні та стабілізують мембрану кардіоміоциту [13, 14]. В європейських

Т а б л и ц я 4

Кількість нападів стенокардії та потреби у прийомі нітроглицерину до лікування

Показник	Контрольна група (n = 20)	Група 1 (n = 19)	Група 2 (n = 19)
Зменшення кількості нападів стенокардії на тиждень на 50 %	3 (15,0 %)	7 (36,8 %)*	11 (57,9 %)**
Зменшення кількості таблеток нітроглицерину на тиждень на 50 %	4 (20,0 %)	8 (42,1 %)*	14 (74,7 %)**

Різниця між групами за усіма показниками статистично не значуща ($p > 0,05$).

Т а б л и ц я 5

Лабораторні показники до та після лікування

Показник	До лікування		Після лікування		
	Контрольна група (n = 20)	Дослідні групи (n = 38)	Контрольна група (n = 20)	1-ша група (n = 19)	2-га група (n = 19)
Еритроцити, 10^{12} /л	3,47 \pm 0,38	3,25 \pm 0,57	3,20 \pm 0,43	3,32 \pm 0,38	3,25 \pm 0,34
Гемоглобін, г/л	142,4 \pm 8,2	124,8 \pm 9,3	123,2 \pm 8,9	134,4 \pm 8,7	130,1 \pm 9,3
Лейкоцити, 10^9 /л	5,9 \pm 0,8	5,7 \pm 0,9	5,5 \pm 0,9	5,6 \pm 0,9	5,2 \pm 0,9
Білірубін, мкмоль/л	15,1 \pm 3,1	18,3 \pm 4,2	15,9 \pm 5,4	16,5 \pm 3,2	15,4 \pm 4,5
Аспаргатамінотрансфераза, ОД/л	34 \pm 4	35 \pm 4	31 \pm 7	32 \pm 5	29 \pm 7
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	32 \pm 6	33 \pm 6	34 \pm 7	32 \pm 5	30 \pm 6
Сечовина	5,8 \pm 2,1	6,8 \pm 1,9	6,2 \pm 2,2	6,4 \pm 1,7	6,5 \pm 1,3
Креатинін	115,5 \pm 12,1	122,1 \pm 11,9	111,6 \pm 9,1	121,6 \pm 8,7	118,5 \pm 7,9

Усі $p > 0,05$.

настановах із ведення хворих із хронічною ІХС рекомендують триметазидин і ранолазин [13]. Триває пошук шляхів оптимізації лікування стенокардії напруження із застосуванням нових препаратів метаболічної терапії, мембранопротекторів і антиоксидантів, зокрема вивчення ефективності у різних клінічних ситуаціях препаратів вітчизняного виробництва [4, 6, 9]. Окрім порушеного метаболізму, для пацієнтів зі стенокардією напруження характерний стан підвищеної тривожності, що спричиняє підвищений викид катехоламінів, вазоспазм і тахікардію [9].

Синдром стенокардії має складне походження, і його тяжкість не завжди відповідає ступеню стенозування великих епікардіальних артерій. Порушення метаболізму в кардіоміоцитах при ішемії, підвищене окиснення жирних кислот, накопичення молочної кислоти та лактоацидоз — важливі патологічні механізми при стенокардії. Тому одним зі шляхів лікування стенокардії є вплив на метаболізм, який зменшить окиснення жирних кислот. З огляду на це перспективним є вивчення ефектів 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, котрий має антиоксидантні та мембранопротекторні властивості, а також анксиолітичну дію через вплив на активність рецепторних комплексів (бензодіазепінових та гамма-оксимасляної кислоти ГАМК). Він посилює компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижує ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням вмісту аденозинтрифосфату і креатинфосфату, активує синтез енергетичних субстанцій у мітохондріях і стабілізує клітинні мембрани [1, 2]. Активація аеробного гліколізу та поліпшення окисних процесів у циклі Кребса дає змогу зменшити негативний вплив гіпоксії на метаболізм кардіоміоциту як в умовах гострого коронарного синдрому, так і при стенокардії напруження.

Є повідомлення про ефективність 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату при гострій патології судинного походження — гострому ішемічному ураженні головного мозку та гострому інфаркті міокарда [1, 2]. Термін лікування при гострих ішемічних станах (як мозкових, так і серцевих) становить 14 днів, рекомендований спосіб уведення — парентеральний (довенний або дом'язовий). При внутрішньом'язовому введенні препарат визначається в плазмі крові протягом 4 год, швидко переходить із кровоносного русла в органи і тканини.

Нами встановлено зменшення частоти нападів стенокардії більше ніж на 50 % у 57,9 % пацієнтів 2-ї групи і у 39,8 % осіб — 1-ї, тоді як у контрольній групі — лише у 15,0 %. Разом зі зменшенням кількості нападів стенокардії зареєстровано зменшен-

ня потреби в прийомі нітрогліцерину, більше — у пацієнтів 2-ї групи (зменшення тижневої потреби у нітрогліцерині на 50 % досягнуто у 73,6 % хворих). При порівнянні ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату в різній добовій дозі щодо впливу на частоту нападів стенокардії напруження встановлено, що частка пацієнтів, у яких частота нападів стенокардії та нітрогліцериновий поріг зменшилися більш ніж на 50 %, була статистично більшою в разі призначення більшої дози препарату. Це свідчить про доцільність подальшого вивчення можливості застосування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату разом з ОМТ у комплексній терапії в хворих зі стабільною стенокардією напруження.

В останні десятиліття поняття «поліпшення якості життя» широко застосовують у медичних дослідженнях як критерій оцінки здоров'я хворого. Препарати, котрі зазвичай використовують для лікування стенокардії напруження, не завжди дають змогу досягти цього через низку обмежень. Стан підвищеної тривожності, характерний для пацієнтів зі стенокардією, провокує напади ангінозного болю та погіршує якість життя пацієнта. З огляду на це, препарати метаболічної терапії, зокрема 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, одним з механізмів дії котрого є анксиолітичний, мають певний потенціал. Результати проведеного дослідження свідчать про позитивний вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату порівняно зі стандартною терапією стенокардії на основні показники якості життя, а саме за шкалами фізичного функціонування, інтенсивності больового синдрому та загального психічного здоров'я.

Висновки

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруження II—III функціонального класу призначення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату разом з оптимальною медикаментозною терапією у дозі 200 і 500 мг/добу порівняно з особами, в яких застосовували лише оптимальну медикаментозну терапію, асоціювалося зі зменшенням кількості нападів стенокардії на тиждень та зниженням нітрогліцеринового порогу.

Додавання 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату до стандартної схеми лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця, стенокардією напруження II—III функціонального класу асоціювалося з поліпшенням якості життя за шкалами інтенсивності болю, фізичного функціонування, загального психічного здоров'я, сумарного показника фізичного здоров'я.

Роботу виконано за підтримки компанії «Лекхім».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — Н. О., С. П., О. С.;

збір матеріалу — М. Ч., Р. Р.; обробка матеріалу — Н. О., О. С.; статистичне опрацювання даних, редактування — Н. О.

Література

- Бурчинский С. Г. Ишемия головного мозга и цереброваскулярная патология: возможности нейрометаболической фармакотерапии // Семейная медицина. — 2016. — № 1 (63). — С. 108–111.
- Долженко М. Н., Попова Е. И., Шершнева О. В. и др. Опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината в лечении инфаркта миокарда: антиишемический, антидепрессантный, анксиолитический эффекты // Семейная медицина. — 2016. — № 66. — С. 67–72.
- Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальні значення та стратегія розвитку кардіології в Україні // Укр. кардіол. журн. — 2016. — № 3. — С. 5–13.
- Компендіум. Венокор — повна інформація по препарату: офіційна інструкція. Реєстрація № UA/14785/01/01 від 18.12.2015. <https://compendium.com.ua/dec/338393>.
- Лутай М. І., Пархоменко О. М., Лисенко А. Ф. та ін. Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру CLARIFY // Укр. кардіол. журн. — 2018. — № 4. — С. 19–30.
- Нетяженко В. З., Нетяженко Н. В., Мальчевська Т. Й. Цитопротекція міокарда в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця // Артеріальна гіпертензія. — 2015. — № 3 (41). — С. 1–11.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка, О. С. Сичова. — К., 2016. — 189 с.
- Стабільна ішемічна хвороба серця (адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія. — 2016. — № 2 (46). — С. 113–126.
- Целуйко В., Лозова Т., Марцovenko І. Вплив кверцетину на динаміку С-реактивного протеїну та віддалений прогноз хворих з інфарктом міокарда правого шлуночка на фоні Q-інфаркту міокарда лівого шлуночка // ScienceRise. Medical Science. — 2017. — N8 (16). — P. 27–31. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2017.109136>
- Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H. M. et al.; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a doubleblind, randomised controlled trial // Lancet. — 2018. — Vol. 391. — P. 31–40.
- Apolone G., Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming // Journal of Clinical Epidemiology. — 1998. — Vol. 51 (11). — P. 1025–1036.
- Giannopoulos A. A., Giannoglou G. D., Chatzizisis Y. S. Pharmacological approaches of refractory angina // Pharmacol. Ther. — 2016. — Vol. 163. — P. 118–131.
- Husted S. E., Ohman E. M. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina // Lancet. — 2015. — Vol. 386. — P. 691–701. Doi:10.1016/S0140-6736(15)61283-1.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2019. [Epub ahead of print].
- Pajak A., Jankowski P., Kotseva K. et al. Depression, anxiety, and risk factor control in patients after hospitalization for coronary heart disease: the EUROASPIRE III Study // European Journal of Preventive Cardiology. — 2013. — Vol. 20. — P. 2331–2340.
- Sabbah H. N., Gupta R. C., Kohli S. et al. Chronic therapy with elamipretide (MTP-131), a novel mitochondria-targeting peptide, improves left ventricular and mitochondrial function in dogs with advanced heart failure // Circ. Heart Fail. — 2016. — Vol. 9 (2). — e002206. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002206
- Vermeltfoort I. A. C., Rajmakers P. G. H. M., Riphagen II et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data // Clin. Res. Cardiol. — 2010. — Vol. 99. — P. 475–481.
- Xaplanteris P., Fournier S., Pijls N. H. J. et al.; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve // N. Engl. J. Med. — 2018. — Vol. 379. — P. 250–259.

Опыт применения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в комплексной терапии стабильной стенокардии

Н. Д. Орищин^{1,2}, С. С. Павлик², О. Я. Сорока², М. В. Черкавская², Р. И. Романик²

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Коммунальное некоммерческое предприятие Львовского областного совета

«Львовский областной клинический лечебно-диагностический кардиологический центр»

Цель работы — оценить эффективность и переносимость применения разных доз (200 и 500 мг/сут) 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината («Венкор», «Лекхим», Украина) в комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса.

Материалы и методы. В исследование включено 60 пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса в возрасте от 48 до 76 лет. Пациентов разделили на три группы. Больным 1-й (n = 20) и 2-й (n = 20) групп, кроме медикаментозного лечения ишемической болезни сердца в соответствии с рекомендациями, назначали соответственно 200 и 500 мг/сут 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината парентерально. Пациенты контрольной группы получали только стандартное лечение (β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ацетилсалициловую кислоту, статины). Эффект лечения оценивали на 14-е сутки от начала терапии.

Результаты и обсуждение. Количество приступов стенокардии в неделю уменьшилось при применении 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в дозе 200 и 500 мг/сут по сравнению с пациентами, которым назначали стандартную терапию стенокардии (p < 0,05 и p < 0,01 соответственно). Потребность в таблетках нитроглицерина снизилась статистически значимо в обеих основных группах по сравнению с контрольной (p < 0,01 и p < 0,001 соответственно). Это снижение было статистически значимо (p < 0,001) больше у пациентов 2-й группы по сравнению с лицами 1-й группы. У пациентов двух основных групп улучшились показатели качества жизни по шкалам интенсивности боли (p < 0,01), физического функционирования, общего психического здоровья (p < 0,01), суммарному показателю физического здоровья опросника SF-36 (p = 0,005).

Выводы. Добавление 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината к стандартной схеме лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса позволяет снизить потребность в нитроглицерине и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, качество жизни, «Венкор».

Experience of use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in complex therapy of stable angina

N. D. Oryshchyn^{1,2}, S. S. Pavlyk¹, O. Y. Soroka¹, M. V. Cherkavska¹, R. Y. Romanyk¹

¹ Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

² Lviv Regional Clinical Treatment and Diagnostic Cardiology Center

The aim – to evaluate the efficacy and tolerability of the use of different doses (200 and 500 mg/day) of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (*Venokor*, *Lekhim*, Ukraine) in the complex therapy of patients with coronary heart disease and stable angina pectoris of II–III functional class.

Materials and methods. The study involved 60 patients with ischemic heart disease and stable angina pectoris of II–III functional class aged 48 to 76 years. The patients were divided into three groups. Patients of the 1st (n = 20) and 2nd (n = 20) groups, in addition to the medical treatment of ischemic heart disease according to the recommendations, were prescribed 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate parenterally at a dose of 200 and 500 mg/day, respectively. Patients of the control group received only standard treatment (β -blockers, calcium antagonists, acetylsalicylic acid, statins). The effect of treatment was evaluated on the 14th day from the beginning of therapy.

Results and discussion. The number of angina attacks per week decreased with the use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate at a dose of 200 and 500 mg/day compared to patients who were prescribed standard angina therapy ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). The need for nitroglycerin tablets decreased statistically significantly in the two main groups compared to the control group ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively). This decrease was statistically significantly ($p < 0.001$) greater in patients of the 2nd group compared to the patients of the 1st group. Patients of the two main groups improved their quality of life scores on the scales of pain intensity ($p < 0.01$), physical functioning, overall mental health ($p < 0.01$), total physical health score of the SF-36 questionnaire ($p = 0.005$).

Conclusions. Addition of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate to a standard treatment regimen for patients with coronary heart disease and stable angina pectoris of II–III functional class helps to reduce the need for nitroglycerin and improves patients' quality of life.

Key words: ischemic heart disease, stable angina pectoris, quality of life, *Venokor*.