

# Ефективність триметазидину тривалої дії (80 мг) у комплексній антиангінальній фармакотерапії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією, за результатами українського дослідження GO-OD

О. А. Коваль<sup>1</sup>A-F, О. М. Пархоменко<sup>2</sup>A,C,E,F, М. Ю. Колесник<sup>3</sup>C,E,F, С. А. Тихонова<sup>4</sup>C,E,F

<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України», м. Київ, <sup>3</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>4</sup>Одеський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

стабільна стенокардія, антиангінальне лікування, оптимізація лікування ІХС, прихильність до терапії, триметазидин.

Патологія. 2026. Т. 23, № 1(66). С. 12-21

**Мета роботи** – оцінити клінічні особливості популяції пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та стабільною стенокардією (СС), вивчити склад та ефективність антиангінальної терапії, у тому числі комбінацій із триметазидином ОД 80 мг (ТМЗ 80).

**Матеріали і методи.** GO-OD – тримісячне, неінтервенційне, обсерваційне багатоцентрове проспективне дослідження. Дослідники продовжували фармакотерапію відповідно до сучасних рекомендацій щодо оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ). Під час спостереження пацієнтів не виконували додаткові діагностичні або моніторингові процедури.

**Результати.** Серед 1529 пацієнтів 10,5 % мали ФК I, 60,0 % – ФК II, 29,5 % – ФК III; один антиангінальний препарат отримували 28,5 % хворих, два – 35,7 %, три – 28,9 %. Класичні симптоми стенокардії зафіксовано у 68,3 %, еквіваленти – у 80,3 %. Третина пацієнтів залишалась симптомною (32,5 %) попри ревазуляризацію. Артеріальний тиск понад 140/90 мм рт. ст. зафіксовано у 67,6 % обстежених. Ефективність змін терапії оцінювали у таких групах лікування: 1 – без ТМЗ раніше, вперше призначено ТМЗ 80 (n = 956); 2 – раніше отримували ТМЗ (20 мг чи 35 мг), переведені на ТМЗ 80 (n = 328); 3 – монотерапія бета-блокаторами (ББ), додано ТМЗ 80 (n = 309); 4 – без ББ і ТМЗ (n = 211), одночасне призначення ББ і ТМЗ 80; 5 – приймали молсидомін у будь-яких комбінаціях, продовжено лікування без обов'язкового додавання ББ або ТМЗ 80 (n = 306). Через 3 місяці в групах 1 і 2 (p < 0,001), починаючи вже з другого візиту, встановлено, що частота нападів СС за тиждень знизилася в 3,72 раза та 3,33 раза відповідно. У 3 групі – в 3,29 раза, в 4 – в 4,5 раза. Зменшилася частота приймання нітратів короткої дії (НКД): у групі 1 – в 4,96 раза, 2 – у 4,62 раза; 3 – в 4,24 раза, 4 – в 6,93 раза. У групі 5 частота нападів СС знизилася в 4,22 раза, але повільніше, ніж в інших групах; потреба в НКД – в 5,3 раза, але на фоні майже тотальних змін у терапії (90,2 %) та виключення молсидоміну (28,4 %) за рішенням лікаря. Збільшилася частка пацієнтів із високою прихильністю до лікування: від 1 до 4 групи наприкінці спостереження – до 48,0 %, 43,9 %, 46,6 % та 46,2 % відповідно.

**Висновки.** Популяція хворих на ІХС, СС залишається симптомною, незважаючи на попередню ревазуляризацію та приймання монотерапії чи комбінацій антиангінальних препаратів гемодинамічної дії. Тому доцільно переглянути схему антиангінальної терапії для досягнення ОМТ. Додавання ТМЗ 80 до будь-якої попередньої комбінації антиангінальних препаратів або перехід із приймання інших форм ТМЗ на форму ТМЗ 80 сприяє статистично вірогідному покращенню клінічного стану хворих. Максимальний позитивний ефект від додавання ТМЗ 80 до терапії зафіксовано в групі з одночасним початком терапії ББ.

## Keywords:

stable angina, antianginal treatment, CAD management optimization, treatment adherence, trimetazidine.

Pathologia. 2026;23(1):12-21

## The efficacy of long-acting trimetazidine 80 mg in complex antianginal pharmacotherapy in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris according to the results of the Ukrainian GO-OD study

O. A. Koval, O. M. Parkhomenko, M. Yu. Kolesnyk, S. A. Tykhonova

**The aim** of the study was to evaluate the clinical characteristics of patients' population with coronary artery disease (CAD), stable angina, the composition and effectiveness of antianginal therapy, including combinations with trimetazidine OD 80 mg (TMZ 80).

**Materials and methods.** GO-OD was a 3-month, non-interventional, observational, multicentre prospective study. Pharmacotherapy was continued in accordance with current recommendations for optimal medical therapy (OMT). No additional diagnostic or monitoring procedures were performed on patients.

**Results.** Among 1,529 patients, 10.5 % had CCS I, 60.0 % – CCS II, and 29.5 % – CCS III; 28.5 % received one antianginal drug, 35.7 % received two, and 28.9 % received three. Classic symptoms of angina pectoris were present in 68.3 % of patients, while 80.3% reported angina equivalents. One third remained symptomatic despite revascularisation (32.5 %). BP above 140/90 mmHg was observed in 67.6 % of patients. The effectiveness of therapy optimisation was assessed in the following treatment change

groups: 1 – without TMZ, TMZ 80 prescribed for the first time (n = 956); 2 – previously taking TMZ (20 mg or 35 mg), switched to TMZ 80 (n = 328); 3 – beta-blockers (BB) monotherapy, TMZ 80 added (n = 309); 4 – without BB and TMZ, simultaneous prescription of BB + TMZ 80 (n = 211); 5 – had molisodamine in any combination, continued treatment without mandatory addition of BB or TMZ 80 (n = 306). After 3 months in groups 1 and 2 (p < 0.001), starting from the second visit: the frequency of angina attacks per week decreased by 3.72 times and 3.33 times, respectively. In group 3: by 3.29 times and in group 4 by 4.5 times. The frequency of short acting nitrates (SAN) consumption decreased: in group 1 by 4.96 times, in group 2 by 4.62 times; in group 3 by 4.24 times and in group 4 by 6.93 times. In group 5, the frequency of angina attacks decreased by 4.22 times, but slower than in other groups, and the need for SAN decreased by 5.3 times, but against the backdrop of almost total changes in therapy (90.2 %), as well as the exclusion of molisodine (28.4 %) by the doctor's decision. The proportion of patients with high adherence to treatment (from groups 1 to 4 at the end of follow-up) increased to 48.0 %, 43.9 %, 46.6 % and 46.2 %, respectively.

**Conclusions.** The population of CAD, angina patients remains symptomatic despite previous revascularisation and the use of monotherapy or combinations of haemodynamic antianginal drugs, which requires a review of antianginal therapy to achieve OMT. The inclusion of TMZ 80 in addition to any previous combination of antianginal drugs or the transition from other forms of TMZ to TMZ 80 is accompanied by a statistically significant improvement in the clinical condition of patients. The maximum positive effect of including TMZ 80 in therapy is observed in the group with simultaneous initiation of BB therapy.

За багаторічними статистичними даними, поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) в Україні серед кардіальної патології в практиці сімейного лікаря, терапевта поступає лише артеріальній гіпертензії. За даними АСС/АНА 2023 року [1], поширеність ІХС в Україні становить 4239–5131 на 100 тис. населення, вдвічі перевищуючи відповідні показники, зафіксовані в Польщі та країнах Балтії.

З іншого боку, суттєве розширення діагностичних візуалізаційних можливостей, оцінювання внутрішньокоронарної фізіології, збільшення частоти реваскуляризації на популяційному рівні призвели до покращення розуміння численних механізмів розвитку, прогресування ішемії та стенокардії [2], клінічно значущої частоти співіснування кількох механізмів ішемії в одного хворого [3,4].

Недооцінювання прогностичної значущості потреби спеціалізованих підходів до лікування залежно від типу ішемії та їх поєднання призводить до вірогідного збільшення частоти несприятливих серцево-судинних подій майже в 2,5 рази [3]. Усталений погляд щодо лікування стенокардії за допомогою реваскуляризації з додаванням антиангінальної терапії за потреби чи без неї відійшов в останніх міжнародних рекомендаціях на другий план, а оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ) визначають у більшій частині випадків як терапію першої лінії з попередньою реваскуляризацією за потреби чи без неї [1,2].

Зауважимо, що дотримання такої концепції в Україні не свідчить про те, що в країні немає сучасних можливостей реваскуляризації. Так, завдяки безпрецедентному розширенню мережі реперфузійних центрів (станом на сьогодні – 62 центри), попри умови воєнного часу, кількість випадків інвазивної діагностики та перкутанних втручань (черезшкірне коронарне втручання, ЧКВ) становила 76 344 у 2024 році порівняно з 47 342 у 2021 році, збільшення частоти ЧКВ – 25 % (2020–2024 рр.), а також завдяки покращенню можливостей інтракоронарної візуалізації (за деякими даними, в 23 % центрів).

Проаналізувавши можливі переваги різних антиангінальних препаратів, за даними сучасних досліджень [2,5,6,7], можна дійти висновку, що за ефективністю вони зіставні, це стосується і гемодинамічно активних, і нейтральних. Тому принципові підходи Європейського товариства кардіологів (ЄТК, 2024) наголошують:

немає однозначних доказів, що один клас препаратів кращий за інший за покращенням симптомів. Зокрема, експерти порівняли традиційні антиангінальні препарати та умовно нові, а покращення прогнозу у разі приймання бета-блокаторів (ББ) з антиангінальною метою встановлено тільки для групи пацієнтів у перший рік після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ). Пацієнт найчастіше потребує комбінації препаратів: перший вибір лікування – ББ / антагоністи кальцію (АК) + другий антиішемічний препарат (триметазидин (ТМЗ), нітрати тривалої дії (НТД), ранолазин (Р), нікорандил (Нік)), але яку саме комбінацію препаратів обрати, залежить від профілю хворого. У кожного пацієнта найчастіше визначають комбінацію механізмів ішемії, на які треба впливати, враховуючи прихильність і доступність лікування [2].

Беручи до уваги наведені факти, актуальним є клінічне оцінювання популяції хворих на ІХС і стабільну стенокардію (СС) в Україні для визначення особливостей клінічної картини, що може поєднувати різні механізми ішемії міокарда; це дасть змогу призначати чи змінювати антиангінальну терапію, враховуючи досягнення ОМТ, соціальної доступності та прихильності.

## Мета роботи

Оцінити клінічні особливості популяції пацієнтів з ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією, вивчити склад та ефективність антиангінальної терапії, у тому числі комбінацій із триметазидином ОД 80 мг.

## Матеріали і методи дослідження

GO-OD (IC4-06795-067-UKR) – неінтервенційне, обсерваційне багатоцентрове проспективне тримісячне дослідження за участю 1529 пацієнтів. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь. Детальну характеристику дизайну дослідження опубліковано в статті [8]. Дослідження здійснили в період з 26 лютого до 16 липня 2021 року.

Критерій залучення – наявність у амбулаторній медичній документації діагнозу ІХС, СС. Не залучали пацієнтів, які мали серцеву недостатність III–IV NYHA, супутнє ураження центральної нервової системи, тяжкі ураження нирок і печінки, що можуть

вплинути на перебіг і клінічну картину стенокардії, онкозахворювання, хірургічне втручання менше ніж за 1 місяць до залучення до дослідження, вагітність, зловживання алкоголем чи наркотиками, тяжку чи неконтрольовану гіпертензію (АГ) (артеріальний тиск >180/110 мм рт. ст.), декомпенсований цукровий діабет 2 типу, отримували інсулінотерапію, перенесли інсульт або інфаркт міокарда менше ніж за 6 місяців до залучення, мали аритмії в анамнезі.

Дослідників проінструктували продовжувати спостереження та лікування пацієнтів відповідно до стандартної практики та міжнародних рекомендацій. Аналізували частоту нападів стенокардії, приймання нітратів короткої дії, прихильність до антиангінальних препаратів, а також загальну ефективність і переносність триметазидину ОД 80 мг (ТМЗ 80). Дослідження не передбачало виконання додаткових діагностичних або моніторингових процедур. Лікарі могли корегувати терапію відповідно до стандартної практики, а також надавати рекомендації щодо модифікації способу життя.

Для досягнення ОМТ за рішенням лікуючого лікаря індивідуально оцінено та переглянуто терапію, сформовано групи зміни лікування: група 1 – без ТМЗ в анамнезі, призначення ТМЗ 80 вперше (956 пацієнтів); група 2 – раніше приймали старі формуляції ТМЗ, переведені на ТМЗ 80 (328 хворих); група 3 – монотерапія ББ, додавання ТМЗ 80 (309 осіб); група 4 – без ББ і ТМЗ в анамнезі, одночасне призначення ББ і ТМЗ 80 (211 обстежених); група 5 – приймали молсидомін (М) у будь-яких комбінаціях, продовжено лікування без обов'язкового додавання ББ або ТМЗ 80 (306 пацієнтів). Порівняли ефективність, безпеку та прихильність до лікування в групах 1 і 2, групах 3 і 4, а також динаміку стану пацієнтів і терапії у групі 5 за тримісячний період спостереження. Дотримання пацієнтом режиму лікування оцінювали за опитувальником прихильності до терапії Гіре [9].

Статистичний аналіз даних здійснили за допомогою вбудованих засобів Microsoft Excel і пакету прикладних програм SPSS 13.0. Під час аналізу застосовано методи описової статистики (для кількісних змінних обчислено такі показники, як  $n$ , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум, а для категоріальних – частота та частка (%)). Нормальність розподілу даних перевірили за допомогою критерію Шапіро–Вілکا при рівні значущості 0,01. Для порівняння підгруп за категоріальними змінними використано критерій  $\chi^2$ -квадрат Пірсона або точний критерій Фішера залежно від виконання передумов аналізу. Для порівняння підгруп за кількісними змінними виконано однофакторний дисперсійний аналіз (ДА) з наступним застосуванням критерію множинних порівнянь Тьюкі. Нормальність залишків ДА перевірили за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Якщо залишки не відповідали нормальному розподілу, виконували ДА на рангах. Усі тести двобічні, як статистично значущі оцінювали відмінності при  $p < 0,05$  [12].

## Результати

Залучені до дослідження пацієнти отримували всі групи препаратів для лікування дисліпідемій, АГ, цукро-

вого діабету, профілактики тромботичних ускладнень [8]. Разом із тим, були і симптомні хворі, тому і за сучасними рекомендаціями [1,2], і суто з лікувальною метою вони потребували перегляду антиангінальної терапії для досягнення ОМТ.

Хоча це є головним першим кроком наступного лікування СС, враховуючи індивідуальні клінічні особливості, частина пацієнтів потребувала також одночасних ранніх інвазивних методів діагностики та лікування, і багатьом хворим як головний захід потрібна була саме ОМТ. До цієї когорти належали 151 (10,5 %) пацієнт із I функціональним класом (ФК) СС, 857 пацієнтів із II ФК (60 %), які потребували ОМТ як першого етапу втручання, і тільки на другому етапі – візуалізації чи тредміл-тесту, залежно від результатів реваскуляризації. Для хворих із III ФК СС (29,5 %), крім ОМТ, лікар одночасно давав рекомендації щодо паралельної подальшої діагностики характеру уражень коронарних артерій. Враховуючи раніше перенесений ІМ, після перегляду антиангінальної терапії частина хворих із СС II ФК (51,8 %) також потребувала інвазивної діагностики уражень (інвазивна коронарна ангіографія) і можливої реваскуляризації, якщо ОМТ не досягнуто. Особливої уваги щодо направлення на інвазивну діагностику потребують хворі, які перенесли ІМ менше ніж 1 рік тому (107 пацієнтів – 20,5 %).

Незважаючи на чіткий сучасний підхід до інвазивної діагностики та реваскуляризації за потреби, вся популяція цього дослідження відповідала критеріям призначення комбінованої антиангінальної терапії, що включала ТМЗ 80 мг ОД, як варіант досягнення ОМТ.

Частина хворих, які вже перенесли реваскуляризацію, але залишалися симптомними, становила 32,5 % (474 пацієнт) – кожний третій хворий. Реваскуляризацію не виконано у 82,9 % жінок і 55,5 % чоловіків ( $p < 0,001$ ). Перенесений ІМ у жінок не змінював ситуацію з реваскуляризацією; 88,9 % чоловіків з перенесеним ІМ реваскуляризовані, у всіх групах значно переважало ЧКВ.

Виходячи із сучасних рівнів оцінки нормального та підвищеного рівня артеріального тиску (АТ), що визначені ЄТК (2024), 12,8 % хворих ( $n = 187$ ; група пацієнтів з АТ 120/80 мм рт. ст. і менше) потребували тільки оптимізації терапії антигіпертензивним препаратом негемодинамічної дії. Тобто в інших випадках доцільним залишався перегляд дозування і частіше використання антигіпертензивних та антигіпертензивних препаратів, наприклад, комбінації ББ чи АК + модулятор ренін-ангіотензинової системи. Якщо врахувати дані щодо частоти серцевих скорочень (ЧСС), не потребували корекції дози ББ майже 10,0 % цих пацієнтів (ЧСС 51–60/хв); імовірно, не потребували (61–70/хв) ще 29,1 %; безумовно потребували додавання та корекції дози 60,0 % хворих (ЧСС >70–80/хв). Якщо навіть *a priori* видалити з останньої групи хворих із нормальним, низьким тиском і можливою високою ЧСС як компенсаторною реакцією (або прийманням дигідропіридинних АК), то 47,8 % пацієнтів безумовно потребували саме перегляду терапії з додаванням антигіпертензивного препарату негемодинамічної дії, ТМЗ 80 мг ОД як препарату вибору у межах цього дослідження.

Додатковими об'єктивними факторами на користь цього підходу є непрямі докази характеру тригерів нападів СС у хворих. Так, крім класичного тригеру нападу – фізичного навантаження (95,8 % випадків), дуже часто визначали емоційний стрес (65,0 %) та ранкові години після сну без навантаження (18,7 %). Імовірно, це свідчить про вплив комплексних механізмів ішемії, крім класичної гемодинамічної епікардіальної обструкції, майже в усіх хворих (83,75 %). Про поширеність кількох тригерів не можна зробити висновок тільки через можливість гіпердіагностики, оскільки наявність емоційного стресу (53,0 %, 61,1 % та 68,7 %;  $p < 0,003$ ) також була асоційована з тяжкістю СС. Ще більш показовим є розподіл щодо нападів у раннішні години (6,6 %, 16,1 %, 28,9 %;  $p < 0,001$ ) і відсутність класичних симптомів СС в 31,7 % випадків, наявність еквівалентів СС незалежно від ФК (70,2 %, 79,8 %, 85,2 %;  $p < 0,001$ ).

Прямим підтвердженням комплексних механізмів виникнення ішемії та стенокардії є дані застосування кількох методів вивчення інтракоронарної фізіології, зокрема визначення функціонального резерву коронарного кровотоку (всі – 1-А). За реальних умов на популяційному рівні це є ще одним фактором, що свідчить про доцільність додавання антиішемічного препарату іншої групи і можливість оцінювання результату лікування *ex juvantibus*, що і зроблено під час цього дослідження.

Аналіз складу антиангінальної терапії, яку отримували пацієнти, показав: 416 (28,5 %) хворих, залишаючись симптомними, приймали лише 1 антиангінальний препарат, переважно гемодинамічної дії (ББ – 21,25 %; АК – 3,22 %), тільки антиішемічні препарати без гемодинамічного впливу в монотерапії майже не використовували. Переважання гемодинамічно активних комбінацій зафіксовано і в групі з двох препаратів – 521 пацієнт (35,7 %; зокрема ББ + АК – 9,8 %, ББ + НТД – 5,41 %); комбінація з антиішемічним препаратом частіше представлена групою ББ + ТМЗ (130 пацієнтів; 8,9 %). Щодо останньої комбінації, наголосимо на недостатній дозі ББ, адже домінували початкові та низькі дози. Так, найчастіший ББ бісопролол пацієнти отримували в дозах 2,5–5,0 мг (30,79 %, 59,4 % відповідно), цільову дозу 10 мг призначали на рівні статистичної похибки (6,52 %); ТМЗ призначено тільки в старих лікарських формах, дозовий режим – 35 мг двічі на добу.

Оскільки до дослідження залучено достатню кількість хворих із тяжкою СС, до групи потрібної терапії і більше залучено 423 (28,99 %) пацієнтів зі збереженням тенденції до домінування гемодинамічно активних комбінацій (ББ + АК + НТД). Незрозумілою, але наочною є ситуація, коли з підвищенням ФК СС від I до III визначали однакову частоту монотерапії (23,8 %, 19,9 %, 23,1 %;  $p = 0,296$ ), що вірогідно не змінилася і для комбінації з двох препаратів ( $p = 0,116$ ) і навіть для полівалентної антиангінальної терапії – понад 2 препарати ( $p = 0,09$ ). Крім того, з підвищенням ФК СС за допомогою точного критерію Фішера з поправкою Бонфероні зафіксовано різноспрямовані зміни частоти окремих комбінацій препаратів, зокрема збільшення частоти використання НТД, комбінації АК + М і зменшення щодо івабрадину (I) (табл. 1).

**Таблиця 1.** Результати попарного порівняння груп із різними ФК СС для виявлення міжгрупових статистично значущих відмінностей характеру лікування

Препарат антиангінальної терапії та комбінація засобів	СС I & СС II	СС II & СС III	СС I & СС III
Нітрати тривалої дії	0,003*	0,038	<0,001*
Івабрадин	0,161	0,094	0,023
Антагоністи кальцію + молсидомін	0,371	0,084	0,070

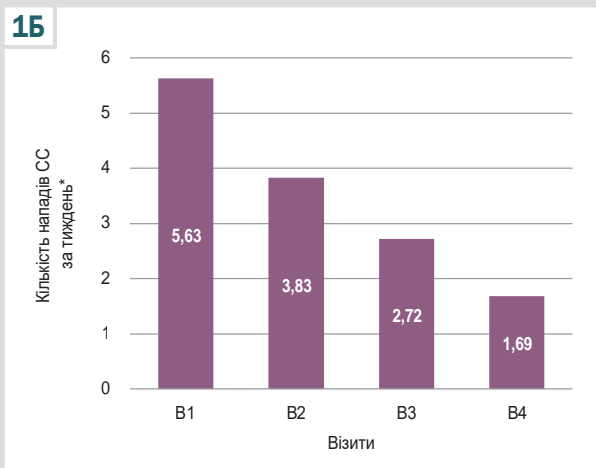
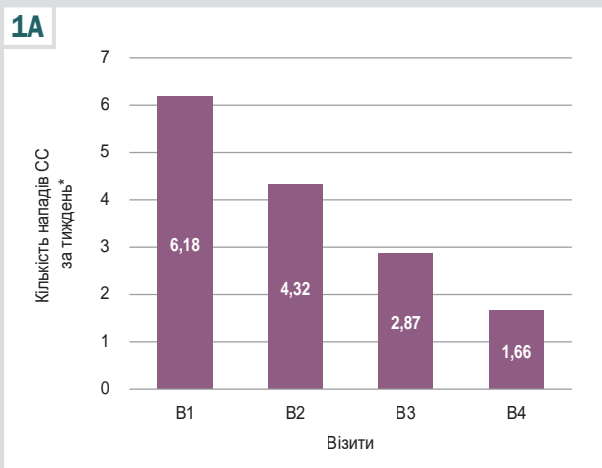
\*: відмінності між відповідними групами та за відповідним препаратом або комбінацією статистично значущі, з урахуванням ефекту множинних порівнянь ( $p_{\text{порівняння}} < 0,017$ ) при загальному рівні значущості 0,05.

Особливої уваги потребує часте застосування М, що стало поширенішим зі збільшенням тяжкості СС, навіть у монотерапії (20 пацієнтів), у двокомпонентній комбінації – в 7,54 % (110 пацієнтів), трикомпонентній (+/-3) – 29,0 % (48 пацієнтів). Проаналізувавши використання М залежно від тяжкості СС, встановили, що його приймали 37 (24,5 %) пацієнтів з I ФК, 179 (20,7 %) хворих із II ФК, 89 (20,0 %) обстежених із III ФК. Дійшли висновку, що це постійна тривала терапія, з частотою, що не залежить від тяжкості симптомів і можливих механізмів розвитку ішемії чи стенокардії. Подібним чином сформована і тривала антиангінальна терапія не сприяла досягненню позитивних результатів. Так, частота нападів СС на тиждень у хворих, незалежно від приймання класичних форм ТМЗ +/- – на монотерапії становила 6,35 (Ме 5) – 5,95 (Ме 4); 5,73 (Ме 4) – 5,87 (Ме 5) – на подвійній; 5,74 (4,0) – 6,0 (Ме 5) на трикомпонентній +/-.

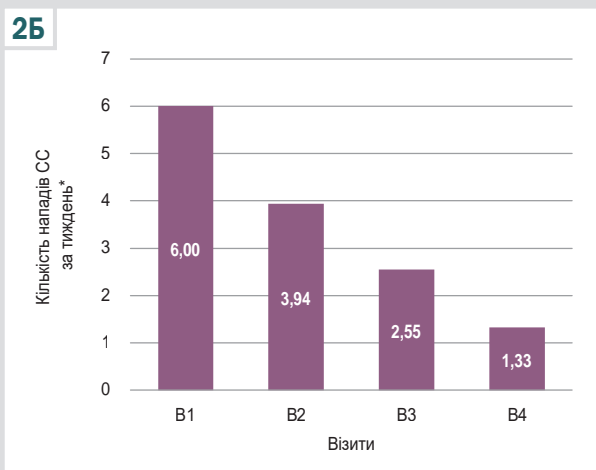
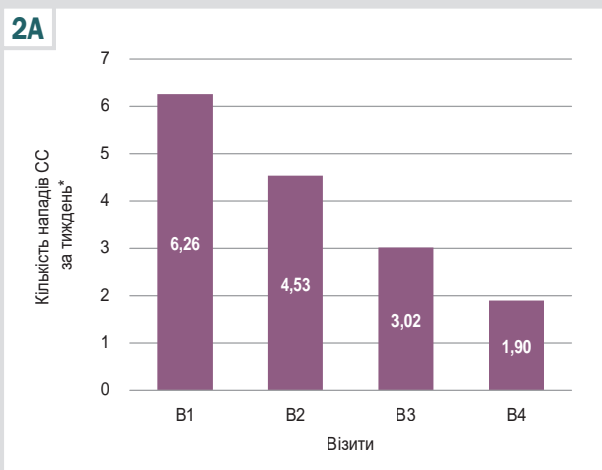
Групи 1–2 вірогідно не відрізнялися за статтю учасників; у групах 3–4 зафіксовано ( $p = 0,039$ ) переважання чоловіків у групі 3 (ББ+ / ТМЗ–), у групі 4 (ББ– / ТМЗ–) – жінок. За значеннями (Ме) віку, індексу маси тіла, обводу талії, за сімейним анамнезом серцево-судинних захворювань, курінням, тривалістю СС, тривалістю перебігу ІХС значущої різниці в групах порівняльного аналізу, а також між ними та групою 5 не було. У групі 3 більше хворих віком <55 років ( $p = 0,014$ ) і перенесеним ІМ, частотою будь-якої реваскуляризації (< 0,001) порівняно з групою 4; відсутність фізичної активності частіша у групі 2 порівняно з групою 1.

За станом гемодинаміки (АТ, ЧСС – значення Ме), а також відсотком наявності АГ і тахікардії групи аналізу зіставні. Важливою є також зіставність основних тригерів нападу стенокардії та її еквівалентів, відносною частотою підгруп із наявністю СС різних ФК і, головне, для вірогідності висновків щодо лікування. Так, групи аналізу, а також група 5 зіставні за середньою кількістю нападів СС і використання нітратів короткої дії за тиждень.

Не менш значущим для коректності оцінювання якості зміни лікування та прихильності хворого є вихідне порівняння суб'єктивних оцінок обмеження життя через напади СС. Встановлено також абсолютну зіставність груп для аналізу впливу змін терапії. Оцінювання прихильності до антиангінального лікування, яке отримували пацієнти, також не показало вірогідної різниці, але дало змогу виявити тенденцію до домінування низької прихильності до терапії в усіх групах (54,6 % та 56,4 % для груп 1 і 2 відповідно; 50,3 % і 57,3 % у групах 3 і 4 відповідно, 53,3 % у групі 5).



**Рис. 1.** Динаміка змін частоти нападів стабільної стенокардії за тиждень протягом спостереження у групі 1 – без ТМЗ в анамнезі, призначення ТМЗ 80 вперше, 956 пацієнтів (А) та групі 2 – ТМЗ 20 мг чи 35 мг в анамнезі, переведення на ТМЗ 80, 328 пацієнтів (Б). В1: вихідні дані; В2: через 2 тижні; В3: через 1 місяць; В4: через 3 місяці; \*: різниця показників статистично значуща порівняно з В1 ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 2.** Динаміка змін частоти нападів стабільної стенокардії за тиждень протягом спостереження у групі 3 – ББ у монотерапії в анамнезі, з призначенням надалі ТМЗ 80, 309 пацієнтів (А) та групі 4 – без ББ і ТМЗ в анамнезі, з одночасним призначенням ББ і ТМЗ 80, 211 пацієнтів (Б). В1: вихідні дані; В2: через 2 тижні; В3: через 1 місяць; В4: через 3 місяці; \*: різниця показників статистично значуща порівняно з В1 ( $p < 0,001$ ).

Аналіз інших компонентів базисної терапії, крім тих, що змінювалися за дизайном дослідження, також показав загальну зіставність у групах аналізу з такими винятками: частіша комбінація АК + ТМЗ визначена у групі 2 порівняно з групою 1, частіші сильніші гемодинамічні комбінації (ББ + АК, ББ + НТД і додавання М до схеми лікування) у групі 1. Групи 3 і 4 також дещо відрізнялися на вихідному етапі: встановлено частіше використання АК, НТД і М у групі 4, зокрема і монотерапії М, а також частіше призначення комбінації АК + М / НТД. Група 5 сформована тільки з хворих, які отримували М: у монотерапії – 6,2 % випадків, у комбінації з ББ – 30,1 %, у складі гемодинамічної комбінації з ББ + АК – 15,7 %. Щодо компонентів іншої, не тільки антиангінальної терапії, яку отримували хворі до зміни лікування, то зафіксовано вірогідно меншу частоту статинотерапії в групі 1 порівняно з групою 2 ( $p = 0,037$ ), значно меншу – у групі 4 порівняно групою 3 (77,7% і 49,3 %;  $p < 0,001$ ). У групі 5 зафіксовано високу частоту статинотерапії – 83,0 % випадків.

У результаті порівняльного аналізу зміни лікування груп 1 (ТМЗ – на ТМЗ 80) та 2 (ББ+ / ТМЗ– на ББ+ / ТМЗ 80) встановлено статистично вірогідні (високий рівень значущості,  $p < 0,001$ ) зміни частоти нападів СС за тиждень в обох групах, починаючи вже з другого візиту (рис. 1).

Встановлено, що частота нападів СС за тиждень у групі 1 знизилася в середньому в 3,72 раза, у групі 2 – в 3,33 раза (візити 1–4).

Зафіксовано також позитивну динаміку частоти нападів СС за тиждень у групах 3 (ББ+ / ТМЗ– на ББ+ / ТМЗ 80) та 4 (ББ– / ТМЗ– на ББ+ / ТМЗ+), так само швидко, починаючи з другого візиту (рис. 2). Зниження частоти нападів зіставне, у групі 3 становило в середньому 3,29 раза, у групі 4 – 4,5 раза (додано два препарати різних груп патогенетичної терапії).

Закономірно знизилася частота приймання нітратів: у групі 1 – в 4,96 раза, групі 2 – 4,62 раза, групі 3 – в 4,24 раза, а в групі 4 – аж у 6,93 раза внаслідок застосування нової комбінованої терапії (рис. 3, 4).

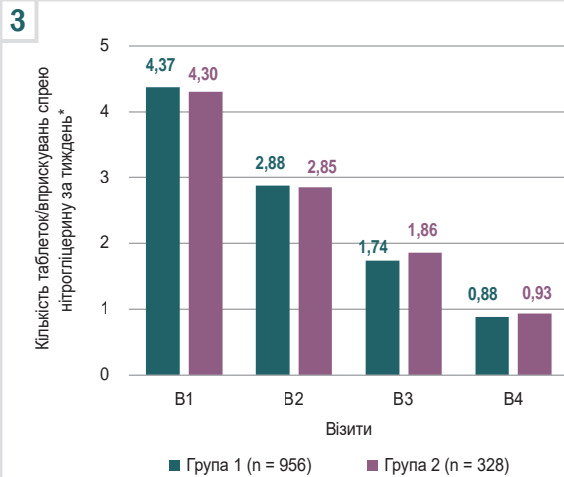


Рис. 3. Динаміка приймання нітратів короткої дії за тиждень протягом спостереження в групі 1 (без ТМЗ → ТМЗ 80) та групі 2 (інші ТМЗ → ТМЗ 80).

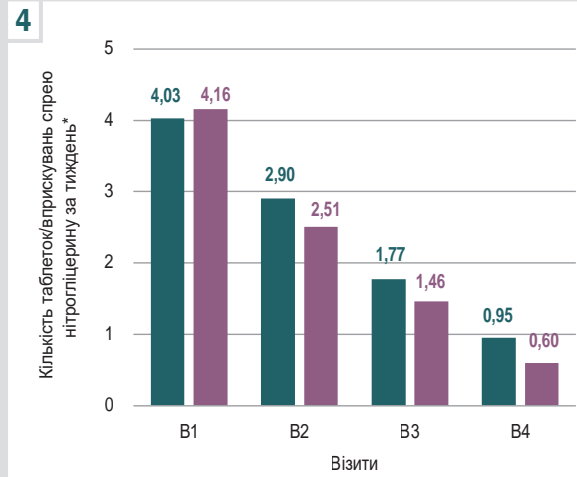


Рис. 4. Динаміка приймання нітратів короткої дії за тиждень протягом спостереження в групі 3 (ББ моно + ТМЗ 80) та групі 4 (ББ- / ТМЗ- → ББ + ТМЗ 80 одночасно).

В1: вихідні дані; В2: через 2 тижні; В3: через 1 місяць; В4: через 3 місяці; \*: різниця показників статистично значуща порівняно з В1 ( $p < 0,001$ ) для всіх груп.

Щодо групи 5 встановлено, що оптимізація спостереження та корекція доз інших препаратів сприяли позитивним змінам. Так, частота нападів СС зменшилася в 4,22 раза, а потреба в нітратах під час нападу – в 5,3 раза.

Отже, динаміка функціонального класу СС позитивна в усіх групах порівняльного аналізу (табл. 2).

Так, частота тяжкої стенокардії (III ФК) знизилася в групах 1 та 2, але вірогідні покращення зафіксовано тільки на третьому візиті ( $p = 0,003$ ) та зберігалися до кінця дослідження ( $p = 0,002$ ).

Для груп 3 і 4 встановлено: частота тяжкої СС на фоні попередньої терапії ББ і тільки додавання ТМЗ змінювалася повільніше, але все одно вірогідно. Для групи 4, пацієнтам якої додано патогенетичну комбінацію ББ + ТМЗ 80, за час спостереження частота тяжкої СС знизилася всемоєро ( $p = 0,003$ ), її майже не діагностували наприкінці дослідження. У групі 5 зміни ФК СС відбувалися повільніше, але також були позитивними. Безумовно, пацієнти визначали суттєве зниження обмежень у повсякденному житті. Найкращу динаміку показників зафіксовано у групі 4.

Підвищення ефективності лікування за об'єктивними критеріями очікувано сприяло значному поліпшенню прихильності до нього. Так, частота низької прихильності у групі 1 знизилася з 54,6 % на початку до 13,6 % наприкінці спостереження (візит 4). Показники у групі 2 становили 56,4% і 14,0 % відповідно, групи 3 – 50,3% і 12,3 %, групи 4 – 57,3 % і 16,8 % відповідно за етапами дослідження, а отже досягла прийнятних частот для подальшої співпраці. Зауважимо, що підвищилися показники високої прихильності до лікування (від групи 1 до 4 наприкінці спостереження) – до 48,0 %, 43,9 %, 46,6 % та 46,2 % відповідно.

Аналіз динаміки АТ та ЧСС показав позитивні зміни і цих параметрів (зниження частоти АГ та тахікардії), що можна також пояснити збільшенням загальної прихильності до лікування. Об'єктивні позитивні зміни

Таблиця 2. Динаміка ФК стабільної стенокардії у групах 1–5

Група дослідження	ФК	Візит 1	Візит 2	Візит 3	Візит 4
		%	%	%	%
1 (n = 956) – без ТМЗ → ТМЗ 80	I	10,1	16,7	31,4	43,9
	II	61,4	63,2	57,2	49,2
	III	28,4	20,2	11,4	6,9
2 (n = 328) – інші ТМЗ → ТМЗ 80	I	10,1	15,7	26,5	49,1
	II	61,4	59,2	54,8	45,1
	III	28,4	25,1	18,7	5,8
p-значення*		0,057	0,181	0,003	0,002
3 (n = 309) – ББ моно + ТМЗ 80	I	11,8	15,4	30,6	44,9
	II	56,2	58,4	54,1	47,3
	III	32,0	26,2	15,3	7,8
4 (n = 211) – ББ- / ТМЗ- → ББ + ТМЗ 80 одночасно	I	12,1	25,7	39,6	59,9
	II	66,2	61,4	52,8	36,9
	III	21,7	12,9	7,6	3,2
p-значення*		0,034	<0,001	0,014	0,003
5 (n = 306) – М у будь-якій комбінації → надалі лікування без обов'язкового додавання ББ або ТМЗ 80	I	12,1	18,8	32,8	51,4
	II	58,7	61,4	55,2	44,8
	III	29,2	19,8	12,1	3,8

\*: обчислене за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона при порівнянні груп на відповідному візиті.

стану хворих закономірно призвели до високої оцінки загальної задоволеності лікуванням (9,5–9,7 бала з 10) і оцінки лікування самими лікарями (оцінка «дуже задоволений» у групах 1–4 – від 66,2 % до 68,6 % випадків відповідно), тобто майже 2/3 від усіх пацієнтів.

Зміни іншої антиангінальної терапії, її характеру та дозового режиму, хоч і не були завданням цього дослідження, також потребували уваги. Очікувано, загальна корекція терапії найчастіше в групі 5 (+М, без цільової зміни терапії) – 90,2 % випадків, що сприяло позитивним результатам у цій групі.

Зміни лікування у всіх групах, крім призначень, передбачених протоколом дослідження, загалом позитивні. Так, у групах 1 і 2 зафіксовано збільшення частоти призначення та дози ББ і АК, зменшилася

частота НТД, протягом дослідження додавалися інші антиішемічні препарати (Р, Нік, І), але високою залишалася частота приймання М, вірогідно частіше – у групі 1 протягом усього спостереження.

У групі 3 встановлено переважне збільшення дози ББ, а у групі 4, де ББ призначено вперше, частота і дозовий режим зберігалися, з певним підвищенням дози на другому візиті.

Додаткове призначення АК і збільшення їхньої дози нечасті в обох парах порівняння (групи 1 і 2, групи 3 і 4). Зауважимо, що у групі з першим призначенням ББ + ТМЗ 80 прибрано НТД зі схеми лікування наприкінці спостереження в 44,0 % випадків, а додатково призначено лише у 3,2 %; крім того, скасували приймання М і не відновили у 28,4 % випадків. З-поміж суто антиангінальних препаратів у групі 3 частіше додавали І.

## Обговорення

Незважаючи на значну поширеність хронічної ІХС і велику кількість досліджень у цій галузі, питання щодо оптимізації антиангінальної терапії десятиліттями залишаються дискусійними, призводять до перегляду підходів і головних рекомендацій, не втрачаючи при цьому актуальності.

У перших дослідженнях показано, що патогенетична монотерапія може не поступатися комбінації гемодинамічно активних препаратів внаслідок зменшення негативного впливу на гемодинаміку при збереженні впливу на ішемію [13,14]. Надалі порівнювали суто антиішемічний вплив на кардіоміоцит за допомогою ТМЗ або ТМЗ (або Р, І) у комбінації з будь-яким гемодинамічно активним препаратом, із монотерапією / комбінацією двох гемодинамічних препаратів [15]. Ці дослідження сприяли розвитку концепції «діамантового» підходу до лікування СС та ішемії, що викладена у праці R. Ferrari et al. [16]. У межах цієї концепції як оптимальний підхід запропоновано комбінації гемодинамічно активного препарату (чи препаратів) та антиішемічного препарату (чи препаратів) залежно від тяжкості та особливостей патогенезу випадку. Цю концепцію затверджено двома посліпль європейськими рекомендаціями з лікування ІХС (2019, 2024 роки).

Вибір оптимальної комбінованої терапії першої або другої (в разі симптомності хворого, а також ревазуляризації в анамнезі) лінії, як слушно зазначено в останніх рекомендаціях ЄТК [2], залежить від особливостей індивідуальної клінічної картини, доказової бази щодо окремих препаратів, їхньої соціальної доступності та прихильності хворого. Як найчастіший підхід пропонують призначення ББ (можливо, АК) та препаратів антиішемічної дії з доказовою базою (НТД, ТМЗ, Р, Нік, іноді – І; додавання інших препаратів виключено).

Для дослідження такого підходу і визначення його ефективності в рутинній клінічній практиці в українській популяції здійснили дослідження GO-OD у симптомних хворих на СС із підтвердженим діагнозом ІХС, які перебували на амбулаторному лікуванні. Дизайн і головні результати дослідження викладені у попередніх статтях [8,10,11].

Аналіз антиангінальної терапії вже на початку дослідження опосередковано підтвердив, що інтенсифікація лікування тільки шляхом додавання гемодинамічно активних препаратів не призводить до клінічного покращення. Так, незалежно від приймання одного (28 %), двох (35 %) або трьох (37 %) антиангінальних препаратів гемодинамічної дії, частота нападів СС на тиждень (Ме) у всієї когорти становила 6,35, 5,70 та 5,70 відповідно.

Для визначення оптимального підходу для широкого загалу хворих та уточнення впливу заміни чи додання сучасного антиішемічного препарату, а саме ТМЗ 80 мг у поєднанні з різними компонентами гемодинамічно активної терапії, де в основу покладено ББ, здійснили тримісячне спостереження за хворими, які отримували лікування [8].

Додавання ТМЗ, який діє на рівні кардіоміоциту, до комплексної терапії пацієнтів із хронічною ІХС і стабільною стенокардією підвищує толерантність клітин міокарда до ішемії шляхом інгібування мітохондріальної 3-кетואцил-КоА-тіолази і, як наслідок, збільшує метаболізм глюкози. При цьому ТМЗ спрямовує піруват у мітохондрії, що призводить до меншого виділення протонів і молочної кислоти з ішемізованого міокарда та більшого анаеробного вироблення АТФ із цитозолу. Наслідками цих ефектів є зменшення вільного окиснення жирних кислот і збільшення утилізації глюкози ішемізованим міокардом [17].

Однчасне приймання ББ, які в умовах ішемії знижують вивільнення жирних кислот, посилює дію ТМЗ щодо окиснення глюкози як більш доступного енергетичного субстрату, наближуючи до метаболічної «ситості» міокарда навіть за умов ішемії, оскільки виникає потенціювання позитивної метаболічної дії ББ і зменшення негативної, як-от можливої гіпоглікемії: в умовах меншого вивільнення жирних кислот визначають покращення споживання глюкози внаслідок приймання ТМЗ.

Лікування ТМЗ протягом 3 місяців підвищує рівень високоенергетичних фосфатів у міокарді на 33 % [18], сприяючи стійкому антиангінальному ефекту у пацієнтів із хронічною ішемією і при монотерапії, й у складі комбінованого лікування з ББ або АК [19,20,21]. Втім, це потенціювання ефектів ББ не було постійним, оскільки спочатку форми короткої дії (ТМЗ 20 мг), а потім пролонговані форми ТМЗ (ТМЗ MR 35 мг) не повністю забезпечували метаболічний синергізм з постійною дією сучасної терапії ББ протягом доби. Це змінилось з появою дуже пролонгованої високодозової форми – ТМЗ 80 мг ОД. Тому тестування цієї комбінації в умовах рутинної клінічної практики має важливе значення для досягнення ОМТ як першого важливого кроку удосконалення терапії в усіх симптомних хворих на ІХС і СС.

Велика вибірка дослідження (1529 пацієнтів), залученість хворих і лікарів з усіх регіонів України, діагностовані всі основні функціональні класи СС, достатня частота попередньої ревазуляризації, збалансованість груп за статтю учасників, попередній аналіз частоти та ефективності всіх видів терапії, а не тільки антиангінальної [8,10,11], наявність основних коморбідностей робить дослідження актуальним і практично значущим.

Серед проблем лікування СС завжди достатньо гостро стоїть питання щодо недостатньої частоти реваскуляризації для усунення симптомів, і крім того симптоми часто залишаються у хворих, котрі її перенесли. У цьому дослідженні реваскуляризацію міокарда (найчастіше – ЧКВ) виконано майже кожному третьому пацієнтові, і всі вони, за правилами дослідження, – симптомні. З переліку причин розвитку СС не можна виключити неповну реваскуляризацію, розвиток нових уражень, а також те, що пацієнтам не було призначено індивідуалізовану ОМТ. У межах цього дослідження 88,9 % чоловіків, які перенесли ІМ, реваскуляризовані, у всіх групах значно переважало ЧКВ. Наявність перенесеного ІМ у жінок не змінювала факту вірогідно рідшого виконання реваскуляризації. Відомо, що у когорті жінок, які перенесли ІМ, можлива також більша частота мікрovasкулярної, вазоспастичної СС та MINOCA як форми гострого ІМ [1,2]; це могло об'єктивно знизити частоту реваскуляризації, залишивши напади СС.

Аналіз базисної терапії та клінічних особливостей пацієнтів, котрі залучені до дослідження, дав змогу встановити у групах 1 (ТМЗ– / ТМЗ 80) і 2 (ТМЗ / ТМЗ 80) факт вірогідно нижчої фізичної активності та більшої частоти комбінації АК + ТМЗ у групі 2. У групі 1 (без ТМЗ) частіше призначали сильні гемодинамічні комбінації (ББ + АК; ББ + НТД з додаванням М), але статини постійно отримувала менша кількість пацієнтів. У цій групі частіше на початку в терапії хворі отримували М, призначення якого не було скасовано до кінця спостереження. Зниження кількості нападів СС за тиждень і приймання нітратів короткої дії в обох групах вірогідно нижче у процесі лікування (візити 1–4): у групі 1 – у 3,72 раза, у групі 2 – у 3,33 раза; приймання нітратів – рідше у 4,96 і 4,62 раза відповідно; різниця за змінами частоти і дозового режиму антиангінальних препаратів у групах не значуща. Отже, істотні зміни клінічного стану пацієнтів із групи 2, можливо, відбулися завдяки призначенню форми з тривалою дією – ТМЗ 80, оскільки (незалежно від попереднього приймання форм короткої дії) на початку лікування стан хворих був вірогідно гіршим.

Пацієнти групи 3 (ББ+ / ТМЗ–) молодші порівняно з групою 4 (ББ– / ТМЗ–), частіше – чоловіки, яким виконано реваскуляризацію, у котрих збільшилася частота призначення та доза ББ та І у процесі спостереження. У групі 4 більше жінок, частіше призначали комбінації АК + НТД або М, а також монотерапію М, значно рідше – статини. Протягом спостереження в цій групі зафіксовано певне підвищення дози ББ після початкового призначення, з одночасним скасуванням приймання НТД у 44 % випадків та виключенням М зі схеми лікування.

Клінічні результати у групі одночасного призначення ББ + ТМЗ 80 найкращі: зафіксовано зниження частоти нападів СС в 4,5 раза (візити 1–4), споживання нітратів рекордно знизилася майже всемеро (6,93 раза), частота тяжкої СС III ФК знизилася в 7 разів, такі випадки майже не визначали. У цій групі також встановлено максимальне зменшення обмеженості повсякденної життєдіяльності. Група 3 (із заміною звичайного ТМЗ на ТМЗ 80) також мала позитивну

динаміку, але менш виразну: частота нападів СС знизилася у 3,29 раза, споживання нітратів – в 4,24 раза.

Отже, констатуємо, що патогенетична передумова потенціювання позитивного ефекту одночасного приймання ББ і ТМЗ 80 дійсно реалізується в клінічній практиці і залежить від лікарської форми препарату. Очікувано, що в групі 5 із передбаченим дизайном дослідження призначенням М на вихідному етапі, незважаючи на максимальну частоту приймання статинів, корекція антиангінальної терапії зі збільшенням доз препаратів зафіксована майже в усіх хворих (90,2 %), а зниження частоти нападів СС і споживання нітратів, хоча теж було суттєвим (4,2 і 5,3 раза), відбувалося значно повільніше (на третьому і четвертому візитах, на відміну від груп 1–4 із покращенням вже на другому візиті).

Щодо настільки широкого й абсолютно необґрунтованого жодними рекомендаціями (ані закордонними, ані українськими) з лікування хронічної ІХС і СС призначення молсидоміну, треба посылатися на інструкцію до препарату [22]. Згідно з нею, його призначення для профілактики нападів СС обмежене непереносністю НТД. Нині є кілька доказових препаратів, зокрема і для таких випадків, – ТМЗ 80, Р, І, Нік. За результатами цього дослідження, той факт, що М не рекомендований для базисної терапії СС, є обґрунтованим і водночас характеризує лікувальну інерцію у зміні терапевтичних підходів, якої слід уникати.

Зіставлення результатів нашого дослідження з аналогічним ONECAPS [23], де хворих на СС різних функціональних класів переводили з низьких форм ТМЗ на ТМЗ 80 мг, показало: така зміна терапії за тримісячний період спостереження сприяла зменшенню частоти нападів СС утричі, і ці дані відповідають результатам, що зафіксовані у нашому дослідженні у групі 2 (зменшення в 3,33 раза, навіть з уточненням щодо тривалості діагнозу ІХС, а саме порівняння підгруп із тривалістю захворювання 5–10 років, що домінувала у нашому дослідженні).

## Висновки

1. Популяція хворих із діагнозом хронічної ІХС і СС різних функціональних класів в Україні залишається симптомною, незважаючи на доволі високу частоту попередньої реваскуляризації та використання монотерапії або комбінацій двох або трьох антиангінальних препаратів гемодинамічної дії, що потребує перегляду антиангінальної терапії для досягнення ОМТ.

2. Особливістю антиангінальної терапії в рутинній практиці в Україні є невиправдано часте і безпідставне використання молсидоміну і в монотерапії, і в схемах комбінованої терапії, що не сприяє підвищенню ефективності.

3. Додавання ТМЗ 80 мг до схеми лікування, що передбачала будь-яку попередню комбінацію антиангінальних препаратів, або перехід з приймання інших форм ТМЗ на форму ТМЗ 80 мг сприяло статистично вірогідному покращенню клінічного стану хворих (зменшення частоти нападів СС, приймання нітратів короткої дії на тиждень та обмеження життєдіяльності). Максимальний позитивний ефект від додавання

ТМЗ 80 мг до схеми лікування зафіксовано в групі з одночасним початком терапії ББ, якщо таку комбінацію раніше не застосовували, попри приймання попередньої будь-якої комбінації гемодинамічно активних антиангінальних препаратів.

#### Обмеження дослідження

Дослідження відкрите, не-плацебо контрольоване без суворих обмежень щодо зміни іншої антиангінальної терапії та режиму дозування препаратів, які вивчали (дозовий режим ББ у групах порівняльного аналізу).

#### Етичне схвалення

Отримано позитивний висновок № 1-21 Етичної комісії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України» про можливість проведення епідеміологічного дослідження, згідно з протоколом від 16.02.2021 року № ІС4-06795-067-UKR.

#### Фінансування

Дослідження здійснили за підтримки ТОВ «Серв'є Україна».

#### Подяки

Колектив авторів щиро вдячний усім учасникам дослідження. *Київ:* Огороднійчук А. С., Підобід М. Д., Комінко О. В., Кітарева В. І., Пророченко І. В., Овсянник І. В., Яновська К. О., Чевжик К. О., Яценко А. М., Рудь В. М., Перевертнюк Н. М., Самбір О. В., Лукашенко І. О., Тігій Т. А., Волкова Н. І., Вітренко С. Г., Скуратович О. А., Барчіна І. В., Трубіна С. Ю., Ціва Т. А., Шаніна С. І., Чернописька З. Б., Носова Н. М., Юрченко Н. Е.; *Бровари:* Юрченко Л. В.; *Біла Церква:* Яремчук М. Л.; *Вінниця:* Токарчук Ю. В., Присяжнюк А. В., Душкевич М. Т., Вознюк А. Ю., Осипенко І. П., Малачевська А. І.; *Бердичів:* Лозінський С. Ф.; *Житомир:* Гуз Н. Л., Німець О. В.; *Умань:* Ольховецький В. М.; *Черкаси:* Кулик А. В., Зінченко О. М.; *Рокитне:* Мітицька І. С.; *Буча:* Лук'янчук Т. В.; *Ірпінь:* Антонівська Н. В.; *Чернівці:* Грищенко Л. В., Онищук О. І.; *Дніпро:* Титаренко В. О., Биковська Л. Ю., Златкіна О. О., Жилок Н. Ю., Бабієнко О. А., Мірошниченко Г. О., Українець О. П., Соколовська В. М., Коцаба Н. В., Крамаренко В. В., Ткаленко О. М., Пономарьова О. В., Фролікова В. М., Петулько О. М.; *Кривий Ріг:* Магденко Н. М., Рудік Л. С., Курбет Н. В., Мальцев С. В.; *Запоріжжя:* Шльонський Б. А., Милославська Ю. О., Величко К. В., Давиденко В. В., Комарова-Лазько О. В., Малихіна І. Ю., Скрипник Л. В., Надєїна Н. В., Пумпинець Л. Г., Назарова І. Л., Войтюк Ю. О., Гура Ю. В., Біла Г. В.; *Полтава:* Андрєєва Л. М., Роєнко О. М., Дацун І. Г.; *Миргород:* Василенко Л. О.; *Горішні Плавні:* Лантратова О. Г.; *Гадяч:* Кулик Н. М.; *Кременчук:* Стебельська М. М.; *Харків:* Бережна Т. П., Батанова І. В., Масандіка Н. А., Мухортов С. М., Молотягіна С. П., Гриненко К. В., Скобелева О. О., Старіченко В. О., Корчагіна Д. А., Веселова Г. С., Аветісянц І. В., Макаренко Л. Я., Залізничак О. В., Литвиненко О. А., Білоус Н. М., Бондаренко Т. І., Мірошник Т. Д., Магдаліц Т. І., Шевченко Т. І., Іваненко О. М.; *Суми:* Герасимець В. О., Губар А. О., Ярова О. Д.; *Херсон:* Кутювий В. І., Спіріна О. І., Карпенко Л. Д.; *Миколаїв:* Поліщук І. В., Бовкунова І. О.; *Одеса:* Лісова Н. Є., Риспасьєв У. Д., Кундельська О. В., Столярова Н. М., Стах О. М., Корнієнко Г. С., Пламеневська С. А., Снісаренко Т. Ю., Тетенко Н. М., Байдан І. С.; *Львів:* Халавка Г. І., Чушак С. С., Коростиль Л. В., Гарцула Н. Т., Власюк Ж. Г., Пірко І. А., Яніцька Г. З., Гуцул О. І.; *Хмельницький:* Бонар О. О., Козак І. М., Д'якова І. Г., Петрова І. М., Прилепа О. О., Яремська І. Л.; *Рівне:* Самусенко О. О., Підлісна В. С.; *Мостиська:* Фартух М. І.; *Лустомити:* Черемісіна І. А.; *Івано-Франківськ:* Панчук Л. М., Саюк М. В.; *Коломия:* Цимбалюк У. Б.; *Іршава:* Ізай Д. В.; *Виноградів:* Цуцуп Ю. Т.; *Тячів:* Шурдюк (Ганко) Н. О.; *Ужгород:* Цьока А. В.; *Червоноград:* Ярицька І. Ю.; *Жовква:* Шняк І. Ю.; *Калуш:* Андрусів М. В.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 08.12.2025

Після доопрацювання / Revised: 09.02.2026

Прийнято до друку / Accepted: 18.02.2026

#### Відомості про авторів:

Коваль О. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0776-0603

Пархоменко О. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАМН України.

ORCID ID: 0000-0002-3563-9627

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Тихонова С. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2, Одеський національний медичний університет, Україна

ORCID ID: 0000-0002-5501-785X


#### Information about the authors:

Koval O. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 3, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Parkhomenko O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Scientific Center "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine" of NAMS of Ukraine, Kyiv; Corresponding Member of NAMS of Ukraine.

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Tykhonova S. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Odesa National Medical University, Ukraine.

 Олена Коваль (Olena Koval)  
olenakovaldsmu@gmail.com

#### References

- Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(9):833-955. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.003
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3415-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025;46(16):1565. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf079
- Bravo PE, Cappola TP. Mental stress-induced myocardial ischemia: When the mind controls the fate of the heart. *JAMA.* 2021;326(18):1803-4. doi: 10.1001/jama.2021.18766
- Vaccarino V, Almuwaqqat Z, Kim JH, Hammad M, Shah AJ, Ko YA, et al. Association of Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia With Cardiovascular Events in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA.* 2021;326(18):1818-28. doi: 10.1001/jama.2021.17649
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391:31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9
- Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AA. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2005;95(3):311-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.09.025
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26(23):2529-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehi586
- Parkhomenko OM, Tykhonova SA, Koval OA, Kolesnyk MY. [Characteristics of patients with CAD and stable angina in Ukraine, assess-

- ment of treatment approaches according to the multicenter GO-OD study]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(2):7-20. Ukrainian. doi: [10.31928/2664-4479-2024.2.720](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.2.720)
9. Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G, et al. Evaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées [Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2001;94(8):839-42. French.
  10. Tykhonova SA, Parkhomenko OM, Koval OA, Kolesnyk MY. [Features of angina pectoris and management of patients with stable ischemic heart disease depending on gender, age and concomitant clinical conditions in the real outpatient practice of cardiologists in Ukraine]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(4):35-52. Ukrainian. doi: [10.31928/2664-4479-2024.4.3552](https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.4.3552)
  11. Parkhomenko OM, Kolesnyk MY, Koval OA, Tykhonova SA. [Clinical characteristics and management of post-myocardial infarction patients with stable angina in the outpatient practice of Ukrainian cardiologists (GO-OD study)]. *Zaporozhye Medical Journal*. 2025;27(1):5-12. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2025.1.316149](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.1.316149)
  12. Conover WJ, Iman RL. Rank transformations as a bridge between parametric and nonparametric statistics. *Am Stat*. 1981;35(3):124-9. doi: [10.2307/2683975](https://doi.org/10.2307/2683975)
  13. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet*. 1991;338(8774):1036-9. doi: [10.1016/0140-6736\(91\)91900-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91900-f)
  14. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17(1):96-103. doi: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014699](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014699)
  15. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, Athanasiades D, Toutouzas P. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Investig*. 1997;13(1):8-14. doi: [10.2165/00044011-199713010-00002](https://doi.org/10.2165/00044011-199713010-00002)
  16. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):120-32. doi: [10.1038/nrcardio.2017.131](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131)
  17. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*. 2000;86(5):580-8. doi: [10.1161/01.res.86.5.580](https://doi.org/10.1161/01.res.86.5.580)
  18. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, Esposito A, Palloschi A, Latuada G, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(8):942-8. doi: [10.1093/eurheartj/ehi816](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi816)
  19. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs*. 1999;58(1):143-57. doi: [10.2165/00003495-199958010-00016](https://doi.org/10.2165/00003495-199958010-00016)
  20. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(3):279-88. doi: [10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x)
  21. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780-5. doi: [10.1016/j.ijcard.2014.10.149](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149)
  22. State register of medicinal products. Molsydomin [Molsidomine]. [cited 2025 Dec 2]. Ukrainian. Available from: <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%EC%EE%EB%F1%E8%E4%EE%EC%B3%ED>
  23. Tomcsányi J, Szakács L. [Effectiveness of trimetazidine prolong in stable coronary artery disease. Multicenter, prospective, observational study, ONECAPS study]. *Orv Hetil*. 2018;159(38):1549-55. Hungarian. doi: [10.1556/650.2018.31251](https://doi.org/10.1556/650.2018.31251)