

# Оптимізація лікування стабільної стенокардії: результати дослідження ЕПАСС

О.Г. Несукай

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска”  
НАМН України», Київ

**Мета роботи** – оцінити у відкритому клінічному нерандомізованому постмаркетинговому дослідженні ефективність і безпечність препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти в пацієнтів зі стабільною стенокардією.

**Матеріали і методи.** У дослідження ЕПАСС (Ефективність і безпечність Препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти «Антарес» у пацієнтів зі Стабільною Стенокардією) залучено 30 хворих віком у середньому ( $73,1 \pm 1,8$ ) року з діагнозом ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу. Всі хворі додатково до базисної терапії отримували досліджуваний лікарський засіб (ДЛЗ) – «Антарес», розчин для ін'єкцій (АТ «Галичфарм», Україна) – у дозі 50 мг/мл 4 мл розчину внутрішньом'язово двічі на добу в добовій дозі 400 мг протягом 14 діб. Далі хворі приймали таблетки ДЛЗ – «Антарес», таблетки (АТ «Київмедпрепарат», Україна) – по 200 мг тричі на добу в добовій дозі 600 мг: 15 пацієнтів протягом 40 діб і 15 пацієнтів протягом у середньому 70 діб. Хворим проведено клініко-лабораторне обстеження, добове моніторування електрокардіограми із розрахунком частотних і спектральних параметрів варіабельності ритму серця, трансторакальну ехокардіографію, тест із шестихвилинною дистанцією ходьби.

**Результати та обговорення.** Після закінчення курсу лікування всі пацієнти відзначили поліпшення загального стану, зменшення інтенсивності болю і задишки. У всіх пацієнтів дистанція шестихвилинної ходьби статистично значуще збільшилася в середньому на 21,6 %, у жінок – у середньому на 19,8 %, у чоловіків – у середньому на 22,7 %. Серед хворих, у яких тривалість лікування становила в середньому 84 доби, дистанція шестихвилинної ходьби зростала більшою мірою порівняно з такою в групі хворих, що приймали курс лікування протягом 54 діб. При аналізі параметрів варіабельності ритму серця до призначення ДЛЗ виявлено зниження активності симпатичної та парасимпатичної систем регуляції серцевого ритму як у цілому по групі, так і залежно від статі. Після курсу лікування відбулося збільшення загальної потужності спектра і відновлення балансу вегетативної регуляції серця. Протягом усього дослідження ЕПАСС не було випадків дострокового припинення прийому ДЛЗ унаслідок розвитку серйозних побічних реакцій; індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до тіазотної кислоти.

**Висновки.** Результати дослідження ЕПАСС показали антиангінальну ефективність досліджуваного препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти і збільшення толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту з шестихвилинною ходьбою в пацієнтів зі стабільною стенокардією в реальній клінічній практиці, у тому числі в пацієнтів віком понад 79 років. Встановлено збільшення толерантності до фізичного навантаження при тривалості курсу призначення ДЛЗ у середньому упродовж 84 діб порівняно з такою протягом 54 діб. Продемонстровано безпечність ДЛЗ, відсутність побічних ефектів і необхідності його відміни протягом усього періоду дослідження.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія, лікування, морфолінієва сіль тіазотної кислоти.

**І**шемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною захворюваності та смертності населення у всьому світі, причому в країнах з низьким і середнім рівнем доходу спостерігається зростання серцево-судинної смертності [9, 25]. Незважаючи на прогрес у профілактиці й лікуванні серцево-судинних захворювань щодо зменшення ішемії міокарда, включаючи технології ревааскуляризації, приблизно в однієї третини пацієнтів зі стабільною ІХС персистує хронічна стенокардія, наявність якої через неоптимальне лікування не тільки впливає на якість життя пацієнтів, а також пов'язане зі збільшенням кількості госпіталізацій та витрат на охорону здоров'я [8, 13, 19].

У пацієнтів з хронічною ІХС оптимальна медикаментозна терапія є ключем до зменшення симптомів, прогресування атеросклерозу і запобігання атеротромботичним подіям, при цьому ревааскуляризація міокарда відіграє важливу роль, але завжди як доповнення до основної медикаментозної терапії [10, 12, 22]. Лікування стабільної стенокардії напруження протягом тривалого часу розглядалося тільки з точки зору поліпшення кардіогемодинаміки і дотепер базується на використанні антиангінальних засобів, патогенетична дія яких спрямована або на зменшення потреби міокарда в кисні, або на збільшення надходження кисню до кардіоміоцита [12]. Із середини 90-х років минулого століття стали накопичуватися дані про недостатню ефективність монотерапії, і сьогодні залишається неясним – чи має комбінована терапія двома антиангінальними препаратами з різними гемодинамічними механізмами дії переваги щодо зменшення кількості клінічних подій перед монотерапією кожним із класів антиангінальних препаратів [12, 22].

На початку 2000-х років уже було добре відомо, що ішемія кардинально порушує енергетичний обмін у кардіоміоцитах, і сформувався поняття метаболічної (кардіоцитопротекторної) терапії в кардіології: лікування, яке шляхом прямого впливу на кардіоміоцит сприяє його виживанню в умовах ішемії (гіпоксії) і не пов'язано з впливом на коронарний кровообіг [15, 24]. Теоретичним обґрунтуванням застосування препаратів, що нормалізують метаболічні порушення, обумовлені ішемією тканин, стала концепція «метаболічного ремоделювання», яка передбачала зміни обміну речовин у міокарді внаслідок дефіциту енергії в клітині, порушення функціонування мітохондрій і перемикання метаболізму на утилізацію вільних жирних кислот; зміни активності внутрішньоклітинних ферментів, іонного гомеостазу кардіоміоцитів; молекулярні зміни кардіоміоцитів з посиленням апоптозу; порушення в системі ядерних транскрипційних чинників, що регулюють експресію різних внутрішньоклітинних білків [26].

Отже, зміни метаболізму мітохондрій кардіоміоцитів при ішемії можуть розглядатися як точка медикаментозної дії, зокрема за допомогою препаратів, здатних безпосередньо впливати на клітинний метаболізм.

Збільшення доказової бази ефективності кардіометаболічних препаратів відображено в останніх європейських рекомендаціях з лікування хронічних коронарних синдромів, де зокрема зазначено, що нікорандил, ранолазин або триметазидин повинні бути розглянуті як препарати 2-ї лінії для зменшення нападів стенокардії і підвищення толерантності до фізичного навантаження в пацієнтів, які не переносять  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів і нітрати пролонгованої дії, мають протипоказання до їх застосування або симптоми, які недостатньо контролюються прийомом цих препаратів. У деяких пацієнтів комбінація  $\beta$ -адреноблокаторів або блокаторів кальцієвих каналів з препаратами 2-ї лінії може бути розглянута як терапія 1-ї лінії за умови недостатнього контролю стенокардії або при непереносимості препаратів 1-ї лінії [12].

До кардіоцитопротекторів із прямою дією, що забезпечують стабілізацію клітинної мембрани, антиоксидантну дію й зменшення потреб у споживанні кисню, належить морфолінієва сіль тіазотної кислоти (МСТК).

На тваринних моделях встановлена здатність МСТК зменшувати на 42 % зону ішемії і некрозу міокарда, доведено, що кардіопротекторний ефект реалізувався через вплив на біоенергетичний обмін ішемізованого міокарда, перешкоджаючи швидкому виснаженню енергетичних ресурсів клітин, що супроводжувалося зростанням рівня ендогенного глікогену й зменшенням рівня жирних кислот [1, 3]. У клінічних дослідженнях при застосуванні МСТК у комбінованій терапії пацієнтів зі стенокардією спостерігалось зменшення частоти й ступеня вираження більових нападів, зниження потреби в нітрогліцерині, підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення порушень ритму серця [2, 4].

**Мета роботи** – оцінити у відкритому клінічному нерандомізованому постмаркетинговому дослідженні ефективність і безпечність препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти в пацієнтів зі стабільною стенокардією.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження ЕПАСС (Ефективність і безпечність Препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти «Антарес» у пацієнтів зі Стабільною Стенокардією) залучено 30 хворих віком 51–85 років (у середньому  $(73,1 \pm 1,8)$  року) з діагнозом

ІХС, стабільна стенокардія напруження II–III функціонального класу (ФК), прогнозовано стабільним станом протягом усього періоду участі в дослідженні, які здатні виконувати умови протоколу і підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Хворі спостерігалися в клініці ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Серед учасників було 11 (37 %) жінок віком у середньому (71,9±3,1) року і 19 (63 %) чоловіків віком у середньому (73,8±2,4) року.

До базисної терапії входило використання β-адреноблокаторів у 23 (77 %) пацієнтів, блокаторів кальцієвих каналів – у 18 (60 %), антитромботичної терапії – у 25 (83 %), інгібіторів ренін-ангіотензинової системи – у 26 (87 %), статинів – у 29 (97 %) пацієнтів. Середньодобова доза β-адреноблокаторів становила 39 % (у жінок – 32 %, у чоловіків – 44 %) від максимальної дози.

Усі хворі додатково до базисної терапії отримували досліджуваній лікарський засіб (ДЛЗ) – препарат морфолінієвої солі тіазотної кислоти «Антарес», розчин для ін'єкцій (АТ «Галичфарм», Україна) – у дозі 50 мг/мл 4 мл розчину внутрішньом'язово двічі на добу в добовій дозі 400 мг протягом 14 днів. Далі хворі приймали таблетки ДЛЗ – «Антарес», таблетки (АТ «Київмедпрепарат», Україна) – по 200 мг тричі на добу в добовій дозі 600 мг: 15 пацієнтів протягом 40 днів і 15 пацієнтів протягом у середньому 70 днів.

Критеріями ефективності ДЛЗ було зменшення кількості нападів стенокардії/задишки, збільшення тривалості фізичного навантаження, збільшення варіабельності ритму серця (ВРС).

Хворі проходили клініко-лабораторне обстеження. Частоту серцевих скорочень визначали за допомогою запису ЕКГ у 12 відведеннях на апараті Heart Screen (Innomed, Угорщина).

Добове моніторування ЕКГ проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A. Для оцінювання ВРС використовували частотні та спектральні параметри ВРС. Серед частотних характеристик аналізували: стандартне відхилення всіх інтервалів RR (SDNN); стандартне відхилення середніх значень інтервалів RR, обчислених за 5-хвилинними проміжками протягом усього запису (SDANN); середньоквадратичну різницю між тривалістю сусідніх інтервалів RR (RMSSD). Спектральні характеристики ВРС: низькочастотна (повільно-хвильова) частина спектра в частотному діапазоні 0,04–0,15 Гц (LF), високочастотна складова в частотному діапазоні 0,15–0,5 Гц (HF) та відношення LF/HF, що характеризувало симпатовагусний баланс.

Усім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому діагностич-

ному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV (Toshiba Medical System Corporation, Японія). У 2D-режимі визначали кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний об'єми лівого шлуночка, фракцію викиду лівого шлуночка вираховували за методом Simpson.

Для оцінки толерантності до фізичного навантаження використовували тест із шестихвилинною дистанцією ходьби. До та після тестування хворим вимірювали пульс, артеріальний тиск та сатурацію кисню в крові. Пацієнт проходив дистанцію з поворотами по розміченому через 1 м коридору у власному темпі, після чого реєстрували пройдену відстань (у метрах) та порівнювали з належним показником дистанції шестихвилинної ходьби, який обчислювали за такими формулами:

для жінок:

$$6ХДХн = 1017 - 6,24 \times IMT - 5,83 \times \text{вік},$$

для чоловіків:

$$6ХДХн = 1140 - 5,61 \times IMT - 6,94 \times \text{вік},$$

де 6ХДХн – належна дистанція 6-хвилинної ходьби, IMT – індекс маси тіла.

Ефективність і безпечність застосування ДЛЗ оцінювали за динамікою скарг пацієнтів та показників, які вивчали, наприкінці дослідження.

Статистичне опрацювання даних виконували за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) і програми Statistica 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m). Для оцінки статистичної значущості відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Ст'юдента. При  $p < 0,05$  відмінності вважали статистично значущими.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На початку терапії ДЛЗ пацієнти описували такі скарги, які виникали або ставали тяжчими при фізичному навантаженні й швидко припинялися за кілька хвилин після зупинки навантаження: типовий стенокардитичний біль відзначили 7 (23,3 %) осіб, атиповий больовий синдром, дискомфорт у ділянці серця – 4 (13,3 %), задишку – 10 (33,4 %), поєднання болю й задишки – 9 (30,0 %). На початку лікування ДЛЗ у 19 (63,3 %) пацієнтів визначали II ФК стенокардії за Канадською класифікацією, у 11 (36,7 %) – III ФК. Тільки 5 (16,7 %) пацієнтів використовували нітрогліцерин для усунення нападів стенокардії.

Дослідження, проведені в період з 2015 р., показують, що більшість пацієнтів з ІХС скаржаться на атиповий больовий синдром, тоді як типову стенокардію описують лише 10–15 % пацієнтів з ІХС [12, 20, 23]. Хоча дискомфорт у грудях залишається найчастішою скаргою в пацієнтів із ІХС, у

Таблиця 1

## Клінічна характеристика хворих

Показник	Усі пацієнти (n=30)	Жінки (n=11)	Чоловіки (n=19)
Перенесений інфаркт міокарда	10 (33,3 %)	1 (9,1 %)	9 (47,4 %)
Стентування/аортокоронарне шунтування	10 (33,3 %)	2 (18,2 %)	8 (42,1 %)
Артеріальна гіпертензія	27 (90,0 %)	10 (90,9 %)	17 (89,5 %)
Цукровий діабет	4 (13,3 %)	2 (18,2 %)	2 (10,5 %)
Фібриляція передсердь	4 (13,3 %)	2 (18,2 %)	2 (10,5 %)

людей похилого віку спостерігається більша частка нетипових скарг на біль у грудях, а також виявів болю в грудній клітці (загальна втома/нездужання, задишка, біль у животі, нудота та блювота або синкопе) [11].

Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 1. Більшість хворих мали артеріальну гіпертензію, артеріальний тиск належно контролювався і при офісному вимірюванні не перевищував 140/90 мм рт. ст. Третина хворих перенесли інфаркт міокарда і стентування або аортокоронарне шунтування, переважно чоловіки.

Усі пацієнти мали підвищену масу тіла без різниць між показниками ІМТ у жінок і чоловіків. За результатами інструментального і лабораторного досліджень у чоловіків порівняно з жінками відзначені менші величини фракції викиду лівого шлуночка (в середньому на 14 %), що ймовірно обумовлено більшою частотою перенесених інфарктів міокарда, а також кращий контроль рівнів загальної холестерину і холестерину ліпопротеїнів низької густини (табл. 2).

Після закінчення курсу лікування всі пацієнти відзначили поліпшення загального стану, змен-

шення інтенсивності болю і задишки, жоден хворий уже не мав типових нападів стенокардії, у пацієнтів, що приймали нітрогліцерин, повністю зникла потреба в його використанні для усунення нападів. Відбувся «перерозподіл» пацієнтів у бік зменшення ФК: стенокардія III ФК залишилася тільки у 3 (10 %) пацієнтів, у 8 пацієнтів вона перейшла у II ФК, у 5 (16,7 %) – у I ФК.

Поліпшення клінічного стану на тлі лікування обумовило збільшення толерантності до фізичного навантаження. У всіх пацієнтів дистанція шестихвилинної ходьби статистично значуще збільшилася в середньому на 21,6 %, у жінок – у середньому на 19,8 %, у чоловіків – у середньому на 22,7 % (табл. 3). На початку лікування дистанція шестихвилинної ходьби в жінок становила 58,3 % від належного показника і збільшилася до 68,1 % наприкінці лікування, у чоловіків – 64,0 і 78,0 % відповідно.

При аналізі толерантності до фізичного навантаження в різних вікових групах у 18 (60 %) хворих віком менше 80 років (середній вік  $(67,0 \pm 2,9)$  року) після курсу лікування дистанція шестихвилинної ходьби зростала в середньому на 27,3 %, у 12 (40 %) хворих віком 80 років і старших (середній вік  $(82,3 \pm 0,4)$  року) – у середньому на 15,0 %. Слід відзначити, що серед хворих, у яких тривалість лікування становила в середньому 84 доби, дистанція шестихвилинної ходьби зростала більшою мірою порівняно з такою в групі хворих, що приймали курс лікування протягом 54 діб (відповідно на 27,3 і 18,4 %).

При аналізі параметрів ВРС виявлено зниження активності симпатичної та парасимпатичної систем у регуляції серцевого ритму як у цілому по групі, так і залежно від статі (табл. 4). Ці дані збігаються з результатами попередніх досліджень, в яких показано дисбаланс вегетативної регуляції серця в пацієнтів з ІХС [5, 6]. Після курсу лікування величина SDNN статистично значуще збільшилася в середньому на 37,8 %, у жінок – у середньому на 28,8 %, у чоловіків – у середньому на 48 %, у середньому на 28,8 %, у чоловіків – у середньому на 48 %, у середньому на 48 %, у середньому на 48 %.

Таблиця 2

## Вихідні результати лабораторного й інструментального обстеження хворих

Показник	Усі пацієнти (n=30)	Жінки (n=11)	Чоловіки (n=19)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,5±0,9	29,8±2,1	27,9±1,0
Загальний холестерин, ммоль/л	4,75±0,24	5,77±0,43	4,07±0,15*
Холестерин ліпопротеїнів низької густини, ммоль/л	2,73±0,25	3,51±0,53	2,23±0,15*
Тригліцериди, ммоль/л	1,40±0,12	1,70±0,23	1,23±0,13
Фракція викиду лівого шлуночка, %	55,4±2,1	60,8±1,5	52,3±3,0
Частота серцевих скорочень за 1 хв <sup>1</sup>	63,4±2,0	67,9±2,8	60,7±2,6

<sup>1</sup> За даними холтерівського моніторингу. \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в жінок ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

**Дистанція шестихвилинної ходьби (метри) після курсу лікування досліджуваним препаратом морфолінієвої солі тіазотної кислоти в різних групах хворих**

Показник	До лікування	Після лікування
Усі пацієнти	301±9	366±10*
Жінки	303±10	363±12*
Чоловіки	300±10	368±12*
Віком до 80 років	319±11	406±13*
Віком 80 років і старші	279±12	321±16
Тривалість лікування 54 дні	305±11	361±12*
Тривалість лікування в середньому 84 дні	300±9	382±15*

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ( $p < 0,05$ ).

що свідчило про збільшення загальної потужності спектра ВРС і відновлення балансу вегетативної регуляції серця.

Хвороби серця дуже часто трапляються в пацієнтів похилого віку і є основною причиною смерті. Зі збільшенням кількості людей похилого віку у всьому світі вони становитимуть більшість пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Сучасні рекомендації з лікування серцево-судинних захворювань базуються переважно на випробуваннях, які або мало залучали пацієнтів похилого віку, або повністю вилучали таких осіб. Лікування хронічної стабільної стенокардії стало обговорюваною темою останніми роками – у зв'язку з даними дослідження COURAGE (спрямованого на вивчення клінічних результатів ревазуляризації та медикаментозної терапії), яке не показало значущої різниці щодо основних серцевих подій між групами, які отримували оптимальну медикаментозну терапію або лікування за допомогою черезшкірного коронарного втручання, доданого до оптимальної медикаментозної терапії [10]. Нині сформувалося розуміння того, що попри бурхливий розвиток технологій з ревазуляризації міокарда, в сучасній стратегії лікування ІХС також повинні використовуватися лікарські препарати, здатні відновити виниклі через порушення перфузії зміни метаболізму міокарда і зберегти життєздатні кардіоміоцити в зоні ішемічного пошкодження. У міру старіння населення світу розробляються найкращі стратегії діагностики й лікування пацієнтів з ІХС, особли-

Таблиця 4

**Показники варіабельності ритму серця до та після лікування досліджуваним препаратом морфолінієвої солі тіазотної кислоти**

Показник	До лікування	Після лікування
<b>Усі пацієнти</b>		
SDANN, мс	108±9	109±7
SDNN, мс	122±6	168±10*
RMSSD, мс	51,1±4,4	47,9±8,6
LF/HF	1,43±0,04	1,57±0,07
<b>Жінки</b>		
SDNN, мс	118±5	152±14*
RMSSD, мс	38,9±6,4	31,3±3,3
LF/HF	1,46±0,07	1,66±0,15
<b>Чоловіки</b>		
SDNN, мс	125±9	185±14*
RMSSD, мс	56,8±5,5	57,4±12,2
LF/HF	1,37±0,02	1,52±0,07

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ( $p < 0,05$ ).

во похилого віку [16]. Свого часу L. Оріє визнав, що серце – це більше ніж насос: це орган, який потребує енергії для метаболізму, тож ідеальним у лікуванні ішемії є використання метаболічної терапії [17]. Не впливаючи на коронарну й системну гемодинаміку, метаболічна терапія відтоді забезпечила собі широке застосування і посіла повноправне місце в схемах лікування серцево-судинної патології, ввійшовши в міжнародні рекомендації [12].

Сьогодні відомо, що ІХС пов'язана з оксидативним стресом і процесами вільнорадикального окиснення з утворенням активних форм кисню й інших продуктів окиснення з одночасною інгібіцією антиоксидантних процесів, порушенням окиснення жирних кислот у мітохондріях, що врешті-решт веде до енергетичного дефіциту [7]. Мітохондрії є основним джерелом клітинної енергії серця, що виробляє АТФ через електронно-транспортний ланцюг. При ІХС відбувається пошкодження мітохондрій і загальне зниження їх функції та виробництва енергії [7]. Основні цитопротекторні ефекти метаболічної терапії спрямовані на стабілізацію клітинної мембрани, антиоксидантну дію й зменшення потреб у споживанні кисню.

Дослідження ЕПАСС проводилося в реальній клінічній практиці у 30 хворих з діагнозом ІХС, стабільна стенокардія напруження II–III ФК. Здатність ДЛЗ у хворих зі стабільною стенокардією поліпшувати клінічний стан, зменшувати напади стенокардії і задишки, збільшувати толерантність до фізичного навантаження обумовлена його протиішемною, мембраностабілізувальною, антиоксидантною та імуномодулювальною дією.

МСТК є потужним антиоксидантом. Впливаючи на енергетичні процеси міокарда, вона зменшує потребу міокарда в кисні й запобігає виникненню ішемії в умовах його дефіциту, стабілізує мембрану кардіоміоцитів, має виражену анаболічну активність. За умов гіперперфузії міокарда МСТК ефективно вирівнює дисбаланс у системі аденинових нуклеотидів АТФ – АДФ – АМФ, запобігає швидкому виснаженню енергетичних ресурсів клітин та переходу їх метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях окиснення глюкози [1, 3].

Вплив ДЛЗ реалізується за рахунок посилення компенсаторної активації анаеробного гліколізу й активації процесів окиснення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ. Наявність у структурі молекули тіазотної кислоти тіолу сірки, для якої характерні окисно-відновні властивості, та третинного азоту, який зв'язує надлишок іонів водню, приводить до активації антиоксидантної системи. Вплив МСТК приводить до гальмування процесів окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, зниження чутливості міокарда до катехоламінів, запобігання прогресив-

ному пригніченню скоротливої функції серця, стабілізації і зменшення відповідно зони некрозу та ішемії міокарда.

Протягом усього дослідження ЕПАСС не було дострокового припинення прийому ДЛЗ унаслідок розвитку серйозних побічних реакцій; індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до тіазотної кислоти; дострокового припинення терапії ДЛЗ унаслідок рішення пацієнта припинити участь у дослідженні (відкликання інформованої згоди на участь у дослідженні) з причини серйозної побічної реакції чи явища.

## ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження ЕПАСС показали антиангінальну ефективність досліджуваного препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти і збільшення толерантності до фізичного навантаження за результатами тесту із шестихвилинною ходьбою в пацієнтів зі стабільною стенокардією в реальній клінічній практиці, зокрема в пацієнтів віком понад 79 років.

2. Встановлено збільшення толерантності до фізичного навантаження при тривалості курсу призначення досліджуваного препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти в середньому протягом 84 діб порівняно з такою протягом 54 діб.

3. Продемонстровано безпечність досліджуваного препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти, відсутність побічних ефектів і необхідності його відміни протягом усього періоду дослідження.

*Дослідження проведено за підтримки корпорації «Артеріум».*

## Література

- Беленичев И.Ф., Визир В.А., Мамчур В.И., Курята А.В. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств // Запорожский мед. журн.– 2019.– № 211 (112).– С. 118–128. doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155856
- Дзяк Г.В., Курята А.В., Коваленко В.Н. и др. Эффективность терапии с использованием тиотриазолина в лечении пациентов ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК // Запорожский мед. журнал.– 2010.– № 12 (5).– С. 32–35.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение.– Запорожье, 2005. – 160 с.
- Савченко М.А., Ярмолович В.В., Власенкова Е.С., Борис М.А. Применение тиотриазолина в амбулаторной практике: опыт и перспектив // Медицинские новости.– 2013.– № 9.– С. 69–74.
- Тавкаева Д.Р., Маянская С.Д. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов со стабильной стенокардией и эпизодами безболевого ишемии миокарда // Практическая медицина.– 2015.– № 3 (88).– С. 40–45.
- Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Морозова О.И., Беляев В.А. Клиническая оценка показателей вариабельности ритма сердца у больных с различными формами ишемической болезни сердца // Вестник аритмологии.– 1999.– № 12.– С. 20–25.
- Ait-Aissa K., Blaszk S.C., Beutner G. et al. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation defect in the Heart of Subjects with Coronary Artery Disease // Sci Rep.– 2019.– Vol. 9 (1).– P. 7623. doi: 10.1038/s41598-019-43761-y.

8. Arnold S.V., Grodzinsky A., Gosch K.L. et al. Predictors of physician under-recognition of angina in outpatients with stable coronary artery disease // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.*– 2016.– Vol. 9.– P. 554–559. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002781.
9. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.*– 2017.– Vol. 135 (10).– P. e146–e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
10. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *New Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 356.– P. 1503–1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829.
11. Crea F. Doctor, I feel microvascular chest pain // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (34).– P. 3219–3221. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa050.
12. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (3).– P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
13. Kureshi F., Shafiq A., Arnold S.V. et al. The prevalence and management of angina among patients with chronic coronary artery disease across US outpatient cardiology practices: insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study // *Clin. Cardiol.*– 2017.– Vol. 40 (1).– P. 6–10. doi: 10.1002/clc.22628.
14. Madhavan M.B., Gersh B.J., Alexander K.P. et al. Coronary Artery Disease in Patients  $\geq 80$  Years of Age // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 71.– P. 2015–2040. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.068.
15. Marzilli M. Angina «persistente»: l'approccio metabolico può essere una risposta adeguata? [«Persistent» angina: rationale for a metabolic approach] // *Ital. Heart J.*– 2004.– Vol. 5 (Suppl. 2).– P. 37S–41S.
16. North B.J., Sinclair D.A. The intersection between aging and cardiovascular disease // *Circ. Res.*– 2012.– Vol. 110.– P. 1097–1108. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.
17. Opie L.H. Cardiac metabolism in ischemic heart disease // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*– 1999.– Vol. 92 (12).– P. 1755–1760.
18. Paneni F., Diaz Cañestro C., Libby P. et al. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2017.– Vol. 69 (15).– P. 1952–1967. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.064.
19. Qintar M., Spertus J.A., Gosch K.L. et al. Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease // *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.*– 2016.– Vol. 2 (3).– P. 208–214. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw016.
20. Reeh J., Therning C.B., Heitmann M. et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina // *Eur. Heart J.*– 2019.– Vol. 40 (18).– P. 1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
21. Rich M.W., Chyun D.A., Skolnick A.H. et al.; American Heart Association Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council; American College of Cardiology; and American Geriatrics Society. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society // *Circulation.*– 2016.– Vol. 133 (21).– P. 2103–2122. doi: 10.1161/CIR.0000000000000380.
22. Rousan T.A., Mathew S.T., Thadani U. Drug Therapy for Stable Angina Pectoris // *Drugs.*– 2017.– Vol. 77 (3).– P. 265–284. doi: 10.1007/s40265-017-0691-7.
23. SCOT-HEART Investigators, Newby D.E., Adamson P.D., Berry C. et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction // *Engl. J. Med.*– 2018.– Vol. 379 (10).– P. 924–933. doi: 10.1056/NEJMoa1805971.
24. Shemarova I.V., Nesterov V., Korotkov S.M., Sylkin Yu.A. Evolutionary Aspects of Cardioprotection // *J. Evol. Biochem. Phys.*– 2018.– Vol. 54 (1).– P. 8–21. doi: 10.1134/S0022093018010027.
25. Timmis A., Townsend N., Gale C.P. et al. European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41(1).– P. 12–85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859.
26. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J. et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? // *Cardiovascular. Research.*– 2004.– Vol. 62 (2).– P. 218–226. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.014.

## Оптимизация лечения стабильной стенокардии: результаты исследования ЭПАСС

Е.Г. Несукай

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

**Цель работы** – оценить в открытом клиническом нерандомизированном постмаркетинговом исследовании эффективность и безопасность препарата морфолиниевой соли тиазотной кислоты у пациентов со стабильной стенокардией.

**Материалы и методы.** В исследование ЭПАСС (Эффективность и безопасность Препарата морфолиниевой соли тиазотной кислоты «Антарес» у пациентов со Стабильной Стенокардией) включено 30 больных в возрасте в среднем ( $73,1 \pm 1,8$ ) года с диагнозом ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса. Все больные дополнительно к базисной терапии получали исследуемое лекарственное средство (ИЛС) – «Антарес», раствор для инъекций (АО «Галичфарм», Украина) – в дозе 50 мг/мл 4 мл раствора внутримышечно 2 раза в сутки в суточной дозе 400 мг в течение 14 суток. Далее больные принимали таблетки ИЛС – «Антарес», таблетки (АО «Киевмедпрепарат», Украина) – по 200 мг три раза в сутки в суточной дозе 600 мг: 15 пациентов в течение 40 суток и 15 пациентов в течение в среднем 70 суток. Больным проведены клинико-лабораторное обследование, суточное мониторирование электрокардиограммы с расчетом частотных и спектральных параметров variability ритма сердца, трансторакальная эхокардиография, тест с шестиминутной дистанцией ходьбы.

**Результаты и обсуждение.** После окончания курса лечения все пациенты отметили улучшение общего состояния, уменьшение интенсивности болей и одышки. У всех пациентов дистанция шестиминутной ходьбы статистически значимо увеличилась в среднем на 21,6 %, у женщин – в среднем на 19,8 %, у мужчин – в среднем на 22,7 %. Среди больных, у которых продолжительность лечения составляла в среднем 84 суток, дистанция шестиминутной ходьбы увеличивалась в большей степени по сравнению с таковой в группе больных, которые принимали лечение в течение 54 суток. При анализе параметров variability ритма сердца до назначения ИЛС выявлено снижение активности симпатической и парасимпатической систем регуляции сердечного ритма как в целом по группе, так и в зависимости от пола. После курса лечения наблюдали увеличение общей мощности спектра и восстановление баланса вегетативной регуляции сердца. В течение всего исследования ЭПАСС не было досрочного прекращения приема ИЛС вследствие развития серьезных побочных реакций; индивидуальной непереносимости или повышенной индивидуальной чувствительности к тиазотной кислоте.

**Выводы.** Результаты исследования ЭПАСС показали антиангинальную эффективность исследуемого препарата морфолиниевой соли тиазотной кислоты и увеличение толерантности к физической нагрузке по тесту с шестиминутной ходьбой у пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике, в том числе у пациентов в возрасте старше 79 лет. Установлено увеличение толерантности к физической нагрузке при продолжительности курса назначения ИЛС в среднем 84 суток по сравнению с таковой в течение 54 суток. Продемонстрирована безопасность ИЛС, отсутствие побочных эффектов и необходимости его отмены в течение всего периода исследования.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, лечение, морфолиниевая соль тиазотной кислоты.

## Optimization of stable angina treatment: the results of the EPASS study

E.G. Nesukay

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to evaluate the efficacy and safety of preparation of morpholinium salt of thiazotic acid in patients with stable angina in an open-label clinical non-randomized post-marketing study.

**Materials and methods.** The study EPASS included 30 patients aged an average of (73.1±1.8) years with a diagnosis of coronary heart disease, stable angina pectoris, functional class II–III. All patients in addition to the basic therapy received the study drug (SD) – Antares, solution for injection («Галичфарм», Ukraine) – at a dose of 50 mg/ml 4 ml of solution intramuscularly 2 times a day at a daily dose of 400 mg for 14 days. Then the patients took SD tablets – Antares, tablets («Київмедпрепарат», Ukraine) – 200 mg three times a day at a daily dose of 600 mg: 15 patients for 40 days and 15 patients for an average of 70 days. Patients underwent clinical and laboratory examination, daily monitoring of the electrocardiogram with calculation of frequent and spectral parameters of heart rate variability (HRV), transthoracic echocardiography, test with a 6-minute walking distance (6MWD).

**Results and discussion.** At the end of the course of treatment, all patients noted an improvement in general condition, a decrease in the intensity of pain and shortness of breath. In all patients, the walking distance increased significantly by an average of 21.6 %, in women – by an average of 19.8 %, in men – by an average of 22.7 %. Among patients with a median duration of treatment of 84 days, walking distance increased to a greater extent compared with that in the group of patients who received treatment for 54 days. The analysis of HRV parameters before the appointment of SD revealed a decrease in the activity of both the sympathetic and parasympathetic systems in the regulation of heart rate as a whole by group and depending on gender. After the course of treatment there was an increase in the total power of the spectrum and the restoration of the balance of autonomic regulation of the heart. Throughout the EPASS study, there was no early discontinuation of SD due to the development of serious adverse reactions; individual intolerance or hypersensitivity to thiazotic acid.

**Conclusions.** The results of the EPASS study showed the antianginal efficacy of SD and increased exercise tolerance by the 6MWD test in patients with stable angina in real clinical practice, including in patients older than 79 years. An increase in exercise tolerance with the duration of the course of SD on average 84 days compared with that for 54 days was established. Demonstrated the safety of SD, the absence of side effects and the need to cancel it throughout the study period.

**Key words:** ischemic heart disease, stable angina pectoris, treatment, morpholinium salt of thiazotic acid.