

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ВОЛИНСЬКИЙ ДЕНИС АНДРІЙОВИЧ**

УДК: 616-071+616-092+616.132.2+616.12-005.4+616.12-008.331.1

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА**  
**СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО**  
**ІНФАРКТУ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ**  
**ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Волинський Д.А. \_\_\_\_\_

Науковий керівник: Вакалюк Ігор Петрович, доктор медичних наук, професор

## АНОТАЦІЯ

*Волинський Д.А.* Особливості клінічного перебігу та лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця після перенесеного інфаркту міокарда із супутньою артеріальною гіпертензією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеню доктора філософії у галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. – ІваноФранківський національний медичний університет МОЗ України, Івано-Франківськ, 2023.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій ради Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, Івано-Франківськ, 2023.

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим керованим фактором серцево-судинної захворюваності та смертності в більшості країн світу. У суспільстві спостерігається значна поширеність АГ – до 30–45% серед дорослого населення. Кожен третій українець страждає від даного захворювання. Наявність у хворого АГ часто стає причиною подальшого розвитку стабільної ішемічної хвороби серця (СІХС) через тісний патогенетичний зв'язок обох патологій. Наслідком подібного поєднання є розвиток таких серйозних серцево-судинних подій, як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, хронічна хвороба нирок. АГ та СІХС – захворювання, які суттєво скорочують загальну тривалість життя і підвищують ризики розвитку ранньої інвалідизації пацієнтів. Незважаючи на поширеність обох нозологій, спеціальних уніфікованих рекомендацій щодо обстеження і лікування хворих поки що не існує. Даний факт доповнюється пошуком нових пояснень щодо взаємозв'язків патогенезу обох патологій. На сьогодні все більшої наукової оцінки зазнає теорія оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, як одного із ключових елементів у дестабілізації нормальної роботи кровоносних судин з подальшим зростанням системного артеріального тиску і розвитком порушень кровопостачання міокарда.

Виходячи з вище вказаного, керуючись проведеним літературним науковим пошуком, слід вказати, що моніторинг та ведення пацієнтів із СІХС та супутньою АГ у сучасних умовах вимагає розробки нових підходів до

оптимізації діагностичної програми, індивідуалізації лікувальної тактики та розробки методик ефективної профілактики ускладнень такої комбінації захворювань, що і є чітким обґрунтуванням актуальності вибраного напрямку.

**Мета і завдання дослідження.** Підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ шляхом вивчення клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного профілю, плазматичного рівня МА і ST2 та якості життя і розробка, на цій основі, схеми медикаментозного лікування таких хворих із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.

**Результати.** Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. За результатами дослідження встановлено, що СІХС на фоні супутньої АГ характеризується обтяженим перебігом. Це проявляється погіршенням клінічного стану, зниженням толерантності до фізичного навантаження, погіршенням його індивідуального сприйняття, вищим функціональним класом серцевої недостатності, проявами гіпертрофії лівого шлуночка, зниженням біоелектричної активності серця, частішою появою порушень ритму та провідності.

В осіб із СІХС та супутньою АГ структурно-функціональні зміни серця характеризуються збільшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка на 4,8% і маси міокарда лівого шлуночка на 9,8%.

Констатовано, що в осіб із СІХС та супутньою АГ суб'єктивний показник якості життя є нижчим у порівнянні із пацієнтами без гіпертонічної хвороби згідно шкали MacNew на 8%, SAQ – на 25%, а SF36 – на 9%.

Зафіксовано, що рівень зростання толерантності до фізичного навантаження, а також показники ремоделювання лівого шлуночка у хворих на СІХС залежить не лише від наявності супутньої артеріальної гіпертензії, але і від концентрації ST2 в сироватці крові. При наявності артеріальної гіпертензії у хворих із СІХС має місце збільшення в сироватці крові малонового діальдегіду та ST2 ( $p < 0,05$ ). У даного контингенту хворих існує слабкий прямий кореляційний зв'язок між концентрацією МА і рівнем ЛПНГ у плазмі ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ). Має місце слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 і ІММЛШ ( $r = 0,10$ ;  $p < 0,05$ ).

Доведено, що застосування комбінації фолієвої кислоти та мельдонію на фоні стандартного лікування у хворих із СІХС та супутньою АГ супроводжується позитивним клінічним ефектом, протиішемною та цитопротекторною дією. Використання даних препаратів стимулює зворотне ремоделювання міокарда лівого шлуночка, покращує клінічний стан пацієнтів, знижує функціональний клас серцевої недостатності, що проявляється в збільшенні спроможності пацієнта подолати відстань протягом 6 хвилин на 29,9% та поліпшенні індивідуального сприйняття навантаження на 48,1%. Поєднане застосування на фоні стандартної терапії протягом 6 місяців фолієвої кислоти та мельдонію знижувало ризик розвитку повторного гострого коронарного синдрому ( $BP=0,27$ ;  $[DI=0,02-2,65]$ ).

Комбіноване застосування фолієвої кислоти та мельдонію дозволяє підвищити ефективність лікування хворих із СІХС не залежно від наявності супутньою АГ, що проявляється зменшенням клінічних ознак, формуванням у таких хворих нижчого функціонального класу, зменшенням випадків повторних гострих коронарних синдромів, покращенням суб'єктивного показника якості життя.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Доповнено дані щодо особливостей клініко-функціональних характеристик серцево-судинної системи у хворих на СІХС за наявності супутньої АГ.

Констатовано, що таким хворим властиво збільшення, частоти ангінальних нападів, зниження толерантності до фізичних навантажень та збільшення частоти виникнення порушень ритму та провідності. За наявності супутньої АГ має місце вищий функціональний клас стабільної ІХС.

Доведено, що підвищення рівнів МА і ST2 є предикторами несприятливого перебігу СІХС на фоні АГ та змін функціональних характеристик ЛШ серця. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями МА і ЗХ, а також між МА і ЛПНГ у пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ. Констатовано прямий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 і ІММЛШ.

Відмічено залежність між показниками якості життя хворих та наявністю супутньої АГ. У хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ найбільш значимими

змінами у якості життя були зниження фізичного функціонування, зростання кількості приступів стенокардії та зниження загального стану здоров'я.

Доведена можливість покращення клінічного перебігу, функціональних характеристик серцево-судинної системи, показників ліпідного спектру крові та маркеру ремоделювання ЛШ серця sST2 шляхом застосування у лікуванні фолієвої кислоти та мельдонію. Встановлено нові фармакодинамічні ефекти мельдонію і фолієвої кислоти у хворих на стабільну ІХС в залежності від наявності АГ.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Розроблено комплексний підхід до оцінки перебігу стабільної ІХС на фоні супутньої АГ. Запропоновано новий підхід до визначення контингенту хворих із високим ризиком несприятливого перебігу поєднаної патології шляхом оцінки клініко-функціональних змін серцево-судинної системи, рівнів ST2 та МА у сироватці крові таких хворих.

На основі встановлення нових фармакологічних ефектів фолієвої кислоти та мельдонію було розроблено схему їхнього диференційованого застосування у хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ.

**Ключові слова:** стабільна ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, якість життя, перенесений інфаркт міокарда, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, мельдоній, фолієва кислота, оксид азоту, SF-36, кореляційні взаємозв'язки, ризику.

### **ANNOTATION**

*Volynskyi D.A.* Peculiarities of the clinical course and treatment of patients with stable coronary heart disease after a myocardial infarction with accompanying arterial hypertension. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 - Health Care, specialty 222 – Medicine. – Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2023.

The dissertation defense will be held at Specialized Academic Council of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2023.

**Rationale for choosing the research topic.** Arterial hypertension (AH) is the most common manageable cause of cardiovascular morbidity and mortality in the world. There is a significant increase in hypertension in society - up to 30–45% of the average adult population. Every third Ukrainian has this disease. The presence of hypertension in a patient often becomes the reason for the further development of stable coronary heart disease (CHD) due to the close connection of both pathologies. The consequence of such a connection is the development of such serious cardiovascular events as myocardial infarction (MI), stroke, chronic kidney disease. Hypertension and stable CHD are diseases that significantly shorten the overall life expectancy and increase the risk of early disabling disease. Despite the prevalence of both nosologies, special unified recommendations for examination and treatment of patients do not yet exist. This fact is supplemented by the search for new explanations regarding the interrelationships of the pathogenesis of both pathologies. Today, the theory of oxidative stress and endothelial dysfunction, as one of the key elements in the destabilization of the normal operation of blood vessels with the subsequent increase in systemic blood pressure and the development of myocardial blood supply disorders, is receiving increasing scientific evaluation.

Based on the above, guided by the conducted scientific literature search, it should be indicated that monitoring and conducting work with stable CHD and concomitant hypertension in modern conditions requires the development of new approaches to the optimization of diagnostic programs, individualization of treatment tactics, and the development of methods of effective prevention of a complex of such diseases as is a clear justification of the relevance of the chosen direction.

**The purpose and tasks of the research.** To increase the effectiveness of the treatment of patients with stable coronary artery disease with concomitant hypertension by studying the clinical course, structural and functional changes of the heart, lipid profile indicators, plasma levels of MA and ST2, and quality of life, and developing,

on this basis, a scheme for drug treatment of such patients with the use of folic acid and meldonium.

**The results.** The dissertation is an independent scientific work. According to the results of the study, it was established that stable CHD against the background of concomitant hypertension is characterized by a complicated course. This is manifested by a worsening of the clinical condition, a decrease in tolerance to physical exertion, a deterioration in its individual perception, a higher functional class of heart failure, manifestations of left ventricular hypertrophy, a decrease in the bioelectric activity of the heart, and more frequent occurrence of rhythm and conduction disorders.

In persons with stable CHD and concomitant hypertension, the structural and functional changes of the heart are characterized by an increase in the left ventricle mass index (LVMI) by 4,8% more and the left ventricle mass (LVM) by 9,8%.

It was established that the subjective indicator of quality of life is lower in patients with stable CHD and concomitant hypertension compared to patients without hypertension according to the MacNew scale by 8%, SAQ by 25%, and SF36 by 9%.

It was recorded that the level of increase in tolerance to physical exertion, as well as indicators of remodeling of the left ventricle in patients with stable CHD depends not only on the presence of concomitant arterial hypertension, but also on the concentration of ST2 in blood serum. In the presence of arterial hypertension, there is an increase in blood serum of malondialdehyde and ST2 in patients with stable CHD ( $p < 0,05$ ). In this contingent of patients, there is a weak direct correlation between the concentration of malondialdehyde (MA) and the level of low-density lipoprotein (LDL) in plasma ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ). There is a weak direct correlation between the level of ST2 and LVMI ( $r = 0,10$ ;  $p < 0,05$ ).

It has been proven that the use of a combination of folic acid and meldonium against the background of standard treatment in patients with stable CHD and concomitant hypertension is accompanied by a positive clinical effect, anti-ischemic and cytoprotective effect. The use of these drugs stimulates reverse remodeling of the myocardium of the left ventricle, improves the clinical condition of patients, increases the functional class of heart failure, which is manifested in an increase in the patient's ability to cover the distance within 6 minutes by 29,9% and an improvement in

individual perception of the load by 48,1%. The combined use of folic acid and meldonium against the background of standard therapy for 6 months reduced the risk of developing recurrent acute coronary syndrome (OR=0,27; [CI=0,02-2,65]).

The combined use of folic acid and meldonium allows to increase the effectiveness of treatment of patients with stable CHD, regardless of the presence of concomitant hypertension, which is manifested by a decrease in clinical signs, the formation of a lower functional class in such patients, a decrease in the incidence of repeated acute coronary syndromes, and an improvement in the subjective quality of life indicator.

**Scientific novelty of the obtained results.** Added data on the peculiarities of the clinical and functional characteristics of the cardiovascular system in patients with stable CHD in the presence of concomitant hypertension.

It was established that such patients are characterized by an increase in the frequency of anginal attacks, a decrease in tolerance to physical exertion, and an increase in the frequency of rhythm and conduction disturbances. In the presence of concomitant hypertension, a higher functional class of stable coronary artery disease occurs.

It has been proven that the increase in the levels of MA and ST2 are predictors of the adverse course of CHD against the background of hypertension and changes in the functional characteristics of the LV of the heart. A direct correlation was established between the levels of MA and total cholesterol, as well as between MA and LDL in patients with stable coronary artery disease and concomitant hypertension. A direct correlation between the level of ST2 and LVMI was established.

The dependence between indicators of the quality of life of patients and the presence of concomitant hypertension was noted. In patients with stable CHD with concomitant hypertension, the most significant changes in the quality of life were a decrease in physical functioning, an increase in the number of angina attacks, and a decrease in the general state of health.

The possibility of improving the clinical course, functional characteristics of the cardiovascular system, indicators of the blood lipid spectrum and the LV remodeling marker sST2 by using folic acid and meldonium in treatment has been proven. New



pharmacodynamic effects of meldonium and folic acid in patients with stable coronary artery disease were established, depending on the presence of hypertension

**Practical value of research.** A comprehensive approach to the assessment of the course of stable CHD against the background of concomitant hypertension has been developed. A new approach to determining the contingent of patients with a high risk of an adverse course of the combined pathology is proposed by evaluating the clinical and functional changes of the cardiovascular system, the levels of ST2 and MA in the blood serum of such patients.

Based on the establishment of new pharmacological effects of folic acid and meldonium, a scheme for their differentiated use in patients with stable coronary artery disease with concomitant hypertension was developed.

**Key words:** stable coronary heart disease, arterial hypertension, quality of life, suffered a myocardial infarction, oxidative stress, endothelial dysfunction, meldonium, folic acid, nitric oxide, SF-36, correlational relationships, risks.

## Список публікацій здобувача за темою дисертації

### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Volynskyi D, Vakaliuk I. Use of meldonium in the treatment of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension. *EUREKA: Health Sciences*. 2019; 6: 9-14. URL: <http://eu-jr.eu> DOI: 10.21303/2504-5679.2019.001018. (Дисертант провів підбір пацієнтів, провів із пацієнтами проби з дозованим фізичним навантаженням, провів статистичні обрахунки, підготував роботу до друку. Співавтор професор Вакалюк І. П. надав консультативну допомогу та здійснив редакційні правки).
2. Denys A. Volynskyi. Influence of Meldonium on the Quality of Life of Patients with Coronary Artery Disease and Concomitant Arterial Hypertension During the Recovery Treatment Period After Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Balneol*. 2021; LXIII (4(166)):289-94. DOI:10.36740/ABAL202104107.
3. Волинський Д. Перспективи застосування мельдонію та фолієвої кислоти для покращення стану пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. *Art Of Medicine Scientific and practical journal [інтернет]*. 2021; 5(4(20)):13-9. Available from: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/714>. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.13>.
4. Волинський Д. Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії. *Lviv Clinical Bulletin*. 2021; 3(35) - 4(36): 50-7. <https://doi.org/10.25040/lkv2021.03-04.050>.
5. Волинський ДА, Вакалюк ІП. Комбінований вплив мельдонію та фолієвої кислоти на якість життя пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця й супутньою артеріальною гіпертензією. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022; 3(4):5-12. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.5. (Дисертант провів підбір пацієнтів, провів із пацієнтами анкетування, статистичні обрахунки, підготував роботу до друку. Співавтор професор Вакалюк І. П. надав консультативну допомогу та здійснив редакційні правки).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Волинський ДА, Вакалюк ІП, Деніна РВ. Особливості відновного періоду хворих з інфарктом міокарда та супутньою артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції: «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку». (м. Харків 11-12 квітня 2019 року). *(Дисертант провів підбір пацієнтів, провів із пацієнтами проби з дозованим фізичним навантаженням, провів статистичні обрахунки, підготував роботу до друку. Співавтор професор Вакалюк І. П. надав консультативну допомогу та здійснив редакційні правки. Співавтор Деніна Р.В. надала допомогу щодо дизайну публікації та її структури).*

2. Волинський ДА. Особливості динаміки показників ліпідного спектру крові та даних ехокардіографії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією на фоні лікування мельдонієм. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі) (м. Київ, 26 березня 2021 року).

3. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення якості життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021 р.), том 28, додаток 1. с. 5-6.

4. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення ефективності антиангінальної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, заснована на доказах», 13-14 травня 2021р. с.7-8.

5. Волинський ДА. Зв'язок між змінами концентрації малонового діальдегіду та показниками ліпідного спектру крові у пацієнтів з стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 року, с.70). DOI:10.5281/zenodo.6814338.

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</b> .....	15	
<b>ВСТУП</b> .....	17	
<b>РОЗДІЛ 1</b>	<b>СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЧИНИ</b>	
	<b>ВИНИКНЕННЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ,</b>	
	<b>ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ТА ПЕРЕБІГ</b>	
	<b>СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА</b>	
	<b>ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ</b>	
	<b>(огляд літератури)</b> .....	24
	1.1. Стабільна ішемічна хвороба серця та артеріальна	
	гіпертензія в структурі серцево-судинної	
	патології .....	24
	1.2. Клініко-патогенетичні механізми перебігу	
	стабільної ішемічної хвороби серця із супутньою	
	артеріальною гіпертензією.....	30
	1.3. Сучасні підходи до діагностики стабільної	
	ішемічної хвороби серця та артеріальної	
	гіпертензії .....	33
	1.4. Застосування міокардіальних цитопротекторів	
	та фолієвої кислоти в якості метаболічної терапії	
	при лікуванні стабільної ішемічної хвороби	
	серця із супутньою артеріальною гіпертензією...	42
<b>РОЗДІЛ 2</b>	<b>МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ</b> .....	48
	2.1. Об'єкт дослідження .....	48
	2.2. Матеріали і методи дослідження.....	53
<b>РОЗДІЛ 3</b>	<b>КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА</b>	
	<b>ХАРАКТЕРИСТИКА СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ</b>	
	<b>ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ В ЗАЛЕЖНОСТІ</b>	
	<b>ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ</b>	
	<b>ГІПЕРТЕНЗІЇ</b> .....	57

3.1.	Клініко-патогенетична характеристика стабільної ішемічної хвороби серця в залежності від наявності супутньої артеріальної гіпертензії..	57
3.2.	Особливості толерантності до фізичних навантажень у хворих із стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією.....	64
3.3.	Показники лабораторних досліджень і специфічних біомаркерів у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією.....	67
3.4.	Якість життя хворих із стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією.....	73

## **РОЗДІЛ 4**

	<b>ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛЬДОНІУ ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....</b>	<b>80</b>
4.1	Динаміка клініко-інструментальних показників у хворих із стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування.....	82
4.2.	Динаміка функціональних показників серцево-судинної системи у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування...	105
4.3.	Динаміка якості життя у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування...	131

<b>РОЗДІЛ 5</b>	<b>ВПЛИВ ПРОВЕДЕНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ГЕМОСТАЗУ, ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ, РІВЕНЬ ST2, МА У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....</b>	<b>154</b>
5.1.	Динаміка показників електролітного гемостазу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування.....	154
5.2.	Динаміка показників ST2 і МА у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування...	164
5.3.	Динаміка показників ліпідограми у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією.....	168
	<b>АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІЖЕННЯ.....</b>	<b>179</b>
	<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>196</b>
	<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>198</b>
	<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>199</b>
	<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>225</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	–	артеріальна гіпертензія
АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
ГКС	–	гострий коронарний синдром
ГЛШ	–	гіпертрофія лівого шлуноча
ГСН	–	гостра серцева недостатність
ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
ЕКГ	–	електрокардіографія
Ехо-КГ	–	ехокардіографія
ЗХ	–	загальний холестерин
ІМ	–	інфаркт міокарда
ІММЛШ	–	індекс маси міокарда лівого шлуночка
КДО	–	кінцево-діастолічний об'єм
КДР	–	кінцево-діастолічний розмір
КСО	–	кінцево-сistolічний об'єм
КСР	–	кінцево-сistolічний розмір
ЛПВГ	–	ліпопротеїди високої густини
ЛПДНГ	–	ліпопротеїди дуже низької густини
ЛПНГ	–	ліпопротеїди низької густини
ЛШ	–	лівий шлуночок
МА	–	малановий діальдегід
МЕТ	–	метаболічні еквіваленти
ММЛШ	–	маса міокарда лівого шлуночка
САТ	–	сistolічний артеріальний тиск
СІХС	–	стабільна ішемічна хвороба серця
СН	–	серцева недостатність
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання

СТ	–	стандартна терапія
ТГ	–	тригліцериди
ТЗС	–	товщина задньої стінки
ТМШП	–	товщина міжшлуночкової перегородки
УО	–	ударний об'єм
ФВ	–	фракція викиду
ФК	–	функціональний клас
ХСН	–	хронічна серцева недостатність
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації
NYHA	–	New York Heart Association



## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження.

Захворювання серцево-судинної системи, а, зокрема, ІХС залишаються однією із найпоширеніших причин смертності та інвалідизації працездатного населення як в Україні, так і у всьому світі [15, 32, 129].

Кожного року наша країна втрачає через серцево-судинні захворювання (ССЗ) близько 450 тис. осіб. Україна є одним із лідерів по смертності від ІХС серед країн Європи. На сьогоднішній день в нашій державі проживає близько 8 млн хворих на ІХС, ще у 6 млн діагностованих «убивчий тандем» - ІХС разом із артеріальною гіпертензією (АГ).

Артеріальна гіпертензія – одна з найпоширеніших сучасних неінфекційних проблем сучасної медицини [52, 154] і ключовий фактор розвитку таких серйозних серцево-судинних подій, як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, хронічна хвороба нирок. АГ – захворювання, яке суттєво скорочує загальну тривалість життя [66, 169, 199] і підвищує ризики розвитку ранньої інвалідизації пацієнтів [195].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим керованим фактором серцево-судинної захворюваності та смертності в більшості країн світу [217]. У суспільстві спостерігається значна поширеність АГ – до 30–45% серед дорослого населення за даними іноземних досліджень. Поширеність АГ серед українців станом на 2013 рік склала 10 450 502 випадків [13, 20, 21]. Наявність у хворого АГ часто стає причиною подальшого розвитку ішемічної хвороби серця через тісний патогенетичний зв'язок обох патологій [104, 170, 173].

В популяції найбільш типовою формою ІХС залишається стабільна стенокардія напруги. В основі її патогенезу лежить ураження коронарних артерій атеросклеротичними бляшками із звуженням їх просвіту та зменшенням нормального кровопостачання міокарда [32].

Сучасне розуміння розвитку атеросклерозу базується на твердженні про первинність ендотеліальної дисфункції, як основної патогенетичної ланки. Вона

проявляється дисбалансом між спазмом і розслабленням гладком'язових волокон стінки судин, пригніченням антиоксидантної активності ендотелію з вивільненням продуктів пероксидації та посиленням агрегації тромбоцитів [72, 223]. Підвищена активність перокисного окислення ліпідів (ПОЛ) сприяє комбінованому ураженню ендотелію, що пришвидшує розвиток стабільних форм ІХС або навіть гострого коронарного синдрому (ГКС) [151].

В таких умовах додатково підвищений артеріальний тиск (АТ) патологічно впливає на судини і органи-мішені, що ними живляться (мозок, серце, нирки, очі) [84]. Відомо, що частота смерті від інсульту та ішемічної хвороби серця лінійно збільшується починаючи з рівня АТ 115/75 мм рт. ст. На кожні 20/10 мм рт. ст. приросту АТ від зазначених цифр ризик смерті від серцево-судинних захворювань збільшується у 2 рази. Це зумовлює високу соціально-медичну значимість заходів, вкладених у зниження АТ серед населення [188].

У всіх виданих за останні роки рекомендаціях щодо діагностики та лікування стабільної ІХС одним з провідних завдань залишається досягнення цільових (оптимальних) значень артеріального тиску при наявності супутньої АГ. Саме ступінь зниження АТ в даний час є абсолютно доведеним фактором щодо попередження ускладнень АГ із боку серцево-судинної системи, зокрема ІХС [67, 74, 178].

Медикаментозне лікування пацієнта з артеріальною гіпертензією спрямоване на тривале та стійке зниження рівня АТ. Це покращує якість життя хворого та знижує ризик судинних ускладнень. Першорядним завданням під час проведення антигіпертензивної терапії залишається досягнення цільових (оптимальних) значень АТ. Гіпотензивна терапія дозволяє знизити ризик розвитку тяжкої гіпертонії на 90%, виникнення випадків серцевої недостатності на 53%, смерті від інсульту на 40%, смерті від серцево-судинних захворювань та загальної смертності на 13% [82, 217].

Сучасне медикаментозне лікування комбінації СІХС із супутньою АГ передбачає вплив на різні ланки патогенезу захворювань для досягнення оптимальних рівнів АТ і мінімізації кількості ангінальних нападів, які суттєво

погіршують якість життя пацієнта. В таких випадках, окрім традиційної гіпотензивної терапії, лікування хворих передбачає застосування засобів для нормалізації стану макро- і мікроциркуляторного русла, котре живить міокард. На жаль на сьогоднішній день не створено єдиної та уніфікованої настанови, щодо лікування когорти пацієнтів із АГ та СІХС [18].

В рекомендації Європейського товариства кардіологів [124, 217] пропонується оцінювати клінічну картину пацієнта та здійснювати підбір медикаментів в залежності від конкретного випадку та наявності супутніх захворювань (серцева недостатність, діабет, хронічні захворювання нирок тощо). Так, для прикладу, хворим після гострого ІМ, рекомендується застосовувати  $\beta$ -адреноблокатори та блокатори ренін-ангіотензинової системи. Такий підхід з одного боку розширює можливості лікаря щодо комбінації різних груп медикаментів, а з іншого – залишає невирішеним цілий ряд завдань щодо оптимізації терапії.

Окрім того, незважаючи на наявність в арсеналі сучасного кардіолога безлічі ефективних лікарських середників, не завжди вдається досягти бажаного терапевтичного результату. Пацієнти продовжують скаржитись на зниження якості життя та збереження клінічних симптомів навіть при вживанні рекомендованих доз препаратів [80]. Даний факт підтверджує необхідність вивчення можливостей щодо оптимізації лікування хворих з АГ та СІХС.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових робіт Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи на тему «Розробка алгоритмів відновного лікування кардіоваскулярних захворювань за умов коморбідності». Державний реєстраційний номер 0120U002106. Здобувач є одним із співвиконавців цієї роботи.

### **Мета і завдання дослідження.**

Підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ шляхом вивчення клінічного перебігу, структурно-функціональних змін

серця, показників ліпідного профілю, плазматичного рівня МА і ST2 та якості життя і розробка, на цій основі, схеми медикаментозного лікування таких хворих із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу та ремоделювання лівого шлуночка серця у хворих на стабільну ІХС за наявності супутньої АГ.
2. Дослідити концентрацію ST2, малонового діальдегіду та показники ліпідного спектру крові у хворих із стабільною ІХС та супутньою АГ.
3. Дослідити взаємозв'язки між наявністю АГ та якістю життя пацієнтів із стабільною ІХС.
4. Вивчити динаміку клінічного перебігу, показників ремоделювання ЛШ та якість життя хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ при застосуванні у лікуванні фолієвої кислоти та мельдонію.
5. Вивчити динаміку концентрації ST2, МА та показників ліпідного спектру крові в процесі лікування хворих на СІХС та супутню АГ із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.
6. Розробити методику застосування фолієвої кислоти та мельдонію у хворих на стабільну ІХС та супутньою АГ.

*Об'єкт дослідження* – особливості перебігу стабільної ІХС в залежності від наявності супутньої АГ.

*Предмет дослідження* – клініко-патогенетичні механізми виникнення захворювання, перебіг постінфарктного періоду, ефективність лікування.

*Методи досліджень* – загальноклінічні (анамнез захворювання, скарги, об'єктивне обстеження), шкала Борга, опитувальника якості життя SAQ, MacNEW, SF-36, лабораторні (ліпідограма, креатинін, сечовина, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), електроліти); інструментальні (ЕКГ, Ехо-КГ), тест шестихвилинної ходьби (ТШХ), імуноферментний аналіз (концентрація в сироватці крові ST2, МА); статистичні методи.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Доповнено дані щодо особливостей клініко-функціональних характеристик серцево-судинної системи у хворих на СІХС за наявності супутньої АГ.

Констатовано, що таким хворим властиво збільшення, частоти ангінальних нападів, зниження толерантності до фізичних навантажень та збільшення частоти виникнення порушень ритму та провідності. За наявності супутньої АГ має місце вищий функціональний клас стабільної ІХС.

Доведено, що підвищення рівнів МА і ST2 є предикторами несприятливого перебігу СІХС на фоні АГ та змін функціональних характеристик ЛШ серця. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями МА і ЗХ, а також між МА і ЛПНГ у пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ. Констатовано прямий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 і ІММЛШ.

Відмічено залежність між показниками якості життя хворих та наявністю супутньої АГ. У хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ найбільш значимими змінами у якості життя були зниження фізичного функціонування, зростання кількості приступів стенокардії та зниження загального стану здоров'я.

Доведена можливість покращення клінічного перебігу, функціональних характеристик серцево-судинної системи, показників ліпідного спектру крові та маркера ремоделювання ЛШ серця sST2 шляхом застосування у лікуванні фолієвої кислоти та мельдонію. Встановлено нові фармакодинамічні ефекти мельдонію і фолієвої кислоти у хворих на стабільну ІХС в залежності від наявності АГ.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Розроблено комплексний підхід до оцінки перебігу стабільної ІХС на фоні супутньої АГ. Запропоновано новий підхід до визначення контингенту хворих із високим ризиком несприятливого перебігу поєднаної патології шляхом оцінки клініко-функціональних змін серцево-судинної системи, рівнів ST2 та МА у сироватці крові таких хворих.

На основі встановлення нових фармакологічних ефектів фолієвої кислоти та мельдонію було розроблено схему їхнього диференційованого застосування у хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ.

### **Впровадження результатів дослідження.**

Результати дослідження впроваджено в практику роботи комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (затверджено 18.03.2022 р.), державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої національної академії медичних наук України» (затверджено 26.04.2022 р.), комунального неприбуткового підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» (затверджено 22.04.2022 р.). Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі терапевтичних кафедр Івано-Франківського національного медичного університету (затверджено 08.09.2020р.).

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертантом самостійно проаналізована наукова література та патентна інформація з проблем стабільної ішемічної хвороби серця із супутньою артеріальною гіпертензією, доведена пріоритетність, доцільність і необхідність здійснення роботи. Спільно з науковим керівником визначено мету, завдання, об'єм та методи дослідження. Автором було самостійно сформовано групи обстежуваних хворих, проведено клінічні обстеження пацієнтів, первинну обробку результатів клінічних, лабораторних та імуноферментних методів дослідження. Здобувачем проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, забезпечено впровадження їх в медичну практику, спільно з науковим керівником сформовано висновки та практичні рекомендації. Провідною є участь автора в підготовці результатів дослідження, забезпечено впровадження їх у медичну практику та відображення в опублікованих працях.

### **Апробація результатів дисертації.**

Основні результати дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях: «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» (Харків, 11-12 квітня 2019 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» в онлайн режимі (Київ, 26 березня 2021 р.), XXII Національний конгрес кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, заснована на доказах» (Івано-Франківськ, 13-14 травня 2021р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 р.).

### **Публікація результатів дослідження.**

За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, у тому числі: 2 статті у наукових виданнях України, що входять до фахових наукометричних баз, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, 1 стаття у в іноземному періодичному виданні, яке входить до наукометричної бази Web of Science (Acta Balneologica), 1 стаття в іноземному журналі (EUREKA: Health Sciences), 1 стаття в українському періодичному виданні, 5 тез у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота написана українською мовою, на 231 сторінці машинописного тексту (122 сторінки основного тексту), ілюстрована 45 таблицями, 20 рисунками. Складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 226 джерел, із них 40 кирилицею та 186 – латиною, додатків.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ, ПАТОГЕНЕЗ,**  
**ДІАГНОСТИКУ, ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ ТА ПЕРЕБІГ**  
**СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ**  
**ГІПЕРТЕНЗІЇ**  
**(огляд літератури)**

**1.1. Стабільна ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія в структурі серцево-судинної патології**

СІХС – це патологічний процес, що характеризується розвитком атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях, він може бути обструктивним чи необструктивним [38, 205].

Стабільна ішемічна хвороба серця характеризується варіабельністю симптомів, що частково ускладнює достовірну реєстрацію всіх випадків захворювання. Окрім традиційного ангінального болю вона нерідко проявляє себе епізодами задишки, дискомфорту в грудях, загальної слабкості або навіть болю в животі. Традиційні епідеміологічні дослідження ІХС ґрунтуються на фіксації наявності приступів стабільної стенокардії, як найбільш типового клінічного симптому захворювання, з наступним клінічним підтвердженням діагнозу. Розповсюдженість стенокардії традиційно відчутно збільшується з віком незалежно від статі. У жінок показник складає 5-8% у віці 45-64 роки і 10-12% у віці 65-84 роки. У чоловіків – 4-8% у віці 45-64 роки та 12-14% у 65-84 роки [38].

ІХС залишається однією з найпоширеніших хвороб ССС, як в Європі, так і в Україні. Так, згідно офіційних статистичних даних серцево-судинних подій за редакцією від 2017 року кількість виявлених нових випадків ІХС в 2015 році серед чоловіків і жінок була наступною: Данія – 15796 і 12150, Франція – 130280 і 116328, Німеччина – 296266 і 275062, Польща – 187715 і 166604, Україна – 208991 і 231107 відповідно. Враховуючи порівняно велику кількість населення в Україні, наші показники є подібними до європейських. Проте при наступному



аналізі смертності від ІХС в цих же країнах, картина стає геть іншою. Так, згідно цього ж реєстру смертність на 100 тис. населення від ІХС серед чоловіків і жінок в 2015 році становила: Данія 388 і 253, Франція – 269 і 137, Німеччина – 266 і 169, Польща – 176 і 90, Україна – 1102 і 727 відповідно [194].

Згідно даних І.М. Горбась, 2015 р. [17], у загальній структурі смертності населення від серцево-судинних захворювань лідерські позиції зберігає ІХС. В Україні саме вона на 66,8% (у містах – на 63,9%, в сільській місцевості – на 71,1%) визначає показник смертності від усього населення і на 53,8% – його працездатної частини. Найбільш поширеною формою СІХС є стенокардія напруги. Частота її коливається в різних регіонах від 1,8 до 6,5% [27].

На сьогоднішній день дискусійним залишається питання оптимального підходу до менеджменту хворих на СІХС. Враховуючи технічні можливості і розповсюдженість спеціалізованих кардіологічних клінік із функціонуючими катетиризаційними лабораторіями, все частіше базовим методом лікування стає реваскуляризація міокарда (балонна ангіопластика із стентуванням або коронарне шунтування), яка надалі доповнюється фармакотерапевтичним супроводом.

Однак, слід звернути увагу на той факт, що такий підхід не обов'язково є догмою. Яскравим доказом цієї тези є дослідження COURAGE (Clinic Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial), в якому автори хотіли встановити, чи впливає на ризик смерті та можливість розвитку повторного не фатального інфаркту міокарда у хворих із стенокардією використання черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) в комбінації з оптимальною медикаментозною терапією у порівнянні із застосування виключно високоінтенсивного фармакотерапевтичного супроводу [144]. Слід звернути увагу, що 67% пацієнтів, включених в дослідження, страждали від супутньої АГ. Враховуючи поширеність обох форм серцево-судинних захворювань, стає очевидним, що в популяції проживає велика кількість хворих із одночасним поєднанням АГ та СІХС [191, 200]. В кінцевому результаті автори в ході дослідження COURAGE не виявили переваг жодного із досліджених методів по

сумарному показнику виживаності.

Тим не менш, окрім смертності та інвалідизації, СІХС – це потужний фактор погіршення якості життя пацієнтів. В основі його зниження лежить традиційна клінічна картина із ангінальними нападами та падінням толерантності до фізичних навантажень. Існує цілий ряд робіт, автори яких вивчали вплив обраного підходу до менеджменту пацієнтів із СІХС на якість їх повсякденного життя.

У дослідженні SIND було переконливо доведено, що ангіопластика ураженої коронарної артерії у порівнянні із виключно медикаментозним лікуванням хворих забезпечувала більш виражене зниження кількості повторних ангінальних нападів, прийнятих таблеток нітрогліцерину та зростання якості життя (ЯЖ) [98]. У дослідженні APPROACH автори продемонстрували кращі результати стосовно зростання якості життя серед хворих, яким проводилась реваскуляризація міокарда у порівнянні із медикаментозним підходом [121]. Zhang Z. та Mahoney E.M. у своїй роботі довели, що ЯЖ у пацієнтів із багатосудинним ураженням коронарного русла після проведеного стентування зростала відносно вихідних показників [70].

Однак важливо відмітити, що у всіх вищевказаних дослідженнях оцінка ЯЖ проводилась протягом 6-12 місяців спостереження. Тому відкритим залишається питання збереження такої динаміки через більш тривалий проміжок часу після реваскуляризації. Оскільки великою залишається кількість пацієнтів, які після ЧКВ і на фоні прийому адекватної медикаментозної терапії продовжують скаржитись на приступи стенокардії і низький рівень ЯЖ. Це заставляє замислитись про додаткові фактори, які впливають на ЯЖ і необхідність оптимізації фармакотерапевтичного підходу до ведення таких пацієнтів із застосуванням препаратів інших груп.

Артеріальна гіпертензія – на сьогодні найпоширеніше захворювання серцево-судинної системи в країнах Європи, США, Україні та світу і один із провідних факторів зниження ЯЖ. АГ є нозологічною одиницею, яка потребує особливої уваги з боку лікарів та науковців через свою медико-соціальну

значимість та значне підвищення ризиків інвалідизації і смертності серед населення [15, 94, 129, 193].

В медичній практиці традиційні граничні значення артеріального тиску (АТ) часто застосовуються для прагматизації причини проблеми, спрощення в алгоритмі діагностики та прийнятті рішень щодо лікування конкретного пацієнта. Епідеміологічний зв'язок між АТ і серцево-судинним ризиком насправді варіюється від дуже низьких рівнів АТ, коли систолічний АТ (САТ) може знаходитись на рівні 115 мм рт.ст., до більш виражених коливань з САТ понад 200 мм рт.ст. Тим не менш, «гіпертонія», згідно висновків Європейської асоціації кардіологів [217], визначається як рівень АТ при якому переваги лікування однозначно переважають ризики лікування. Дане твердження неодноразово підтверджено документально шляхом рандомізованих клінічних випробувань [101, 109, 222].

Згідно традиційного визначення АГ – це стан стійкого підвищення рівнів офісного САТ понад 140 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) понад 90 мм рт. ст. [26].

Небезпека АГ пов'язана з підвищенням ризику розвитку цілого ряду інших несприятливих серцево-судинних подій та уражень органів-мішеней. Так, неконтрольоване зростання АТ збільшує ймовірність виникнення інсульту у конкретного пацієнта у 3,7 рази, серцевої недостатності (СН) – в 4 рази, інфаркту міокарда (ІМ) – у 2 рази [32]. За інформацією, яку регулярно публікує ВООЗ, 15% смертей у світі пов'язано з негативним впливом АГ, яка залишається одним з ключових факторів ризику для пацієнта, суттєво випереджаючи тютюнопаління, забруднення навколишнього середовища, метаболічні зміни і всі інші відомі потенційно летальні фактори [25].

На основі значень офісного АТ було оцінено глобальну поширеність АГ, яка станом на 2015 рік становила 1,13 мільярда пацієнтів [154] з поширеністю понад 150 мільйонів в центральній і східній Європі. Загальна поширеність АГ серед дорослого населення становить приблизно 30–45 % [75]. Гендерна поширеність склала 24% і 20% у чоловіків і жінок відповідно, у 2015 р. [154].

За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я, в Україні зареєстровано понад 12,5 млн. хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), що складає 32,2% дорослого населення країни [16, 40]. АГ розглядається як провідний фактор ризику розвитку кардіальної та цереброваскулярної патології, що суттєво впливає на наслідки і на 88% визначає рівень смертності від захворювань системи кровообігу [32].

За даними статистичної звітності, у 2015 р. лідерами по захворюваності на АГ серед дорослого населення були Миколаївська (3362,5), Дніпропетровська (3097,7), Хмельницька (2766,3) області. Найбільшою прихована захворюваність на АГ була в Дніпропетровській, Рівненській, Тернопільській областях. Адаптивні методи короткострокового прогнозування вказують на зростання у 2016 р. показника захворюваності на АГ серед дорослого населення у Волинській, Житомирській, Кіровоградській, Миколаївській областях. Порівняно вищі місця серед регіонів України за цим показником посідають Миколаївська (3410,1) Дніпропетровська (3023,2), Івано-Франківська (2718,0) області, найнижчі – Харківський (1368,1), Херсонський (1254,5), Запорізький (1209,3 на 100 тис. населення) регіони [25, 32].

Слід відмітити, що тільки 55-65% осіб знають про те, що їхній рівень АГ є підвищеним, з них лише близько половини отримують медикаментозне лікування протягом 1 місяця. Постійне і доказово обґрунтоване лікування отримують всього 14% хворих. АГ, окрім того, що негативно впливає на організми, суттєво сприяє передчасному старінню організму, ранньому зниженню пам'яті та інтелекту, супроводжує атеросклероз, цукровий діабет (ЦД), ожиріння, які розвиваються вже у віці 40–50 років [42, 51, 182].

Слід відзначити, що останнім часом в узгоджених міжнародних настановах окремо визначено оптимальні шляхи ведення хворих з артеріальною гіпертензією [191] та стабільними формами ішемічної хвороби серця [102]. Водночас, як не дивно, спеціальних рекомендацій щодо обстеження і лікування хворих з надзвичайно поширеним у клінічній практиці поєднанням АГ та ІХС поки що не існує. Винятком став консенсус, виданий у 2007 році групою

американських експертів [173]. Очевидно, на цей час існує велика потреба в систематизації підходів до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ІХС, а також особливостей діагностики та лікування ІХС у пацієнтів з АГ [18, 204].

Спільнотою науковців з різних країн Європи, США та світу були накопичені дані, що неконтрольована гіпертензія на фоні ІХС призводить до посилення несприятливих серцево-судинних подій [44, 93, 116]. Оприлюднення та аналіз цієї інформації дало змогу дослідникам зосередити увагу на тому, чи справді нижчий цільовий показник АТ є кращим для цих пацієнтів. Так, для прикладу у великому аналізі висвітлювалась поширеність різних факторів ризику, у тому числі АГ, у пацієнтів з ІХС [112, 122]. Вчені проаналізували дані понад 122 000 пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI), гострий інфаркт міокарда без елевації сегмента ST (NSTEMI), нестабільну стенокардію, або яким проводили перкутанне коронарне втручання (ПКВ), отримані у 14 міжнародних рандомізованих дослідженнях. Автори виявили, що у хворих з верифікованою ІХС поширеність АГ становила від 30 до 70 %. АГ виявилася більш розповсюдженою серед жінок з ІХС, а також літніх пацієнтів з ІХС [89]. Справжня поширеність АГ у пацієнтів з ІХС може бути вищою, оскільки, з одного боку, майже половина пацієнтів з АГ не знають, що вони мають підвищення АТ [111], а з іншого – пацієнти зі стабільною ІХС не були включені в це дослідження. Згідно з новими пороговими значеннями АТ АСС/АНА щодо АГ у 2017 році, очікується, що поширеність зросте на 13,7%, а загальна поширеність гіпертензії серед усього дорослого населення США складе 45,6% [150].

Поєднання СІХС та АГ дуже часто зустрічається в клінічній практиці. Так, за даними реєстру REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), АГ у хворих на ІХС зустрічається навіть частіше, ніж порушення ліпідного обміну – 80,3 та 77,0% випадків відповідно [58, 97]. Другим, не менш важливим результатом аналізу даних цього реєстру стало виявлення недостатнього контролю рівня артеріального тиску у зазначеної категорії хворих. Рівень АТ не контролювався (становив понад 140/90 мм рт. ст.) у 40-65% хворих на АГ

залежно від регіонів світу, причому гірші результати відмічались у Східній Європі. Дані дослідження EUROASPIRE II (European Action on Secondary Prevention через Intervention to Reduce Events) підтверджують високу поширеність неконтрольованої АГ у хворих, які перенесли реваскуляризацію міокарда або ІМ. Також автори довели, що незважаючи на проведення антигіпертензивної терапії, у 51% пацієнтів АТ залишалось вище за цільовий рівень; при цьому 87% пацієнтів з ІХС отримували антигіпертензивну терапію [85].

Велика кількість досліджень, які щороку присвячуються діагностиці та лікуванню пацієнтів з ІХС та супутньою АГ вказують на значимість проблеми і відсутність єдиного підходу до терапії цієї групи хворих. Це, в свою чергу, дало нам поштовх до пошуку нових підходів щодо оптимізації традиційної медикаментозної терапії пацієнтів.

## **1.2. Клініко-патогенетичні механізми перебігу стабільної ішемічної хвороби серця із супутньою артеріальною гіпертензією**

Стабільна ішемічна хвороба серця – це патологічний процес, що характеризується розвитком атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях, він може бути обструктивним чи не обструктивним [91, 132, 143]. На перебіг цього процесу можна впливати за допомогою модифікації способу життя, фармакотерапії та інвазивних втручань. Усі зазначені заходи сприяють стабілізації чи навіть частковому регресу захворювання. СІХС може мати тривалі стабільні періоди, але також може стати нестабільною у будь-який час через гостре атеротромботичне ускладнення, спричинене ерозією чи розривом бляшки. Отже, захворювання є хронічним, як правило, прогресуючим, навіть під час стабільного клінічного перебігу [46, 105].

Зв'язок між СІХС та АГ практично неможливо ігнорувати. Обидві патології залишаються фактором ризику одна для одної. Традиційно вважається, що стійке підвищення АТ є одним із ключових факторів ризику розвитку ІХС, зокрема

через погіршення перебігу системного атеросклерозу. Важливо пам'ятати, що механічне перевантаження тиском артерій викликає зростання і ускладнення зі сторони атеросклеротичних бляшок, – це лише найбільш простий і зрозумілий рівень взаємодії. Існують також інші механізми, котрі посилюють патологічний континуум ІХС з АГ. Зв'язок атеросклерозу, зокрема, коронарних артерій з АГ, існує по цілому ряду механізмів патогенезу. Підвищений тонус резистивних судин, який характерний для АГ, призводить до ішемії стінки крупних судин еластичного типу, що сприяє розвитку ускладнень зі сторони бляшок. При СІХС це веде до прогресування ішемії міокарда, зумовлюючи приступи стенокардії, провокуючи прогресію ремоделювання міокарда та його діастолічну дисфункцію. Підвищені рівні катехоламінів при АГ сприяють активації тромбоцитів, що призводить до дестабілізації бляшки і атеротромбозу. Підвищений рівень ангіотензину II викликає потужний вазоспазм, але це не єдиний його механізм несприятливої дії [223, 226].

Організм підтримує нормальний рівень АТ, регулюючи серцевий викид і периферичний судинний опір. Старіння кровоносних судин, наприклад жорсткість артерій, послаблює цю регуляцію, що призводить до неминучого підвищення рівня АТ і поширеності АГ з віком. У молодому віці здатність організму до відновлення не є необмеженою. Вважається, що може існувати умовна точка перегину на траєкторії АТ перед початком гіпертензії, і АТ підвищуватиметься відносно швидше після точки перегину. Це може бути спричинене постійним впливом факторів ризику, які ведуть до прискореного старіння кровоносних судин з подальшим підвищенням АТ [54, 131].

У молодому віці важливе значення в патогенезі есенціальної АГ належить активації симпатичної нервової системи з підвищенням концентрації норадреналіну в плазмі крові. Одночасно спостерігається перебудова барорецепторів, що супроводжується дисбалансом пресорної та депресорної систем. Відповідна роль при цьому належить ниркам через порушення натрійурезу із затримкою солі в організмі, вивільненням пресорних (ренін) чи депресорних (простагландини) факторів [35].

Активна роль в регуляції судинного тонуусу належить ендотелію. Він бере участь в трансформації ангіотензину в ангіотензин II, інактивації кінінів, синтезу оксиду азоту, підтримує гемостаз. Ендотелій синтезує ендотелін, який призводить до виникнення ускладнень. У хворих на АГ переважають судинозвужувальні реакції у відповідь на ендогенні впливи. Не виключено, що порушення функцій ендотелію судин передують розвитку АГ [19, 23].

Протягом останнього десятиліття проблема дисфункції ендотелію в хворих на АГ і з серцевою недостатністю є надзвичайно актуальною і дискусійною.

Дисфункція ендотелію, яка виникає під впливом різних факторів ризику (гіпоксії, надмірної концентрації катехоламінів, ангіотензину II, серотоніну, високого рівня АТ та прискорення ЧСС) характеризується перевагою вазоконстрикторних ендотелій-залежних впливів і підвищення тонуусу судинної стінки. За сучасними уявленнями, дисфункція ендотелію є головним фактором ризику, що зумовлює посилення проникнення ХС ЛПНГ в інтиму артерій, розвиток та прогресування АГ [24, 43, 65].

Не можна ігнорувати також такий стан, як метаболічний синдром. Він включає в себе АГ і дисліпідемію, які призводять до швидкого прогресування атеросклерозу та СІХС, зокрема. У патогенетичному ланцюжку розвитку метаболічного синдрому важливу роль відіграє ангіотензин II. Ця речовина викликає дисфункцію ендотелію, яка виражається в нестачі оксиду азоту (NO) – фактора релаксації судин, і в збільшенні концентрації ендотеліна. Такі зміни закономірно ведуть до ускладнення атеросклерозу. Автори відзначають позитивну роль блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА), які покращують роботу ендотеліоцитів і функціонування барорефлекторних шляхів [123, 145].

Ендотеліальна дисфункція – на сьогодні залишається одним із недостатньо вивчених механізмів, який стоїть на перехресті патологічного генезу як СІХС, так і АГ. Відомо, що ендотелій судин являє собою активний моношар клітин, який вистилає всю систему кровообігу, від серця до найдрібніших капілярів і відокремлює судинну стінку від циркулюючої крові. Даний шар відіграє істотну роль у майже всіх основних біологічних функціях судин [171, 223]. Ендотелій є



не тільки неадгезивним і високоселективним фізичним бар'єром для контролю проникності судин, він також експресує велику кількість вазоактивних речовин для регуляції судинного тонуусу та ремоделювання стінки судини [100]. Вазодилатуючі фактори ендотелію включають оксид азоту (NO), простациклін і гіперполяризуючі фактори ендотелію. Існують також важливі вазоконстриктори, отримані з ендотелію, зокрема ендотелін-1 [100, 190].

Фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань можуть порушувати функцію ендотелію через різні складні механізми з можливим настанням несприятливих фізіологічних судинних змін, таких як зміни вазомоторного тонуусу, тромботичні дисфункції, проліферація та міграція клітин гладкої мускулатури, адгезія та міграція лейкоцитів [72, 223]. На додаток до різних системних факторів ризику, балонна ангіопластика була розглянута, як важливий модулятор ендотеліальної функції [72, 141]. Ендотеліальна дисфункція призводить до компенсаторних реакцій, які змінюють нормальну гомеостатику властивостей ендотелію, що призводить до порушення або втрати його нормальної функції, наприклад, порушення ендотелій-залежної вазодилатації внаслідок дисбалансу в вивільненні судинорозширювальних і судинорозширювальних біоактивних речовин [151]. Це, в свою чергу, порушує регуляцію системного АТ і підвищує ризик розвитку АГ [73].

Такий перетин патогенетичних шляхів, зрештою, призводить до замикання порочних кіл: МС, атеросклероз, СІХС та АГ прогресують, спираючись на одні й ті самі механізми розвитку [167].

### **1.3. Сучасні підходи до діагностики стабільної ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії**

Загальний підхід до первинної діагностики пацієнтів зі стенокардією та підозрою на обструктивну ІХС включає шість кроків. Першим кроком є оцінка симптомів і ознак, щоб виявити пацієнтів з можливою нестабільною стенокардією або іншими формами ГКС. У пацієнтів без нестабільної стенокардії

або іншого ГКС, наступним кроком є оцінка загального стану пацієнта та якості життя. Крок 3 включає базове тестування та оцінку функції лівого шлуночка (ЛШ). Після цього оцінюється клінічна вірогідність обструктивної ІХС (крок 4) і на її основі пропонується постановка відповідного діагнозу (крок 5). Після встановлення діагнозу обструктивної ІХС, визначається ризик розвитку інших серцево-судинних подій (крок 6), оскільки це має великий вплив на подальшу терапевтичну тактику (ESC, 2019).

Базове обстеження у пацієнтів із підозрою на ІХС включає стандартне лабораторне біохімічне дослідження, ЕКГ у спокої, ехокардіографію в спокої та (у окремих пацієнтів) рентген грудної клітки. Таке обстеження можна проводити амбулаторно. Для діагностики ІХС використовуються лабораторні дослідження для виявлення серцево-судинних факторів ризику. Традиційно проводиться загальний аналіз крові (ЗАК) для оцінки рівня гемоглобіну і загальної кількості еритроцитів. Рівень глюкози в плазмі натще і глікований гемоглобін (HbA1c) рекомендовано вимірювати в кожного пацієнта з підозрою на ІХС [41].

У будь-якого пацієнта з підозрою на ІХС для встановлення профілю ризику та з'ясування необхідності лікування також слід оцінювати ліпідний профіль, в тому числі загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої густини, холестерин ліпопротеїнів низької густини (ХС-ЛПНГ) і тригліцеридів [69, 163].

Функцію нирок слід оцінювати за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Рекомендовано також вимірювати концентрацію сечової кислоти, оскільки гіперурикемія є частим супутнім захворюванням, а також може впливати на функцію нирок і асоціюється з підвищенням АТ. Якщо є клінічна підозра на нестабільність ІХС, слід оцінювати рівень біохімаркерів ураження міокарда – тропонін Т або тропонін І [127, 135].

Що стосується виявлення ІХС за допомогою ЕКГ, то парадигма діагностики ішемії міокарда існує вже понад століття і заснована на фіксації аномалій реполяризації, переважно у вигляді депресій сегмента ST. Таким чином, традиційна реєстрація ЕКГ у 12 стандартних відведеннях залишається незамінним компонентом початкової оцінки стану пацієнта з болем у грудній

клітці без очевидного несерцевого характеру його причини. Зустрічаються два сценарії клінічної оцінки: (I) пацієнт без симптомів болю чи дискомфорту в грудній клітці та (II) пацієнт із триваючими ангінальними симптомами. Перша ситуація набагато більш поширена і у спокої часто реєструється нормальна ЕКГ. Однак навіть за відсутності аномалій реполяризації, ЕКГ може продемонструвати непрямі ознаки ІХС, наприклад ознаки попереднього ІМ (патологічний зубець Q) або порушення провідності – найчастіше це блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) і порушення атріовентрикулярної провідності [79, 155].

ЕКГ може мати вирішальне значення для діагностики ішемії міокарда, якщо при триваючій стенокардії реєструються динамічні зміни сегмента ST. Амбулаторний 24-годинний моніторинг ЕКГ може виявити ознаки «німої» ішемії міокарда у пацієнтів з хронічними формами ІХС [166].

Ехокардіографічне дослідження дасть важливу інформацію про серцеву функцію та анатомію. Фракція викиду ЛШ (ФВЛШ) часто є нормальною у пацієнтів із хронічними формами ІХС [86]. Знижена функція ЛШ та/або регіонарні аномалії руху стінки можуть збільшити підозру на ішемію і/або пошкодження міокарда [87].

Знижена діастолічна функція ЛШ, як повідомляється, є ранньою ознакою ішемічної дисфункції міокарда і також може бути ознакою мікросудинної дисфункції [153, 184].

Ехокардіографія є важливим клінічним інструментом для виключення альтернативних причин болю в грудях, а також допомагає в діагностиці одночасно інших серцевих захворювань – клапанних вад, серцевої недостатності і більшості кардіоміопатій [186], але важливо пам'ятати, що ці захворювання часто співіснують з обструктивною ІХС.

Інвазивна функціональна діагностика ІХС повинна доповнюватися коронарографією, особливо у пацієнтів із коронарним стенозом 50-90% або багатосудинним ураженням [92, 115]. Доведено, що використання коронарографії призводить до зміни стратегії лікування 30-50% пацієнтів, яким

проводиться дане обстеження [83, 203]. Методика виконання коронарографії суттєво покращилася з моменту її запровадження в клінічну практику. Це призвело до зниження частоти ускладнень та швидшого відновлення пацієнтів після процедури перкутанного коронарного втручання [140, 168].

Варто звернути увагу на те, що згідно рекомендацій ESC 2019 коронарографія не повинна проводитися у хворих на стенокардію, які відмовляються від інвазивних процедур, воліють уникати реваскуляризації або які не є кандидатами на ПКВ або аортокоронарне шунтування, або у яких не очікується покращення функціонального стану або якості життя після реваскуляризації.

Як уже стверджувалось раніше, лише близько половини всіх пацієнтів знають, що у них підвищений АТ і тільки половина уже з цієї групи хворих отримує хоч якийсь лікування [218]. Враховуючи даний факт, стає очевидним, що кількість потенційних пацієнтів з різними формами ІХС також є вищою у порівнянні з офіційною статистикою. На превеликий жаль більшість людей звертаються за допомогою уже при наявності вираженої клінічної картини з явищами частого головного болю, дзвону у вухах, погіршення зору, стенокардії, внаслідок звуження коронарних судин тощо. Проте рання своєчасна діагностика АГ автоматично сприяла б зниженню кількості потенційних кандидатів на захворювання ІХС [134, 157, 175].

Описана вище проблема залишається невирішеною не тільки в Україні. Це світовий виклик, подолати який намагаються науковці і лікарі з різних країн [61, 110].

Аускультативний або осцилометричний напівавтоматичний або автоматичний сфігмоманометр наразі є оптимальним засобом для вимірювання АТ у кабінеті лікаря. Ці пристрої повинні бути перевірені відповідно до стандартизованих умов і протоколів [187]. АТ спочатку слід вимірювати на обидвох руках, використовуючи відповідний розмір манжети для окружності плеча. Стабільна та значна різниця САТ між обома руками (тобто  $>15$  мм рт. ст.), швидше за все, асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком [76]

внаслідок атероматозного захворювання судин. У літніх людей, пацієнтів з діабетом або хворих з іншими причинами ортостатичної гіпотензії слід вимірювати АТ через 1 і 3 хв після стояння. Ортостатична гіпотензія визначається як зниження САТ  $\geq 20$  мм рт.ст. або ДАТ  $\geq 10$  мм рт.ст. протягом 3 хв стоячи, і асоціюється з підвищеним ризиком смертності та серцево-судинних подій [96]. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) слід також реєструвати під час вимірювання АТ оскільки ЧСС у спокої є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань або летальних подій, [118] хоча вона не входить до жодного алгоритму оцінки серцево-судинного ризику. Слід відзначити, що офісне вимірювання АТ часто виконується неналежним чином, з недостатньою увагою до стандартизованих умов, рекомендованих для достовірного вимірювання офісного АТ. Неправильне визначення офісного АТ може призвести до неточної класифікації, завищення справжнього АТ пацієнта та непотрібного лікування (ESC 2018).

Оскільки офісне вимірювання АТ проводиться виключно в кабінеті лікаря, альтернативою і доповненням залишається добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ). ДМАТ вимірює середнє значення АТ за визначений період, найчастіше це 24 год. Зазвичай пристрій запрограмовано на запис АТ з 15-30-хвилинними інтервалами, вдень, вночі та протягом 24 год. Значення середнього АТ традиційно нижчі, ніж офісні значення АТ, і діагностичний поріг для гіпертензії складає  $\geq 130/80$  мм рт.ст. протягом 24 год,  $\geq 135/85$  мм рт.ст. для середнього денного часу та  $\geq 120/70$  для нічного (все еквівалентно офісному АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст.). ДМАТ є кращим предиктором серцево-судинних подій, ніж офісне вимірювання АТ. Крім того, було показано, що середнє значення АТ при амбулаторних умовах вимірювання протягом 24 годин мало більш тісний зв'язок із серцево-судинними подіями подіями, [53, 77, 181] і визнано більш чутливим предиктором ризику, ніж офісне вимірювання АТ щодо коронарних захворювань або летальних випадки та інсульту [95, 114, 158, 165].

АТ може сильно варіювати, тому діагноз гіпертонії не повинен базуватися на одному наборі показників АТ під час одного відвідування лікаря. Проте якщо

АТ є значно підвищеним (наприклад, САТ  $\geq 180$  мм рт.ст.) і є чіткі докази ураження органів-мішеней (наприклад, гіпертонічна ретинопатія з ексудатами та крововиливами, або ГЛШ, або пошкодженням судин нирок), тоді діагноз встановлюється одразу. Для всіх інших (тобто майже для всіх пацієнтів) вимірювання АТ необхідно повторити під час наступних візитів до лікаря для підтвердження стійкого підвищення АТ, а також для класифікації гіпертонічної хвороби та визначення ризику розвитку серцево-судинних подій [108].

Своєчасне виявлення АГ є одним з ключових аспектів ефективної профілактики ІХС.

Очевидним є той факт, що сучасна медицина володіє великою кількістю сучасних і доступних для широкого застосування методик діагностики і виявлення АГ та ІХС. Тим не менш, постійне зростання кількості нових випадків та пацієнтів з цими патологіями доводить, що цього недостатньо. Питання пошуку нових способів раннього виявлення і прогнозування перебігу АГ, особливо в сукупності з ІХС, залишається відкритим [136].

Ендотелій на сьогоднішній день вченими розглядається не просто як внутрішня стінка судин, а як окремий орган ендокринної системи з великою кількістю функцій та завдань. На разі уже доведено, що ендотеліоцити виконують функції транспортного бар'єра, приймають безпосередню участь у фагоцитозі і регулюють процеси синтезу та екскреції ряду біологічно активних речовин – чинників росту, сполук з вазомоторною активністю, гормонів, медіаторів коагуляційного гомеостазу (про- і антикоагулянтів) [120, 223].

Окрім цього, біоактивні речовини, котрі синтезуються ендотеліальними клітинами (ЕК) беруть участь в процесах регуляції дифузії води, іонів натрію, калію тощо, продуктів метаболізму, забезпечуючи гомеостаз [42, 121].

Ключовою сполукою (на сьогоднішній день, згідно думок вчених), яка відноситься до гуморальних чинників ЕК, залишається оксид азоту (NO). Дана субстанція відіграє одну з провідних ролей в контролі вазомоторної функції. NO під дією специфічного ферменту NO-синтази (NOS) синтезується з L-аргініну. В процесі розщеплення описаної амінокислоти найбільш активну роль відіграють

O<sub>2</sub> та НАДФ•Н. NH<sub>2</sub>-група амінокислоти трансформується на NOH-групу. Результатом такого метаморфозу є вивільнення NO, який є продуктом обміну синтезу L-цитруліну. Ендогенні запаси L-аргініну відновлюються за рахунок надходження амінокислоти з позаклітинного середовища або внутрішньоклітинного утворення [172, 189].

Оксид азоту один з найбільш активних ендогенних вазодилаторів. Важливо відмітити, що його дія не обмежується розширенням виключно конкретної зони прямого впливу. Доведено, що NO пригнічує процес проліферації гладком'язових клітин стінки судини, інгібує склеювання (агрегацію) тромбоцитів, сприяє зниженню активності процесів окислення ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) та вивільнення біоактивних молекул адгезії. У цей же час, при виникненні загрозливих для організму станів (наприклад, раптова гіпоксія або кровотеча) ендотелій адаптується і запускає зворотні процеси, які проявляються вазоконстрикцією. Це досягається за рахунок рефлекторного різкого зниження синтезу оксиду азоту і збільшення виділення ендогенних вазоконстрикторів – ендотеліну-1, тромбоксану A<sub>2</sub> тощо [196, 197].

Проте тривала дія різноманітних пошкоджуючих факторів (ксенобіотики, інтоксикації, запальні процеси, перевантаження об'ємом або тиском, гіпоксія) веде до виснаження описаних вище рефлекторних механізмів, що проявляється розвитком ендотеліальної дисфункції [152, 160].

На даний момент більшість вчених погоджуються, що роль «першої скрипки» в її виникненні і прогресуванні відводиться оксидативному стресу. Даний процес характеризується нагромадженням великої кількості вільних радикалів всередині клітин з вираженою негативною дією на їх структурну цілісність та функціональну активність. Подібну дію, до речі, можуть самостійно проявляти нікотин, ЛПНГ тощо. NO швидко взаємодіє із супероксидним аніоном з формуванням пероксинітриту. Останній реагує з тирозином, що в кінцевому результаті веде до синтезування нітротирозину [185, 198].

На фоні підвищеного артеріального тиску розвиток ендотеліальної дисфункції був доведений для периферичних, коронарних судин на рівні мікро- і

макроциркуляції, а також для системи ренального кровообігу. Процес хронічного пригнічення NO-синтази в експериментальних дослідженнях швидко викликав класичні органічні наслідки важкої та тривалої АГ, включно з атеросклеротичними і судинними органічними пошкодженнями [219].

Одним із найбільш відомих та уже досліджених продуктів перекисного окислення ліпідів та оксидативного стресу є малоновий діальдегід (МА). Він відноситься до токсичних речовин, що є результатом окиснення арахідонової кислоти та інших поліненасичених жирних кислот у локусах подвійних зв'язків вуглецю [201], який опісля перетворюється на діоксид вуглецю або входить в реакцію з нуклеїновими кислотами, фосфоліпідами, холестерином, протеїнами, провокуючи атерогенний та канцерогенний ефекти [125].

Біоактивні молекули пероксидації синтезуються в мітохондріях, плазматичній мембрані, ендоплазматичному ретикулумі та пероксисомах в результаті ферментативних реакцій та окиснення власних катехоламінів і гідрохінонів [147]. Цей процес суттєво посилюється при наявності супутнього ожиріння [125]. Важливими учасниками, окиснення ліпідів є специфічні ензими – ліпоксигенази, а також циклогенази та цитохром P450 [49]. Саме тому концентрація МА у сироватці крові так міцно пов'язана із рівнем жирів та їх фракцій, зокрема загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів та ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ). Доведено, що оксидативний стрес відіграє суттєву роль в патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) [55], оскільки малоновий діальдегід є потенційно атерогенною субстанцією [107], а взаємодія МА із фрагментами лізину веде до формування лізин-лізинових перехресних зв'язків, які були виявлені в апоВ-фракції окиснених ліпопротеїнів низької густини. Це в свою чергу порушує фізіологічну взаємодію ЛПНГ з макрофагами і веде до розвитку та прогресування атеросклеротичного ураження [55, 107].

Незважаючи на доволі переконливі докази важливості перекисного окислення ліпідів в патогенезі як АГ, так і ІХС, оцінка та моніторинг активності окисного стресу у реальній практиці не отримала на сьогоднішній день широкого



застосування. Традиційно прийнято вважати, що це обумовлено декількома причинами.

Для початку слід зазначити, що повноцінне вивчення активності ПОЛ потребує одночасного використання значної кількості показників із дороговартісним фотометричним чи спектрофотометричним визначенням. Так, окрім описаного вище МА, ряд авторів рекомендують використовувати з цією метою ще глутатіон в еритроцитах або окиснений ретинол, каталазу, нітротирозин, вітамін С тощо. Не можна також ігнорувати наявність великої кількості дещо суперечливих даних, які стосуються ефективності та практичного застосування маркерів ПОЛ для діагностики серцево-судинних захворювань. Яскравим прикладом цього твердження є наявність в літературі суттєвої різниці між поглядами на «нормальні» показники МА. Так, I. Landau (2019) вказує на значення 16-18 мкмоль/л серед умовно здорових людей [177], у цей же час Л.М. Стрільчук (2020) констатує, що у здорових людей рівень МА повинен бути нижче за 100 мкмоль/л [36]. Таке різноманіття створює певні труднощі в інтерпретації отриманих результатів, проте підтверджує актуальність методики та необхідність її вдосконалення. Незважаючи на ці розбіжності всі автори єдині в думці, що збільшення вмісту МА у крові є свідченням окисного стресу та ендогенної інтоксикації. Тому його визначення в сироватці крові є одним із перспективних методів діагностики як АГ, так і ІХС.

Ще одним перспективним маркером розвитку СІХС та АГ є ST2 (sST2) – стимулювальний фактор росту з родини інтерлейкінів. Достеменно відомо, що даний пептид відноситься до сімейства рецепторів до інтерлейкіну-1, синтезується і виділяється на міокардіальних клітинах, фібробластах та ендотеліоцитах. Оскільки відомо, що підвищення рівня розчинної форми ST2 провокується біомеханічним розтягненням [164, 213, 225], даний біомаркер традиційно асоціюється переважно із серцевою недостатністю. Проте слід розуміти, що ГЛШ зі збільшенням об'єму серцевого м'язу навіть без падіння ФВ ЛШ також супроводжується біомеханічним розтягненням і ремоделюванням міокарду [130, 132, 224].

Даний факт дозволяє розглядати ST2 як через призму АГ, так і СІХС. Загрозливі наслідки стійкого підвищення АТ, які проявляються інсультом, інфарктом міокарда (ІМ), серцевою недостатністю (СН), стають причиною переважної більшості смертельних випадків серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. На думку Whelton P. K. та Carey R. M. (2017), максимальну загрозу становить формуванням гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), яку в ряді випадків можна вважати наслідком безпосереднього пошкодження тканини міокарду. Відомо, що зростання індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) на  $50 \text{ г/м}^2$  напряду зв'язане зі збільшенням ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій на 50% [139, 215].

Окрім того, розвиток ГЛШ у 3 рази підвищує шанс розвитку ІМ та смерті. Отже, вчасна діагностика ремоделювання серця та його можливої дисфункції – важливий аспект ведення хворих з АГ. Coglianesi E.E., Larson M.G. та їхні колеги (2012) довели, що концентрація sST2 у плазмі крові серед хворих, котрі страждають на АГ з ГЛШ різного генезу достовірно вища, ніж у осіб без патологічних коливань АТ або інших СС захворювань [78, 99].

Але справедливо також зауважити, що існують публікації, автори яких не змогли підтвердити в своїх дослідженнях зв'язок між продукцією sST2 та формуванням ГЛШ [220]. Незважаючи на це, за даними більшості авторів, формування гіпертрофії ЛШ та продукція sST2 є процесами, які безпосередньо пов'язані між собою. Проте використання в повсякденній клінічній практиці ST2 з метою виявлення ремоделювання міокарда у хворих з АГ можливо лише після фіксації і уніфікації чіткого відтворюваного рівня пептиду в сироватці крові. На сьогодні інформація в літературі з цього приводу все ще залишається суперечливою і потребує більш детального вивчення.

**1.4. Застосування міокардіальних цитопротекторів та фолієвої кислоти в якості метаболічної терапії при лікуванні стабільної ішемічної хвороби серця із супутньою артеріальною гіпертензією**

Сучасне лікування СІХС препаратами гемодинамічної та нейрогормональної дії, які оптимізують співвідношення між потребами серцевого м'язу в кисні і його доставкою, не завжди забезпечує достатній ефект в реальній клінічній практиці. Це може бути пов'язано з тим, що можливості терапії за цими напрямками обмежені умовами функціонування міокарда при ішемії, наявністю інших адаптаційно-дезадаптаційних процесів, що суттєво впливають на кардіоміоцити і міокард в цілому, а також коморбідних клінічних ситуацій (метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальна гіпертензія і т. д.) [48]. Ключовою патогенетичною ланкою розвитку СІХС є ішемія, а також активація вільнорадикальних процесів в ішемізованій тканині, які руйнують клітинні структури. При супутній АГ погіршення стану тканин відбувається за рахунок ендотеліальної дисфункції на фоні підвищеного АТ. Даний факт дає підстави стверджувати, що застосування цитопротекторів, які володіють антиоксидантними властивостями, а також можуть позитивно впливати на виділення NO, є доцільним [113].

Медикаментозні середники, що володіють таким ефектом, повинні впливати на клітинний метаболізм, іонний гомеостаз, структуру і функцію мембран. До цитопротекторів можна віднести велике число лікарських препаратів і, перш за все, засоби, що впливають на енергетичні процеси в клітині (триметазидин, мельдоній, АТФ), антиоксиданти і антигіпоксанти (токоферол, вітамін С, фолієва кислота), електроноакцептори (цитохром С, рибофлавін), замінники холіну, стимулятори нейропептидної активності та ін. Однак цілеспрямованим метаболічним ефектом володіють лише деякі з медикаментів для цитопротекторної терапії – препарати, що блокують окислення вільних жирних кислот (ВЖК), так звані р-FOX- (partial fatty and oxidation inhibitors) інгібітори. Серед представників цього класу лікарських засобів виділяють препарати першого (L-карнітин, триметазидин, ранолазин) і другого покоління (мельдоній). Всі парціальні інгібітори окислення ВЖК частково обмежують швидкість їх окислення, але роблять це по різному: перше покоління р-FOX інгібіторів (триметазидин) гальмує швидкість окислення жирних кислот всередині

мітохондрій, а друге (мельдоній) - обмежує транспорт ВЖК через мембрани кардіоміоцитів.

Властивості мельдонія засновані на зменшенні інтенсивності перекисного окислення ліпідів і підвищення активності ендогенних антиоксидантів, нівелюванні при цьому наслідків окисного стресу. Доведено, що мельдоній здатний сприятливо впливати на дисфункцію ендотелію і, відповідно, нормалізувати судинний тонус. Крім того, він проявляє і інші судинні ефекти: зменшує периферичний опір судин, усуває вазоспазм, викликаний адреналіном і ангіотензином. Мельдоній оптимізує споживання кисню у клітинах шляхом стимуляції окислення глюкози та відновлює транспортування АТФ (аденозинтрифосфату) від місць його біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). По суті, клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, а також оптимізується споживання цих речовин. Препарат має цілу низку плейотропних ефектів: підвищує чутливість до інсуліну, змінює метаболізм глюкози і ліпідів. Даний факт робить мельдоній перспективним для лікування пацієнтів із СІХС, яка супроводжується АГ II-III ступенів та іншими коморбідними станами [206, 209].

Клінічні дослідження показали кардіопротекторну дію мельдонію при хронічній серцевій недостатності та коронарній недостатності. Комбіноване застосування мельдонію в складі стандартної терапії інфаркту міокарда знижує захворюваність на повторний інфаркт міокарда. Антиішемічний та антиангінальний ефекти мельдонію виявлені під час стандартної терапії стабільної стенокардія напруги [106].

На жаль недостатньо вивченим залишається питання його використання для стабілізації структурних та функціональних характеристик серця. Частково відповіді на ці питання надають Vilskersts R. та Kigitovica D. у своєму дослідженні. Автори вивчали вплив мельдонію при лікуванні недостатності правого шлуночка у експериментальних щурів. Згідно із отриманими результатами дослідники продемонстрували, що лікування мельдонієм послабило розвиток спричиненої легеневою гіпертензією недостатності ПШ та

спричиненої запаленням систолічної дисфункції ЛШ. Поліпшення функції шлуночків пояснювалося поліпшенням мітохондріальної біоенергетики. У сукупності результати дослідження свідчать про те, що лікування мельдонієм послаблює розвиток серцево-судинних ускладнень, шляхом посилення енергетичного метаболізму міокарда [207].

Ще одним цікавим і перспективним в парадигмі лікування СІХС із застосуванням мельдонію є експериментальне дослідження Savic D., Ball V. та Holzner L. Автори вивчали можливість посилення мітохондріального окислення пірувату за допомогою підвищення активності піруватдегідрогенази з метою покращення серцевої функції при діабеті. За допомогою гіперполяризованого магнітного резонансу науковці показали, що протиішемічний засіб мельдоній призводить до збільшення потоку *in vivo* через піруватдегідрогеназний комплекс енергії як у здоровому серці, так і в серці гризуна з діабетом. Це потенційно призводить до зміни використання АТФ на більш ефективний метаболізм глюкози з використанням кисню та може пояснити покращене відновлення після ішемії. [179]

Незважаючи на наявність певного масиву інформації стосовно використання мельдонію в лікуванні пацієнтів із патологією ССС, в літературі мало описаний вплив препарату на ліпідний спектр крові, якість життя пацієнтів, а також його перспективи при застосуванні у пацієнтів із супутніми захворюваннями (АГ, ЦД тощо). Це може бути стимулом для подальшого вивчення особливостей використання мельдонію в складі стандартного лікування для менеджменту пацієнтів із СІХС.

Фолієва кислота – водорозчинний вітамін, а зокрема його активний метаболіт 5-метилтетрагідрофолат (5-MTHF), ймовірно, відіграє важливу захисну роль в серцево-судинній системі. Дійсно, пероральний прийом фолієвої кислоти покращує функцію ендотелію при гіперхолестеринемії [56]. Фолієва кислота в поєднанні з вітамінами В6 і В12 зменшує швидкість рестенозу після коронарного стентування [180].

При гіпертонії барорецепторна модуляція частоти серцевих скорочень порушується, що призводить до зниження вагусного контролю серця. Роль опосередкованої барорецепторами модуляції судинного тону через периферичну симпатичну м'язово-нервову активність все ще є дискусійною оскільки є повідомлення про порушення, а також збереження функції симпатичних барорецепторів у гіпертоніків. Фолієва кислота додатково має антиоксидантні властивості, які здатні знижувати рівні активних форм кисню [56].

Оцінка ролі фолієвої кислоти в серцево-судинній регуляції потребує акцентуванні на її зв'язку з гомоцистеїном. Концентрація загального гомоцистеїну в плазмі є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Механізми, що стоять за цією асоціацією, не повністю зрозумілі [119].

На сьогоднішній день рандомізовані дослідження, які стосуються профілактики серцево-судинних захворювань не продемонстрували жодної користі щодо зміни ризику серцевих подій або смертності через зниження рівня гомоцистеїну [90].

У той же час, зменшення потенційного ризику виникнення інсульту та зниження рівень смертності від нього, які автори спостерігали серед пацієнтів в Північній Америці після збагачення раціону фолієвою кислотою було помічено в Heart Outcomes Study Prevention Evaluation-2 [133]. Це свідчить про деяку користь впливу фолієвої кислоти та вітамінів групи В на захворювання судин. Високі рівні гомоцистеїну пов'язані з розвитком ендотеліальної дисфункції [70]. Неушкоджений ендотелій важливий для підтримки судинної цілісності і регулює вазомоторний тонус, частково через вивільнення оксиду азоту для задоволення посиленого кровотоку під час фізичного навантаження. Ендотеліальна дисфункція є раннім маркером атеросклеротичного ураження судин, яке пов'язане з майбутніми серцево-судинними подіями [62].

Прийом фолієвої кислоти пацієнтам із ССЗ покращує стан ендотеліальної функції [146]. Наразі лише одне дослідження оцінювало вплив лікування

фолієвою кислотою та вітаміном В12 на коронарну ендотеліальну функцію у хворих на СІХС [216]. Тривалість дослідження була від кількох тижнів до кількох місяців, а фолієву кислоту призначали у високих дозах, найчастіше 5 мг/добу [216]. Автори висловлювали певне занепокоєння щодо щоденних доз понад 1 мг, оскільки вони теоретично могли призвести до накопичення неметаболізованої фолієвої кислоти в сироватці крові [50]. Однак в ході дослідження ніяких негативних наслідків не було зареєстровано.

Іншим дослідникам вдалось довести, що у пацієнтів зі стабільною ІХС лікування з помірними дозами фолієвої кислоти на додаток до вітаміну В12 асоціювалось зі значним збільшенням коронарного кровотоку. На основі цього спостереження вони стверджують про позитивний вплив фолієвої кислоти на мікроциркуляцію в міокарді [59].

Вказані вище дані дозволяють робити висновок, що мельдоній та фолієва кислота відносяться до недостатньо вивчених препаратів, які слід розглядати в парадигмі додаткового лікування як СІХС, так і АГ. Їх позитивний вплив на процеси метаболізму кардіоміоцитів, а також зниження активності ендотеліальної дисфункції є перспективними щодо підвищення ефективності лікування та профілактики ускладнень серцево-судинної патології зокрема.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

У відповідності до мети та завдань роботи була розроблена структура, визначені об'єкт дослідження, комплекс клінічних та лабораторноінструментальних методів дослідження і способів лікування. Дослідження виконано на базі комунального неприбуткового підприємства «ІваноФранківський обласний клінічний кардіологічний центр» Івано-Франківської обласної ради та кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету у період з 2018 по 2022 рр.

#### **2.1. Об'єкт дослідження**

Обстежено 140 пацієнтів із СІХС ФК II-III, які перенесли гострий інфаркт міокарда не раніше 12 місяців до моменту включення в дослідження, і з приводу якого їм було проведене ЧКВ із балонною ангіопластикою та стентуванням інфаркт-залежної судини в гострий період. Серед них 80 – із супутньою АГ III стадії та 60 – без супутньої АГ. Діагноз встановлювався на підставі скарг, анамнезу, даних об'єктивного фізикального обстеження та даних загальноклінічних, лабораторних, біохімічних та інструментальних методів обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, коронарна ангіографія), згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ Міністерства охорони здоров'я України №265 від 16 лютого 2021 р.) [38], уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Артеріальна гіпертензія» (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24 травня 2012 р.) [26], рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства (ESC 2018, 2019) [124, 217].



Критеріями включення в дослідження були: наявність у пацієнтів стабільної ІХС (ФК II-III), артеріальної гіпертензії III стадії, відсутність протипоказань до лікування досліджуваними препаратами, вік до 80 років.

Критеріями виключення слугували: гострий коронарний синдром, гострі порушення мозкового кровообігу, хронічна хвороба нирок IV-V стадії, печінкова недостатність, захворювання крові, онкологічні захворювання, вагітність та годування грудьми, гострі та хронічні запальні захворювання серця та його оболонки (ендокардит, міокардит, перикардит), фібриляція/тріпотіння передсердь/шлуночків, АВ-блокада II-III ступеня, нейропсихічна патологія, важкий перебіг ІХС ускладнений кардіогенним шоком, вираженою серцевою недостатністю з ФВ<40%.

Робота виконувалася на засадах етичних принципів щодо досліджень за участю людей (Гельсінська декларація) [14] і проводилася як відкрите, контрольоване, порівняльне дослідження у паралельних групах. Усіма учасниками дослідження була підписана інформована згода. Дизайн дослідження затверджений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету.

Відповідно до поставленої мети була розроблена структура дослідження і проведений розподіл обстежених пацієнтів за групами (рис. 2.1).

На першому етапі дослідження всі пацієнти із СІХС ФК II-III рандомізовані на 2 групи в залежності від наявності супутньої АГ:

1. хворі із СІХС і супутньою АГ (80 осіб);
2. хворі із СІХС без супутньої АГ (60 осіб).

На другому етапі дослідження всі пацієнти з обох груп були додаткового розподілені наступним чином:

1. пацієнти, які отримували стандартне лікування згідно із «Уніфікованим клінічним протоколом» та «Адаптованою клінічною настановою» (20 осіб із супутньою АГ та 15 осіб без супутньої АГ);

2. пацієнти, яким окрім стандартного лікування додавали фолієву кислоту 1 мг (ПАТ «Київський вітамінний завод»; Україна; реєстраційне

посвідчення № UA/6692/01/011) 1 раз на добу протягом 4 тижнів після поступлення в стаціонар, потім робилась перерва в прийомі препарату на 4 місяці і знову відбувався прийом протягом 4 тижнів (20 осіб із супутньою АГ та 15 осіб без супутньої АГ);

3. пацієнти, яким додатково призначали препарати мельдонію 750 мг – препарат «Тризіпін® Лонг» (ТОВ НВФ «Мікрохім»; Україна; реєстраційне посвідчення № UA/12303/01/02) 1 раз на добу протягом 4 тижнів після поступлення в стаціонар, потім робилась перерва в прийомі препарату на 4 місяці і знову відбувався прийом протягом 4 тижнів (20 осіб із супутньою АГ та 15 осіб без супутньої АГ);

4. пацієнти, які, окрім стандартного лікування, отримували комбінацію фолієвої кислоти і препаратів мельдонію (20 осіб із супутньою АГ та 15 осіб без супутньої АГ).

Діагноз стабільної ІХС виставляли при наявності у хворого типового болю за грудниною тривалістю  $\leq 20$  хв, із характерною іррадіацією і наявним антиангінальним ефектом нітрогліцерину, анамнезу, об'єктивного статусу, лабораторно підтвердженою гіперхолестеринемією/дисліпідемією, наявністю ІМ в анамнезі, наявністю коронарних оклюзій, які підтверджені коронарографією.

Групи пацієнтів, включені в дослідження, були однорідними за віком, статтю, тяжкістю захворювання, інтенсивністю клінічних проявів захворювання, тривалістю постінфарктного періоду, факторами ризику що дало можливість провести рандомізацію хворих.

Стандартна терапія (СТ) включала в себе корекцію способу життя із раціоналізацією харчування пацієнта, відмовою чи мінімізацією шкідливих звичок, виконання дозованих фізичних навантажень) та фармакологічного лікування, у відповідності до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства та локальних нормативних документів. Хворим призначали:

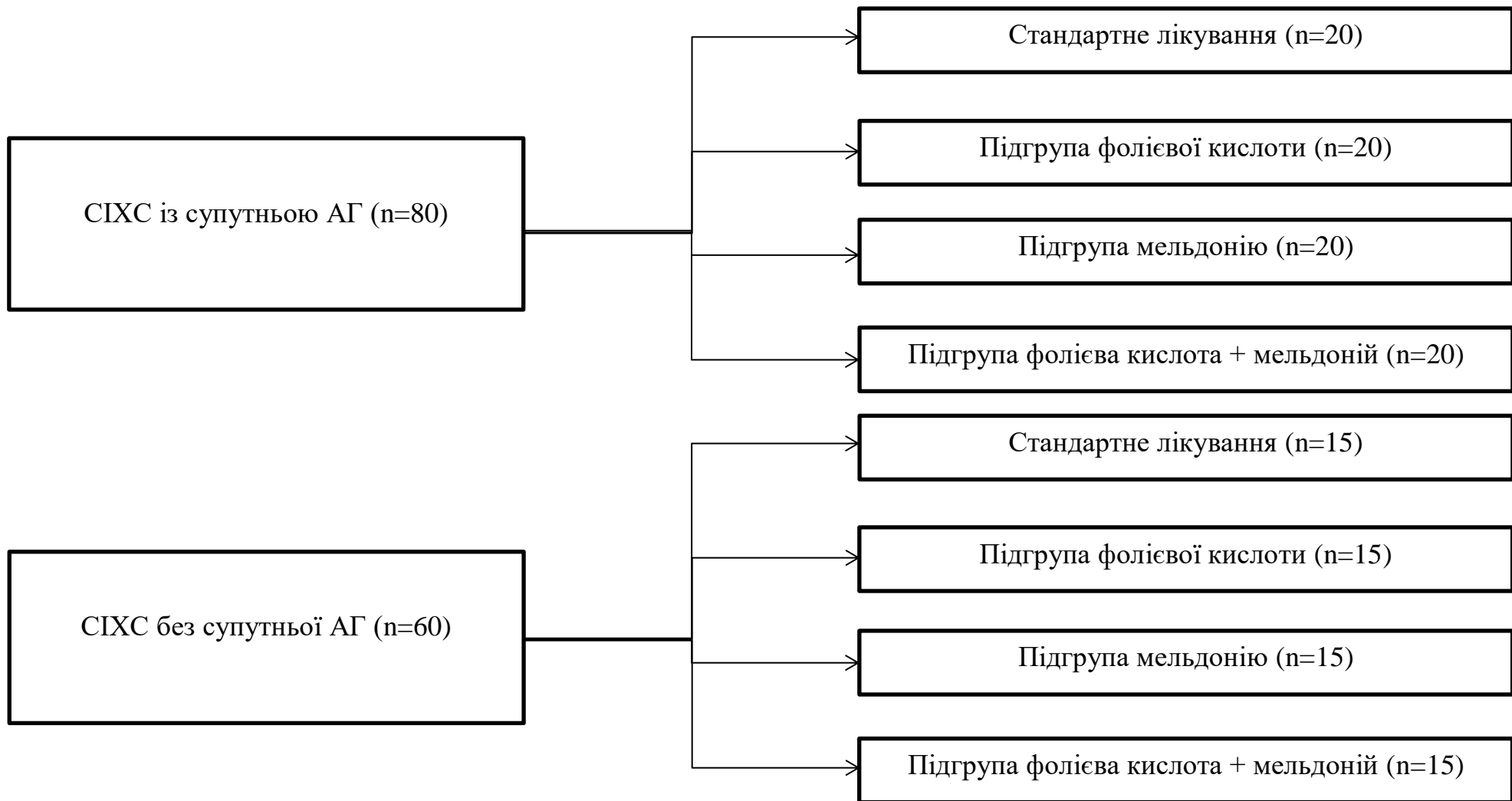


Рис. 2.1 Структура дослідження та розподіл хворих на групи

- антитромбоцитарні засоби: ацетилсаліцилову кислоту в дозі по 75/100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу;

- β-адреноблокатор у якості антиангінального середника (метопролол сукцинат, бісопролол, небіволол чи карведілол. Вибір терапевтичних доз залежав від рівня АТ та частоти серцевих скорочень);

- інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) – 2,5-10,0 мг/добу раміприл, 2,0-8,0 мг/добу периндоприл чи блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) – валсартан 80-320 мг/добу в комбінації із амлодипіном 5,0-10,0 мг/добу в якості антигіпертензивних препаратів;

- ліпідзнижувальний засіб (аторвастатин у дозах 40-80 мг/добу чи розувастатин у дозах 20-40 мг/добу);

- нітрати та ніtratoподібні засоби (нітрогліцерин, ізосорбїду моно- або динітрат) в якості антиішемічної терапії.

Усі пацієнти були обстежені при поступленні перед початком курсового лікування. Повторні обстеження проводили амбулаторно через 1 та 6 місяців.

Всі пацієнти, включені в дослідження – чоловіки.

Середній вік хворих становив 52 (50,5-57,0) роки. Найчисельнішою була група пацієнтів середнього віку (45-60 років) – 75,6% (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

### Розподіл пацієнтів за віком по групах

Група	Вік, роки			Всього
	Молодий	середній	Похилий	
	25-44 років	45-60 років	60-75 років	
СІХС із супутньою АГ	7 (5,0%)	65 (46,5%)	8 (5,7%)	80 (57,2%)
СІХС без супутньої АГ	17 (12,1%)	37 (26,4%)	6 (4,3%)	60 (42,8%)
Всього	24 (17,1%)	102 (72,9%)	14 (10,0%)	140 (100%)

Таблиця 2.2.

**Розподіл пацієнтів за ФК стабільної стенокардії напруги на момент включення в дослідження**

Група	ФК II	ФК III	Всього
СІХС із супутньою АГ	24 (30%)	56 (70%)	80 (100%)
СІХС без супутньої АГ	21 (35%)	39 (65%)	60 (100%)

Таблиця 2.3.

**Розподіл пацієнтів із супутньою АГ за ступенями підвищення АТ на момент включення в дослідження**

Група	АГ 2 ст.	АГ 3 ст.	Всього
СІХС із супутньою АГ	32 (40%)	48 (60%)	80 (100%)

## 2.2. Матеріали і методи дослідження

В ході виконання роботи провели детальний аналіз результатів загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження. З цією метою застосовувались: аналіз індивідуальних скарг пацієнтів, вивчення анамнезу хвороби і життя, фізикальне обстеження, електрокардіографія, визначення рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень. Обстеження кожного пацієнта включало трансторакальну ехокардіографію, коронарну ангіографію, шестихвилинний тест ходьби.

Специфічна лабораторна діагностика включала визначення рівнів малонового діальдегіду (МА), пептиду suppression of tumorigenicity 2 (ST2), оцінку ліпідного спектру крові, концентрації електролітів, ШКФ, креатиніну, сечовини, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ).

Лабораторне дослідження концентрації ST2 у плазмі крові пацієнтів

проводилось методом кількісного імуноферментного аналізу. Для визначення ST2 були використані тестові набори Presage® ST2 Assay EIA Test Kit REF # BC-1065E, виробник – CRITICAL DIAGNOSTICS 3030 Bunker Hill St. Suite 117A San Diego для визначення концентрації ST2 в сироватці крові згідно вкладених інструкцій [211].

Визначення рівнів МА виконували з використанням набору готових реагентів Total antioxidant status (TAS) (Randox, Великобританія). В основі цього методу лежать реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою вторинних продуктів ПОЛ, в результаті яких утворюється речовина з максимумом поглинання оптичного випромінювання при 532 нм.

Для дослідження якості життя використали Сіетлський опитувальник для хворих на ССН – SAQ (Seattle Angina Questionnaire), розроблений J.Spertus і співавт. [192]. Серед спеціалізованих опитувальників для стенокардії SAQ – найбільш чутливий, короткий і зручний у використанні, допускає представлення результатів у вигляді індексу [214].

Опитувальник SAQ включав 19 питань, які стосувались стану пацієнта з поділом на п'ять шкал для оцінки найбільш важливих аспектів ІХС: шкала обмежень фізичних навантажень PL (Physical limitation), шкала стабільності нападів AS (Angina stability), шкала частоти нападів AF (Angina frequency), шкала задоволеність лікуванням TS (Treatment satisfaction), шкала ставлення до хвороби DP (Disease perception). Показник якості життя в кожному з описаних п'яти випадків вимірюється в %. Важливо зазначити, що 0% відповідає найгіршій якості життя, а 100% - найкращій. Кожне з питань, яке відноситься до однієї з п'яти шкал вносить рівноцінний вклад у остаточний результат [71].

Опитувальник SF-36 містив 36 запитань, що були згруповані у 8 шкал: загальний стан здоров'я, фізичне функціонування, рольова діяльність, інтенсивність болю, життєва активність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Хворий давав відповідь на запропоноване питання, кожне з яких оцінювалось від 1 до 5 балів. Оцінювали фізичний компонент здоров'я, який включав шкали загального стану здоров'я, фізичного

функціонування, рольової діяльності, інтенсивності болю та психологічний компонент здоров'я, які містив шкали життєвої активності, соціального функціонування, емоційного стану та психічного здоров'я [212].

Опитувальник MacNew складався з 27 питань щодо фізичного та психоемоційного стану пацієнта, об'єднаних у фізичну, емоційну та соціальну шкали. Хворий давав відповідь на запропоноване питання, кожне з яких оцінювалось від 1 до 7 балів. Сумарний бал розраховувався, як середнє арифметичне із оцінки по трьох шкалах [45].

Стан коронарного кровообігу та ритму серця оцінювали в ході електрокардіологічного обстеження в 12 стандартних відведеннях із записом не менше 4 серцевих комплексів PQRS, при швидкості руху стрічки 50 мм/с, з детальним вивченням загального числа, тривалості ішемічних епізодів, змін біоелектричної активності серця та ознак гіпертрофії лівого шлуночка за допомогою приладу Cardiofax (Electrocardiograph, ECG8820G, Німеччина) [1, 142].

Показники серцевої гемодинаміки визначали методом Ехо-КГ. Дана методика дозволила отримати інформацію про стан серця і його структуру (клапани, розміри і об'єми камер серця, маса міокарда, наявність вип'ячувань, стан перикардіальної сумки) та функціональні характеристики (систолічна і діастолічна функції шлуночків, скоротливість всього лівого шлуночка та його окремих частин, функція клапанів, тиск у системі легеневої артерії) за допомогою ехокардіографа GE Voluson E6 Ultrasonograf із секторальними датчиками 2,5 і 3,5 МГц в М- і В-режимах відповідно до стандартної методики.

Систолічну функцію ЛШ оцінювали, визначивши фракцію викиду (ФВ) за стандартною методикою. Оцінювали показники ремоделювання, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ. Також оцінювали кінцево-систолічний об'єм і розмір (КСО, КСР відповідно) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ в систолу та діастолу. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за формулою, рекомендованою Американським товариством із ехокардіографії (ASE).

ШКФ розраховували за формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease, 1999).

ТШХ проводився після сніданку пацієнтів з 9.00 до 12.00, в коридорі відділення, середня довжина якого складала 40 м. Перед початком запланованого тестування пацієнт не приймав кардіологічних препаратів, не кував та обмежував емоційне і фізичне навантаження за 2 години до початку виконання проби. Протипоказаннями до проведення ТШХ з дозованим фізичним навантаженням були: нестабільна стенокардія, ІМ протягом місяця, неконтрольована стенокардія або артеріальна гіпертензія (САТ > 180 мм рт.ст, ДАТ > 120 мм. рт.ст), ЧСС менше 50 або більше 120 за хв, захворювання опорно-рухового апарату, інші патології, протікання яких могло погіршуватись через фізичне навантаження [57].

Після виконання навантажувальної проби, пацієнти заповнювали модифіковану шкалу індивідуального сприйняття навантаження (Борга). Під час виконання фізичного навантаження в балах від 0 до 10 пацієнт вказував інтенсивність втоми, відчуття, задишки та стенокардії, де 0 – мінімальне, а 10 – максимально важке навантаження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA-10 і пакета статистичних функцій програми Microsoft-Excel на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Отримані в дослідженні кількісні показники спершу перевірили на тип їх розподілу за методом А. М. Колмогорова – М. В. Смирнова і Х. Лільєфорса (A. N. Kolmogorov – N. V. Smirnov & H. Lilliefors test for normality) та W-тестом С. С. Шапіро – М. Вілка (S. S. Shapiro – M. Wilk's W test). Оскільки всі вони не відповідали закону нормального розподілу, то для подання мір центральної тенденції (Measures of Central Tendency) обрали медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (LQ-UQ). Відповідно для перевірки нульової гіпотези застосовували непараметричний тест U-критерій Г. Б. Манна – Д. Р. Вітні (H. B. Mann – D. R. Whitney U Test), значення  $p < 0,05$  оцінювали вірогідними.



### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

У даному розділі представлені результати аналізу клініко-інструментальних показників у 140 хворого, що страждають на СІХС в залежності від наявності супутньої АГ.

### 3.1. Клініко-патогенетична характеристика стабільної ішемічної хвороби серця в залежності від наявності супутньої артеріальної гіпертензії

Клінічний перебіг відновного періоду в залежності від наявності супутньої АГ подано в табл. 3.1.

У пацієнтів на СІХС із супутньою АГ було відмічено достовірне збільшення частоти болю у грудях, серцебиття, головного болю та запаморочення 92,5%, 45%, 56,25%, 62,5% проти 78,3%, 18,3%, 16,6% та 26,7% відповідно серед хворих без супутньої АГ ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів із супутньою АГ зафіксовано тенденцію до збільшення числа перебоїв в роботі серця та швидкої втомлюваності – 45%, 81,25% проти 25% та 65% у пацієнтів без АГ відповідно.

Ослаблення тонів серця та зміщення меж серця вірогідно не відрізнялись у обох групах пацієнтів.

Серед хворих на СІХС із супутньою АГ відмічено частіше збільшення печінки в розмірах та появу сухих хрипів у легенях 78,75% та 23,75% у порівняння із групою без супутньої АГ – 65% та 5% відповідно.

Систолічний шум на верхівці серця та поява акценту ІІ тону над аортою склали 21,25% та 56,25% в групі пацієнтів із супутньою АГ, що є достовірно вищим у порівняння із групою хворих без АГ – 11,7% та 15% відповідно ( $p < 0,05$ ). Задишка у пацієнтів на СІХС із супутньою АГ зустрічалася в 40% випадків проти 25% у групі без супутньої АГ.

Описані вище закономірності мали місце на фоні набряків нижніх кінцівок, які у групі із супутньою АГ зустрічались у 46,25%, а у групі без супутньої АГ в 26,7% випадків.

Таблиця 3.1.

**Клінічні ознаки у пацієнтів з СІХС  
в залежності від наявності супутньої АГ**

Показник, Од. виміру		Хворі на СІХС із супутньою АГ (n=80)	Хворі на СІХС без супутньої АГ (n=60)
Біль в грудях		74 (92,5%)	47 (78,3%) p<0,05
Серцебиття		36 (45%)	11 (18,3%) p<0,05
Швидка втомлюваність		65 (81,25%)	39 (65%) p>0,05
Головний біль		45 (56,25%)	10 (16,6%) p<0,05
Запаморочення		50 (62,5%)	16 (26,7%) p<0,05
Перебої в роботі серця		36 (45%)	15 (25%) p>0,05
Ослаблення тонів серця		80 (100%)	60 (100%) p>0,05
Зміщення меж серця	Вліво	79 (98,75%)	50 (83,3%) p>0,05
	Вправо	1 (1,25%)	1 (1,7%) p>0,05
Систолічний шум на верхівці		17 (21,25%)	7 (11,7%) p>0,05
Акцент II тону над аортою		45 (56,25%)	9 (15%) p<0,05
Збільшення печінки		63 (78,75%)	39 (65%) p>0,05
Сухі хрипи в легенях		19 (23,75%)	3 (5%) p>0,05
Задишка		32 (40%)	15 (25%) p>0,05
Набряки н/к		37 (46,25%)	16 (26,7%) p>0,05

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток від загальної кількості осіб у групі. 2. p – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Описані групи хворих відрізнялись за особливостями перебігу захворювання в залежності від наявності факторів ризику (табл. 3.2.).

Таблиця 3.2.

**Порівняльна характеристика факторів ризику в обстежуваних хворих**

Фактори ризику	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60)
Тютюнопаління	43 (53,75%)	34 (56,67%) p>0,05
Гіперхолестеринемія/дисліпідемія	40 (50%)	17 (28,3%) p>0,05
Надлишкова маса тіла	61 (76,25%)	27 (45%) p<0,05
Гіподинамія	17 (21,25%)	7 (11,7%) p>0,05
Тривалий стрес	19 (23,75%)	11 (18,3%) p>0,05
Цукровий діабет	10 (12,5%)	4 (6,7%) p>0,05
2 і більше факторів	59 (73,75%)	31 (51,7%) p>0,05

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток від загальної кількості осіб у групі. 2. p – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Як відображено у табл. 3.2, тютюнопаління – фактор ризику, який був присутній у значної частини пацієнтів обох груп – 53,75% серед хворих із супутньою АГ та у 56,67% без АГ. Гіперхолестеринемія/дисліпідемія відзначалась у 50% хворих з АГ та 28,3% серед пацієнтів без АГ.

Надлишкова маса тіла виявилась найбільш розповсюдженим фактором ризику у пацієнтів із СІХС та супутньою АГ і була зафіксована у 76,25% хворих, що достовірно вище, ніж у групі хворих без супутньої АГ, де цей відсоток склав 45% (p<0,05). Гіподинамія зафіксована у 21,25% хворих з першої групи та 11,7% з другої. Тривалий стрес був притаманний однакової кількості хворих, незалежно від наявності супутньою АГ – 23,75% і 18,3% відповідно. Цукровий діабет було виявлено у 12,5% хворих із супутньою АГ та 6,7% пацієнтів без АГ.

Клінічна характеристика хворих залежала від величини перенесеного ІМ та його локалізації (табл. 3.3.).

Таблиця 3.3

**Характеристика перенесеного інфаркту міокарда у хворих на СІХС в залежності від наявності супутньої АГ**

Характеристика	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60)
Q-інфаркт міокарда	47 (58,75%)	24 (40%) p>0,05
QS-інфаркт міокарда	23 (28,75%)	26 (43,3%) p>0,05
NonQ-інфаркт міокарда	10 (12,5%)	1 (1,7%) p>0,05
Локалізація інфаркту міокарда		
Передній	16 (20%)	10 (16,6%) p>0,05
Передньо-боковий	21 (26,25%)	25 (41,7%) p>0,05
Нижній	34 (42,5%)	11 (18,3%) p<0,05
Нижньо-боковий	9 (11,25%)	5 (8,3%) p>0,05

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток від загальної кількості осіб у групі. 2. p – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

У таблиці 3.4. наведені дані ЕКГ пацієнтів. Так, у групі хворих на СІХС із супутньою АГ практично у кожного пацієнта спостерігались явища гіпертрофії ЛШ (95%), у групі без супутньої АГ цей показник був достовірно нижчим і склав 61,7% (p<0,05). Також частіше у пацієнтів із супутньою АГ констатовано тенденцію до зростання кількості епізодів порушення ритму: синусова тахікардія – 2,5%, надшлуночкова екстрасистоля – 6,25%, шлуночкова екстрасистоля – 5% проти 1,7%, 1,7% та 3,3% у групі без супутньої АГ відповідно. Ця ж тенденція характерна і для порушень провідності. У групі пацієнтів із супутньою АГ загальний відсоток всіх таких порушень склав 15% проти 10% у хворих без АГ. В обох випадках найбільш поширеним порушенням провідності була неповна

блокада правої ніжки пучка Гіса – 8,75% серед хворих із АГ та 5 % серед пацієнтів без АГ.

Таблиця 3.4

## Дані ЕКГ у хворих на СІХС в залежності від наявності супутньої АГ

Ознака	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60)
Синусова тахікардія	2 (2,5%)	1 (1,7%) p>0,05
Гіпертрофія ЛШ	76 (95%)	37 (61,7%) p<0,05
Надшлуночкова екстрасистолія	5 (6,25%)	1 (1,7%) p>0,05
Шлуночкова екстрасистолія	4 (5%)	2 (3,3%) p>0,05
Порушення провідності в тому числі:	12 (15%)	6 (10%) p>0,05
Повна блокада л.н. пучка Гіса	2 (2,5%)	-
Неповна блокада л.н. пучка Гіса	2 (2,5%)	-
Повна блокада п.н. пучка Гіса	1 (1,25%)	3 (5%) p>0,05
Неповна блокада п.н. пучка Гіса	7 (8,75%)	3 (5%) p>0,05
Знижена біоелектрична активність міокарда	8 (10%)	4 (6,7%) p>0,05
Вогнищеві рубцеві зміни	61 (76,25%)	34 (56,67%) p>0,05
Інверсія зубця Т	19 (23,75%)	9 (15%) p>0,05
Синусова брадикардія	7 (8,75%)	3 (5%) p>0,05

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток від загальної кількості осіб у групі. 2. p – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Зниження біоелектричної активності міокарда спостерігалось у 10% пацієнтів із АГ та 6,7% серед хворих без АГ, наявність вогнищевих рубцевих змін – у 76,25% та 56,67% відповідно. В групі хворих із супутньою АГ зафіксована тенденція до зростання кількості інверсії зубця Т на ЕКГ – 23,75%

проти 15% у групі без супутньої АГ. Синусову брадикардію фіксували у 8,75% проти 5 % відповідно.

У таблиці 3.5. подані дані ЕхоКГ у хворих на СІХС в залежності від супутньої АГ.

Таблиця 3.5

**Показники ЕхоКГ у хворих на СІХС  
в залежності від наявності супутньої АГ**

Показник, од. виміру	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80) Me (LQ-UQ)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60) Me (LQ-UQ)
КДО, мл	152,7 (130,0-167,0)	148,1 (130,0-160,0) p>0,05
КСО, мл	75,6 (64,5-83,5)	75,2 (62,0-81,5) p>0,05
КДР, см	5,5 (5,2-5,8)	5,4 (5,1-5,8) p>0,05
КСР, см	4,1 (3,9-4,3)	4,1 (3,9-4,4) p>0,05
ТМШПс, см	1,09 (0,97-1,24)	1,05 (0,94-1,22) p>0,05
ТМШПд, см	1,02 (0,91-1,14)	0,96 (0,88-1,12) p>0,05
ТЗСЛШс, см	1,10 (1,00-1,20)	1,10 (1,00-1,20) p>0,05
ТЗСЛШд, см	1,04 (0,96-1,12)	1,00 (0,95-1,10) p>0,05
ФВ, %	49,0 (47,0-51,5)	49,0 (46,0-51,0) p>0,05
УО, мл	77,0 (67,0-84,0)	72,8 (65,5-83,0) p>0,05
Тиск в ЛА, мм рт.ст.	30,8 (26,5-34,6)	31,5 (27,2-35,4) p>0,05
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	112,5 (99,6-125,2)	107,1 (89,9-121,8) p>0,05
ММЛШ, г	228,2 (199,3-249,3)	208,9 (184,2-236,1) p<0,05

Примітки: p – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Незважаючи на наявність АГ, достовірно значимих відмінностей у об'ємних показниках ЛШ не зафіксовано: КДО – 152,7 (130,0-167,0) мл у групі із

супутньою АГ проти 148,1 (130,0-160,0) мл у групі без АГ ( $p>0,05$ ), КСО – 75,6 (64,5-83,5) мл проти 75,2 (62,0-81,5) мл ( $p>0,05$ ) відповідно.

Таку ж тенденцію зафіксовано стосовно метричних показників у обох групах. Так, серед хворих на СІХС із супутньою АГ показник КДР склав 5,5 (5,2-5,8) см, а у групі без АГ – 5,4 (5,1-5,8) см ( $p>0,05$ ), КСР – 4,1 (3,9-4,3) см та 4,1 (3,9-4,4) см ( $p>0,05$ ) відповідно.

У групі хворих на СІХС із супутньою АГ реєстрували збільшені показники товщини міжшлуночкової перетинки міокарда у порівнянні з пацієнтами без АГ. Так ТМШПс склав 1,09 (0,97-1,24) см проти 1,05 (0,94-1,22) см ( $p>0,05$ ), а ТМШПд – 1,02 (0,91-1,14) см проти 0,96 (0,88-1,12) см ( $p>0,05$ ) відповідно.

Показники товщини задньої стінки лівого шлуночка не відрізнялись в обох групах: ТЗСЛШс – 1,10 (1,00-1,20) см у пацієнтів із супутньою АГ і 1,10 (1,00-1,20) см ( $p>0,05$ ) у хворих без АГ та ТЗСЛШд – 1,04 (0,96-1,12) см і 1,00 (0,95-1,10) см ( $p>0,05$ ) відповідно.

Наявність АГ у обстежених пацієнтів достовірно не змінив функціональні властивості лівого шлуночка. Показник фракції викиду (ФВ) у обох групах не відрізнявся – 49,0 (47,0-51,5)% проти 49,0 (46,0-51,0)% ( $p>0,05$ ) відповідно.

За рівнем УО крові встановлено тенденцію до вищих показників серед хворих із супутньою АГ – 77,0 (67,0-84,0) мл проти 72,8 (65,5-83,0) мл ( $p>0,05$ ) у пацієнтів без АГ.

Тиск в системі легеневої артерії у пацієнтів із АГ склав 30,8 (26,5-34,6) мм рт.ст., а у хворих без АГ – 31,5 (27,2-35,4) мм рт.ст. ( $p>0,05$ ).

ІММЛШ у пацієнтів з СІХС і супутньою АГ склав 112,5 (99,6-125,2) г/м<sup>2</sup> проти 107,1 (89,9-121,8) г/м<sup>2</sup> у пацієнтів без гіпертонічної хвороби. Також у групі із супутньою АГ достовірно вищим був показник маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), який склав 228,2 (199,3-249,3) г проти 208,9 (184,2-236,1) г ( $p<0,05$ ) у групі хворих без гіпертонічної хвороби.

### 3.2. Особливості толерантності до фізичних навантажень у хворих із стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією

При вивченні клінічного стану пацієнтів після проведення фізичних навантажень виявлено тенденцію до зростання кількості суб'єктивних симптомів у хворих на СІХС із супутньою АГ у порівнянні з хворими без АГ (табл. 3.6).

У хворих із супутньою АГ після фізичного навантаження достовірно частіше реєстрували задишку – у 80% проти 31,7% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів без гіпертонічної хвороби. Також при наявності АГ у пацієнтів достовірно частіше фіксували стенокардію та запаморочення після фізичного навантаження у порівнянні з пацієнтами без АГ – 75% проти 30% ( $p < 0,05$ ) та 58,75% проти 23,3% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Таблиця 3.6

#### Клінічні ознаки у хворих на СІХС після виконання фізичних навантажень в залежності від наявності супутньої АГ

Клінічна ознака	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60)
Задишка	64 (80%)	19 (31,7%) $p < 0,05$
Стенокардія	60 (75%)	18 (30%) $p < 0,05$
Запаморочення	47 (58,75%)	14 (23,3%) $p < 0,05$
Втома	73 (91,25%)	41 (68,3%) $p > 0,05$
Порушення ритму	26 (32,5%)	10 (16,7%) $p > 0,05$
Цианоз/блідість	29 (36,25%)	12 (20%) $p > 0,05$
Депресія сегмента ST	36 (45%)	11 (18,3%) $p < 0,05$

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток від загальної кількості осіб у групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.



Зафіксовано тенденцію до зростання відчуття втоми у хворих із супутньою АГ – 91,25%. Серед хворих без гіпертонічної хвороби цей показник склав 68,3%. Така ж тенденція констатована для порушення ритму – 32,5% проти 16,7% відповідно. Клінічні ознаки недостатності периферичної перфузії (ціаноз/блідість) виникали частіше в групі хворих на СІХС із супутньою АГ – 36,25%. У групі без гіпертонічної хвороби цей показник склав 20%.

Депресія сегмента ST достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше фіксувалась в групі хворих із супутньою АГ – 45%. В групі без АГ цей показник склав лише 18,3%.

Результати проведення ТШХ пацієнтам із СІХС в залежності від наявності супутньої АГ подано в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

**Результати ТШХ у хворих на СІХС  
в залежності від наявності супутньої АГ**

Показник, од. виміру	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80) Me (LQ-UQ)	Хворі з СІХС без супутньої АГ (n=60) Me (LQ-UQ)
Належна дистанція, м	593,3 (554,9-634,9)	627,6 (602,1-661,3) $p < 0,05$
Пройдена дистанція, м	285,9 (269,5-300,0) $\Delta$ -110,5	339,80 (300,0-380,0) $p < 0,05$ ; $\Delta$ -87,6
ЧСС до початку ТШХ, уд/хв.	67,0 (64,0-70,0)	66,8 (63,0-71,0) $p > 0,05$
ЧСС після ТШХ, уд/хв.	93,3 (90,0-97,0) $\Delta$ 28,1	88,5 (85,0-93,0) $p < 0,05$ ; $\Delta$ 24,4
САТ до початку ТШХ, мм рт. ст.	142,9 (132,0-152,0)	126,8 (117,0-135,0) $p < 0,05$
САТ після ТШХ, мм рт. ст.	165,2 (157,0-176,0) $\Delta$ 13,5	146,2 (138,0-156,0) $p < 0,05$ ; $\Delta$ 13,2
ДАТ до початку ТШХ, мм рт. ст.	92,8 (82,0-102,0)	79,3 (71,0-87,0) $p < 0,05$
ДАТ після ТШХ, мм рт. ст.	107,3 (98,0-117,0) $\Delta$ 13,5	96,2 (90,0-102,0) $p < 0,05$ ; $\Delta$ 17,7
Спожитий O <sub>2</sub> , мл/(кг·хв)	14,5 (15,0-16,1)	17,2 (16,3-18,2) $p < 0,05$

Примітки. 1.  $p$  – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ; 2.  $\Delta$  – приріст, або зменшення (-) показника у відсотках до величин до навантаження.

Середня пройдена дистанція у пацієнтів із супутньою АГ склала 285,9 (269,5-300,0) м. Аналогічний показник у групі пацієнтів без супутньої АГ був вірогідно вище – 339,8 (300,0-380,0) м ( $p < 0,05$ ).

Зменшення показника належної пройденої дистанції у пацієнтів обох груп на 110,5% і 87,6% відповідно супроводжувалось неадекватною відповіддю серцево-судинної системи, що проявлялось непропорційним збільшенням ЧСС, САТ та ДАТ.

Частота серцевих скорочень у пацієнтів обох груп до початку проведення ТШХ достовірно не відрізнялась і склала 67,0 (64,0-70,0) уд/хв у хворих із супутньою АГ та 66,8 (63,0-71,0) уд/хв у хворих без гіпертонічної хвороби.

Проте після проведення ТШХ констатовано достовірне підвищення ЧСС серед пацієнтів із супутньою АГ – 93,3 (90,0-97,0) уд/хв проти 88,5 (85,0-93,0) уд/хв ( $p < 0,05$ ).

Зміни систолічного та діастолічного артеріального тиску були достовірно більш вираженими у групі хворих із супутньою АГ. САТ до початку ТШХ в групі із супутньою АГ склав 142,9 (132,0-152,0) мм рт. ст., а в групі без АГ – 126,8 (117,0-135,0) мм рт. ст. Після навантаження САТ склав 165,2 (157,0-176,0) мм рт. ст. проти 146,2 (138,0-156,0) мм рт. ст. відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таку ж закономірність констатовано при оцінці показника ДАТ, який до початку ТШХ у групі із супутньою АГ склав 92,8 (82,0-102,0) мм рт. ст., а у пацієнтів без гіпертонічної хвороби – 79,3 (71,0-87,0) мм рт. ст. Після ТШХ цей показник склав 107,3 (98,0-117,0) мм рт. ст. та 96,2 (90,0-102,0) мм рт. ст. відповідно ( $p < 0,05$ ).

Рівень спожитого  $O_2$  у групі пацієнтів із супутньою АГ був достовірно менший – 14,5 (15,0-16,1) мл/(кг·хв) проти 17,2 (16,3-18,2) мл/(кг·хв) серед пацієнтів без гіпертонічної хвороби ( $p < 0,05$ ).

При аналізі індивідуального сприйняття навантаження за модифікованою шкалою Борга зафіксовано тенденцію до збільшення числа балів серед пацієнтів на СІХС, які страждають на гіпертонічну хворобу в порівнянні з хворими без супутньої АГ (табл. 3.8.).

Таблиця 3.8

**Шкала індивідуального сприйняття навантаження (модифікована шкала Борга) у хворих на СІХС в залежності від наявності супутньої АГ**

Ознака, бали	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80) Me (LQ-UQ)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60) Me (LQ-UQ)
Втома	4,3 (4,0-5,0)	3,7 (3,0-4,0) p<0,05
Відчуття	4,1 (3,0-5,0)	2,7 (2,0-4,0) p>0,05
Задишка	4,2 (3,0-5,0)	2,5 (2,0-3,0) p<0,05
Біль за грудиною	4,1 (3,0-5,0)	2,5 (2,0-3,0) p<0,05
Загальна сума балів	16,8 (15,0-19,0)	11,5 (10,0-13,0) p<0,05

Примітки. p – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Пацієнти із супутньою АГ власні відчуття втоми, задишки та болю за грудиною оцінили у 4,3 (4,0-5,0), 4,2 (3,0-5,0) та 4,1 (3,0-5,0) бали відповідно. Ці показники були достовірно вищими у порівнянні з аналогічними оцінками у хворих, які не мали гіпертонічної хвороби – 3,7 (3,0-4,0), 2,5 (2,0-3,0), 2,5 (2,0-3,0) відповідно (p<0,05).

Загальна сума балів після навантаження у пацієнтів із супутньою АГ склала 16,8 (15,0-19,0), що достовірно вище у порівнянні з хворими без АГ, де оцінка склала 11,5 (10,0-13,0) (p<0,05).

### **3.3. Показники лабораторних досліджень і специфічних біомаркерів у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією**

Результати окремих біохімічних показників крові у пацієнтів з СІХС в залежності від наявності супутньої АГ подані в таблиці 3.9.

Показник креатиніну у групі хворих із супутньою гіпертонічною хворобою був достовірно вищим у порівнянні з пацієнтами без АГ – 125,8 (112,6-136,7) мкмоль/л проти 111,3 (96,4-124,3) мкмоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ). У хворих із супутньою АГ рівень сечовини склав – 6,0 (4,9-6,8) мкмоль/л і 6,0 (4,9-7,4) мкмоль/л для пацієнтів без АГ.

Таблиця 3.9

**Показники креатиніну, сечовини, рШКФ, АСТ, АЛТ у пацієнтів з СІХС в залежності від наявності супутньої АГ**

Показник, од. виміру	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80) Me (LQ-UQ)	Хворі з СІХС без супутньої АГ (n=60) Me (LQ-UQ)
Креатинін, мкмоль/л	125,8 (112,6-136,7)	111,3 (96,4-124,3) $p < 0,05$
Сечовина, мкмоль/л	6,0 (4,9-6,8)	6,0 (4,9-7,4) $p > 0,05$
рШКФ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	76,8 (61,5-88,6)	83,0 (65,7-95,3) $p > 0,05$
АСТ, ммоль/л	0,34 (0,22-0,40)	0,29 (0,20-0,32) $p < 0,05$
АЛТ, ммоль/л	0,41 (0,22-0,54)	0,31 (0,19-0,36) $p < 0,05$
Натрій, ммоль/л	148,3 (146,2-150,5)	142,3 (140,3-147,9) $p < 0,05$
Калій, ммоль/л	4,5 (4,3-4,8)	4,5 (4,2-4,8) $p > 0,05$

Примітки: p – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Рівень концентрації в крові печінкових ферментів в обстежених групах хворих був в межах норми. В той же час в групі хворих із супутньою АГ рівень АСТ достовірно відрізнявся від хворих без АГ і відповідно склав – 0,34 (0,22-0,40) ммоль/л проти 0,29 (0,20-0,32) ммоль/л, а концентрація АЛТ – 0,41 (0,22-0,54) ммоль/л проти 0,31 (0,19-0,36) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ).

Показник рШКФ для хворих із супутньою гіпертонічною хворобою склав 76,8 (61,5-88,6) мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, а для пацієнтів без АГ – 83,0 (65,7-95,3) мл/хв/1,73м<sup>2</sup>.

Показники ліпідного обміну у хворих з СІХС в залежності від наявності супутньої АГ подані в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

**Показники ліпідного обміну у хворих із СІХС в залежності від наявності супутньої АГ**

Показник, од. виміру	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80) Me (LQ-UQ)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60) Me (LQ-UQ)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,76 (3,95-5,45)	4,72 (3,67-5,20) p<0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,68 (1,01-2,11)	1,49 (0,88-1,80) p>0,05
ЛПНГ, ммоль/л	2,00 (1,51-2,36)	2,01 (1,38-2,47) p>0,05
ЛПДНГ, ммоль/л	0,54 (0,49-0,62)	0,53 (0,48-0,57) p>0,05
ЛПВГ, ммоль/л	1,11 (1,03-1,22)	1,21 (1,05-1,32) p<0,05
Індекс атерогенності	3,27 (2,25-3,71)	3,12 (2,27-3,65) p<0,05

Примітки. p – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Серед пацієнтів двох груп достовірно відрізняються рівні загального холестерину та ліпопротеїдів високої густини. Так, ЗХС в групі пацієнтів із супутньою АГ склав 4,76 (3,95-5,45) ммоль/л, а ЛПВГ – 1,11 (1,03-1,22) ммоль/л проти 4,72 (3,67-5,20) ммоль/л (p<0,05) і 1,21 (1,05-1,32) ммоль/л (p<0,05) в групі без супутньої АГ відповідно (p<0,05). Подібну закономірність спостерігали і при оцінці рівня тригліцеридів. Показник ТГ в групі із АГ склав 1,68 (1,01-2,11) ммоль/л проти 1,49 (0,88-1,80) ммоль/л в групі без АГ. Показники ЛПНГ і ЛПДНГ в обох групах достовірно не відрізнялись. Так, ЛПНГ склав 2,00 (1,51-2,36) ммоль/л в групі із АГ та 2,01 (1,38-2,47) ммоль/л в групі без АГ. ЛПДНГ – 0,54 (0,49-0,62) ммоль/л та 0,53 (0,48-0,57) ммоль/л відповідно. Індекс атерогенності достовірно був вищим у групі пацієнтів із супутньою АГ і склав 3,27 (2,25-3,71), а у групі без АГ – 3,12 (2,27-3,65).

Рівні МА та ST2 в сироватці крові у хворих з СІХС в залежності від наявності супутньої АГ подані в таблиці 3.11.

Зафіксовано, що серед пацієнтів обох груп достовірно відрізняються рівень МА. У групі із супутньою АГ він склав 6,13 (5,01-7,39) мкмоль/л проти 5,39 (4,12-6,58) мкмоль/л у сироватці пацієнтів без супутньої АГ ( $p < 0,05$ ).

Концентрація ST2 була вищою серед хворих із гіпертензією – 38,10 (27,40-46,76) нг/мл проти 34,36 (25,18-41,57) нг/мл серед хворих без АГ.

Таблиця 3.11

**Рівні МА і ST2 у хворих із СІХС в залежності від наявності супутньої АГ**

Показник, од. виміру	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80) Me (LQ-UQ)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60) Me (LQ-UQ)
МА, мкмоль/л	6,13 (5,01-7,39)	5,39 (4,12-6,58) $p < 0,05$
ST2, нг/мл	38,10 (27,40-46,76)	34,36 (25,18-41,57) $p > 0,05$

Примітки.  $p$  – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Встановлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між показником активності оксидативного стресу МА і рівнем ЗХ у пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав  $r = 0,1587$  ( $p > 0,05$ ) (рис.3.1.).

У групі пацієнтів на СІХС без супутньої АГ виявлено слабкий зворотній кореляційний зв'язок між рівнем МА і ЗХ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав  $r = -0,1119$  ( $p > 0,05$ ) (рис.3.2.).

Констатовано слабкий прямий кореляційний зв'язок між концентрацією МА і рівнем ЛПНГ у плазмі пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав  $r = 0,2706$  ( $p < 0,05$ ) (рис.3.3.).

У групі пацієнтів на СІХС без супутньої АГ виявлено слабкий зворотній кореляційний зв'язок між рівнем МА і ЛПНГ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав  $r = -0,0617$  ( $p > 0,05$ ) (рис.3.4.)

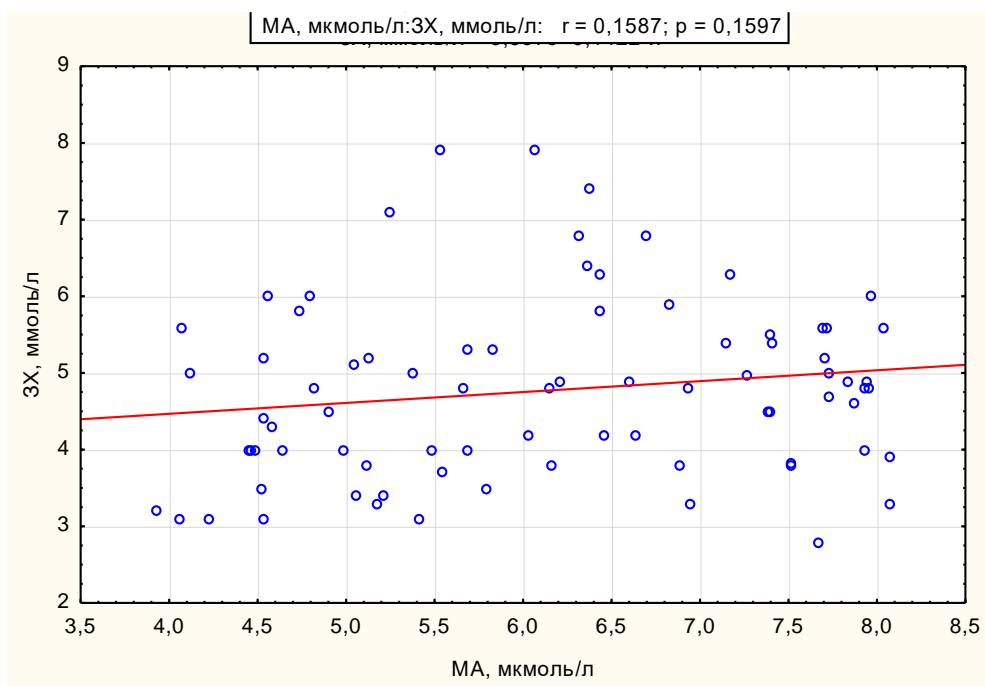


Рис. 3.1. Кореляційний зв'язок між концентрацією МА і ЗХ у крові пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ.

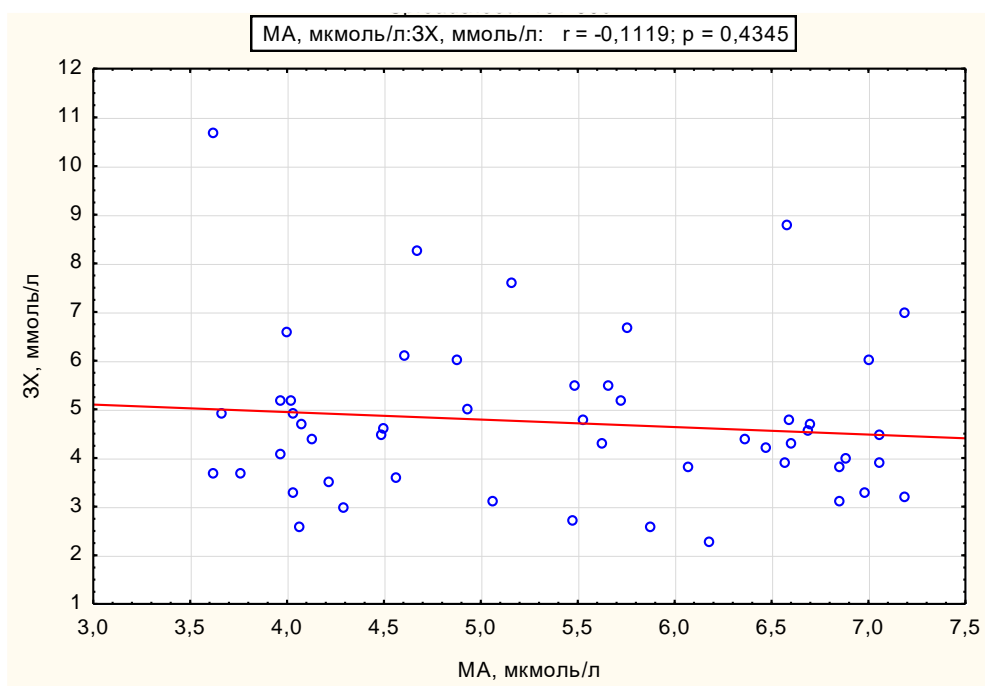


Рис. 3.2. Кореляційний зв'язок між концентрацією МА і ЗХ у крові пацієнтів із стабільною ІХС без супутньої АГ.

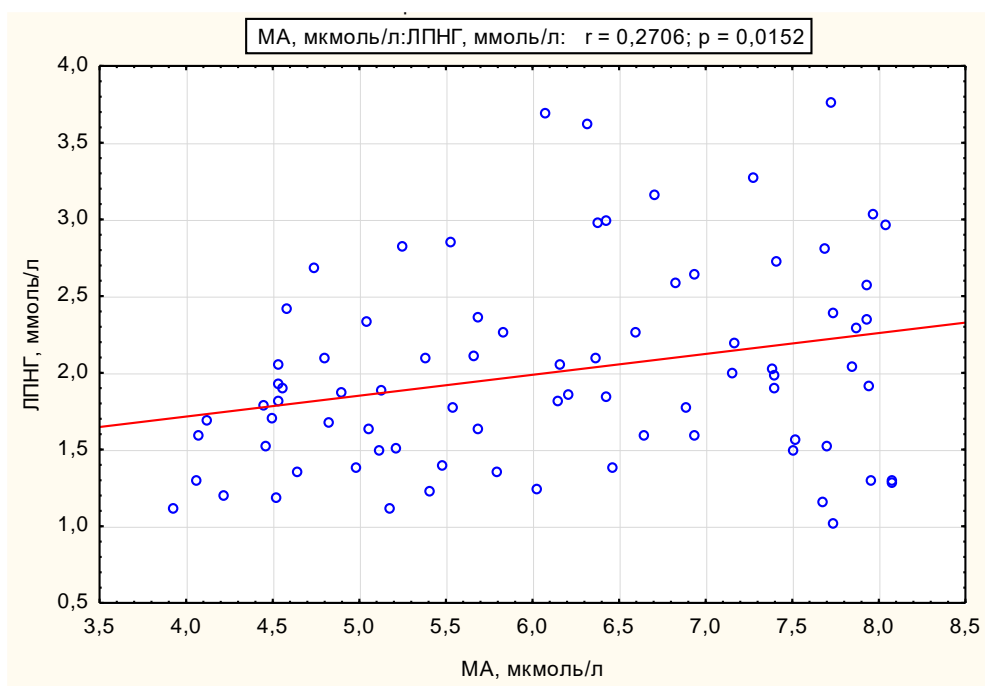


Рис. 3.3. Кореляційний зв'язок між концентрацією МА і ЛПНГ у крові пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ.

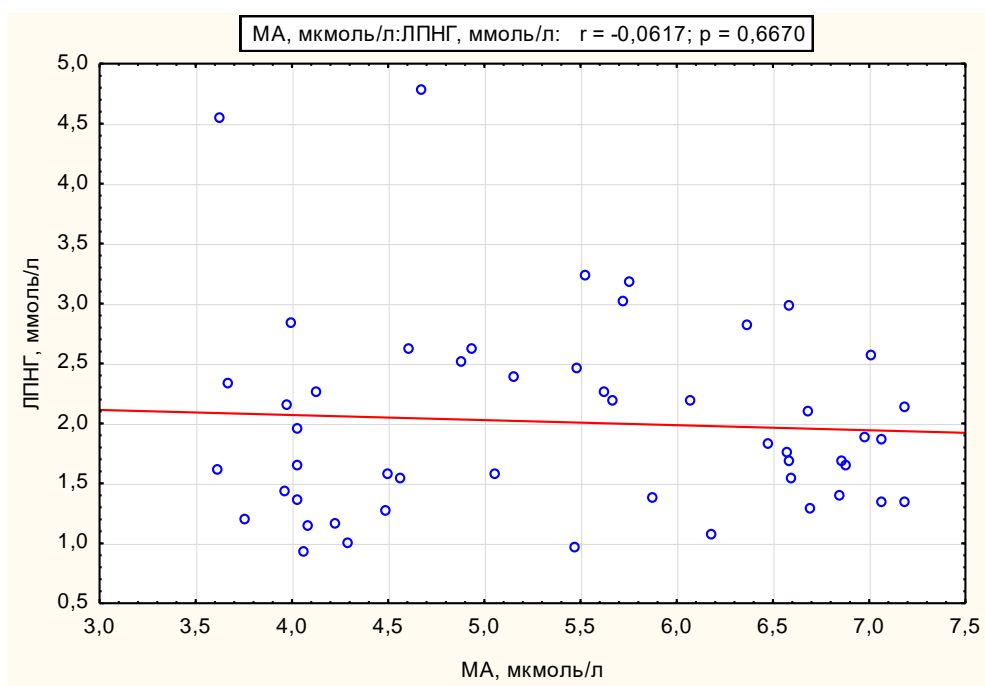


Рис. 3.4. Кореляційний зв'язок між концентрацією МА і ЛПНГ у крові пацієнтів із стабільною ІХС без супутньої АГ.



У групі пацієнтів на СІХС із супутньою АГ констатовано слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 і ІММЛШ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав  $r=0,1033$  ( $p>0,05$ ) (рис.3.5.).

У групі пацієнтів на СІХС без супутньої АГ зафіксовано слабкий зворотній кореляційний зв'язок між рівнем ST2 і ІММЛШ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав  $r=-0,0669$  ( $p>0,05$ ) (рис.3.6.).

### 3.4. Якість життя хворих із стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією

Результати застосування опитувальника MacNEW для оцінки якості життя пацієнтів з СІХС в залежності від супутньої АГ подано в таблиці 3.12.

Констатовано, що у пацієнтів із супутньою АГ достовірно нижчі показники фізичного функціонування – 4,06 (3,90-5,40) проти 4,27 (4,00-5,00) серед пацієнтів без АГ ( $p<0,05$ ). Достовірно гіршими були також показники соціального функціонування і сумарний бал опитувальника MacNEW серед хворих з АГ – 4,11 (4,00-5,00) проти 4,70 (4,00-5,00) серед пацієнтів без АГ та 4,05 (4,00-5,00) проти 4,40 (4,00-4,66) відповідно ( $p<0,05$ ).

Таблиця 3.12

#### Якість життя пацієнтів із СІХС в залежності від наявності супутньої АГ за результатами проходження опитувальника MacNEW

Показник, од. виміру	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80) Me (LQ-UQ)	Хворі з СІХС без супутньої АГ (n=60) Me (LQ-UQ)
Фізичне функціонування	4,06 (3,90-5,40)	4,27 (4,00-5,00) $p<0,05$
Емоційне функціонування	3,98 (3,00-5,00)	4,23 (3,00-5,00) $p>0,05$
Соціальне функціонування	4,11 (4,00-5,00)	4,70 (4,00-5,00) $p<0,05$
Сумарний бал	4,05 (4,00-5,00)	4,40 (4,00-4,66) $p<0,05$

Примітки.  $p$  – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

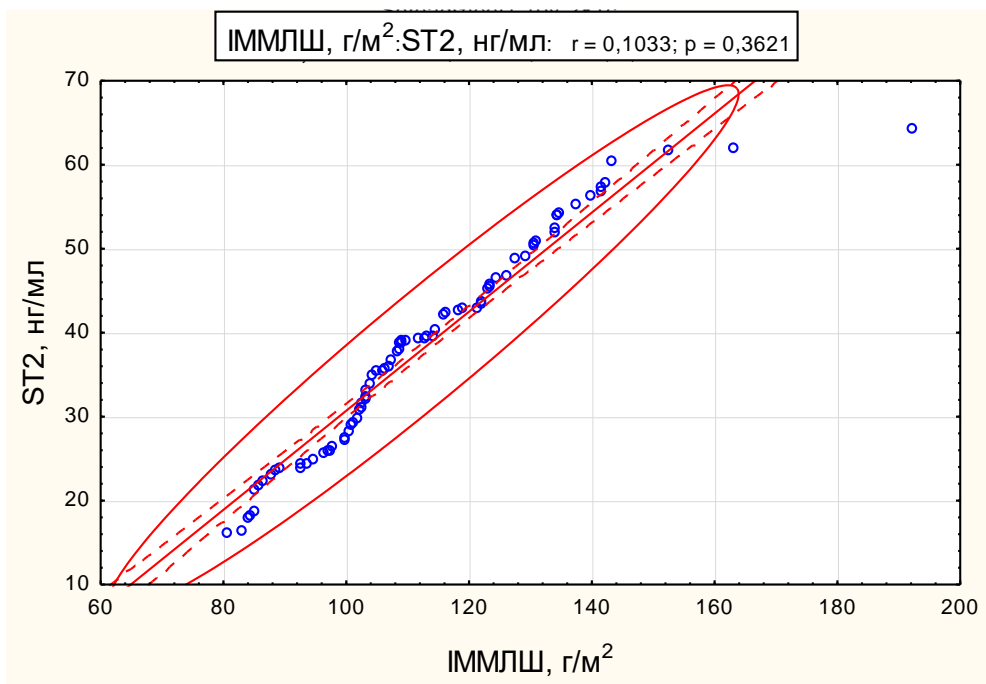


Рис. 3.5. Кореляційний зв'язок між концентрацією ST2 і IMMЛШ у пацієнтів із стабільною ІХС із супутньою АГ.

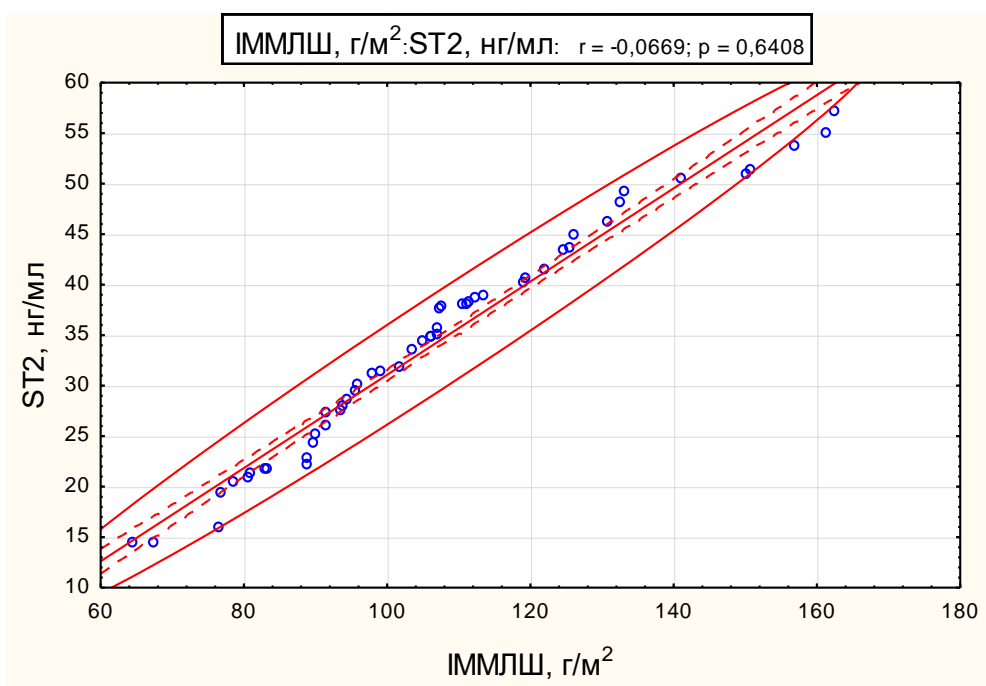


Рис. 3.6. Кореляційний зв'язок між концентрацією ST2 і IMMЛШ у пацієнтів із стабільною ІХС без супутньої АГ.

Показники якості життя за опитувальником SAQ пацієнтів з СІХС в залежності від супутньої АГ подано в таблиці 3.13.

Констатовано, що якість життя є достовірно вищою у пацієнтів без наявності супутньої АГ. Так, показник обмеження фізичної активності серед хворих на СІХС та супутньою АГ склав 39,06 (30,32-51,66) % проти 55,57 (50,33-61,60)% у пацієнтів без АГ. Стабільність приступів стенокардії була нижчою серед обстежених з АГ і склала 42,40 (33,00-59,12)%, тоді як серед хворих без АГ цей показник дорівнював 50,67 (46,77-54,69)%. Приступи стенокардії частіше турбували хворих із супутньою АГ – 38,11 (31,15-55,65)% проти 51,87 (47,52-56,23)% у пацієнтів без АГ. Загальна задоволеність лікуванням також була нижчою серед пацієнтів із АГ – 40,05 (32,54-61,12)% проти 55,93 (47,27-68,11)% серед хворих без АГ. Відношення пацієнтів до захворювання у хворих із супутньою АГ склала 43,34 (33,65-64,66)%, а у хворих без АГ – 57,35 (47,09-67,60)% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.13

**Якість життя пацієнтів із СІХС в залежності від наявності супутньої АГ за результатами проходження опитувальника SAQ**

Показник	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80) Me (LQ-UQ)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60) Me (LQ-UQ)
Обмеження фізичної активності, %	39,06 (30,32-51,66)	55,57 (50,33-61,60) $p < 0,05$
Стабільність приступів стенокардії, %	42,40 (33,00-59,12)	50,67 (46,77-54,69) $p < 0,05$
Частота приступів стенокардії, %	38,11 (31,15-55,65)	51,87 (47,52-56,23) $p < 0,05$
Задоволеність лікуванням, %	40,05 (32,54-61,12)	55,93 (47,27-68,11) $p < 0,05$
Відношення пацієнта до захворювання, %	43,34 (33,65-64,66)	57,35 (47,09-67,60) $p < 0,05$

Примітки.  $p$  – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Показники якості життя за опитувальником SF36 пацієнтів з СІХС в залежності від супутньої АГ подано в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14

**Якість життя пацієнтів із СІХС в залежності від наявності супутньої АГ за результатами проходження опитувальника SF36**

Показник	Хворі з СІХС та супутньою АГ (n=80) Me (LQ-UQ)	Хворі з СІХС без супутньою АГ (n=60) Me (LQ-UQ)
Фізичне функціонування, %	38,76 (30,32-51,66)	45,78 (40,52-50,14) p<0,05
Рольове функціонування обумовлене фізичним станом, %	42,80 (33,00-59,12)	43,43 (39,38-47,37) p<0,05
Інтенсивність болю, %	45,61 (31,15-55,65)	54,05 (49,76-58,27) p>0,05
Загальний стан здоров'я, %	45,15 (32,54-61,12)	53,17 (49,12-56,75) p>0,05
Життєва активність, %	43,34 (33,65-64,66)	45,84 (41,60-49,81) p>0,05
Соціальне функціонування, %	51,06 (30,32-51,66)	53,19 (46,83-60,35) p>0,05
Рольове функціонування обумовлене емоційним станом, %	48,43 (33,00-59,12)	51,19 (46,20-56,17) p<0,05
Психічне здоров'я, %	45,23 (31,15-55,65)	51,26 (46,43-57,23) p<0,05
Середній показник фізичної шкали, %	43,08 (32,54-61,12)	49,11 (47,05-51,34) p<0,05
Середній показник емоційної шкали, %	47,01 (33,65-64,66)	50,37 (48,87-52,20) p<0,05

Примітки. p – вірогідність різниці між групою хворих із супутньою АГ порівняно з хворими без супутньої АГ.

Виявлено, що переважна більшість показників якості життя достовірно вищі серед пацієнтів, які не страждають на АГ. Фізичне функціонування було нижчим серед пацієнтів із супутньою АГ і склало 38,76 (30,32-51,66)% проти 45,78 (40,52-50,14)% у хворих без АГ. Така ж закономірність була зафіксована для рольового функціонування обумовленого фізичним станом та рольового функціонування обумовленого емоційним станом – 42,80 (33,00-59,12)% проти 43,43 (39,38-47,37)% та 48,43 (33,00-59,12)% проти 51,19 (46,20-56,17)% відповідно. Якість психічного здоров'я у пацієнтів із супутньою АГ була нижчою і склала 45,23 (31,15-55,65)%, а у хворих без супутньої АГ – 51,26

(46,43-57,23)%. Середні показники фізичної і емоційної шкали також були нижчими серед пацієнтів із супутньою АГ у порівнянні з хворими без гіпертонічної хвороби і склали 43,08 (32,54-61,12)% проти 49,11 (47,05-51,34)% та 47,01 (33,65-64,66)% проти 50,37 (48,87-52,20)% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що пацієнти із супутньою АГ мають очікувано гірші результати клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень. Зокрема, у пацієнтів на СІХС із супутньою АГ було відмічено достовірне збільшення частоти болю у грудях, серцебиття, головного болю та запаморочення 92,5%, 45%, 56,25%, 62,5% проти 78,4%, 13,75%, 19,6% та 31,4% відповідно серед хворих без супутньої АГ ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із супутньою АГ зафіксовано тенденцію до збільшення числа перебоїв в роботі серця та швидкої втомлюваності. У хворих із супутньою АГ середня пройдена дистанція за результатами ТШХ склала 285,9 (269,5-300,0) м, що достовірно нижче у порівнянні із пацієнтами без АГ – 339,8 (300,0-380,0) м ( $p < 0,05$ ).

Також у хворих із супутньою АГ достовірно вищими є показники ЗХ – 4,76 (3,95-5,45) проти 4,72 (3,67-5,20) у хворих без АГ та індексу атерогенності - 3,27 (2,25-3,71) проти 3,12 (2,27-3,65) відповідно ( $p < 0,05$ ). Така сама закономірність виявлена і для одного з головних біомаркерів оксидативного стресу – МА. Його рівень складав 6,13 (5,01-7,39) мкмоль/л у хворих із супутньою АГ проти 5,39 (4,12-6,58) мкмоль/л у пацієнтів без АГ ( $p < 0,05$ ).

Очевидно, що все це пояснюється поєднаним негативним впливом СІХС разом із гіпертонічною хворобою, які суттєво взаємогіршують перебіг захворювання та стану пацієнта. Додатковим підтвердженням цьому є якість життя пацієнтів згідно даних спеціалізованих опитувальників. У зв'язку з цим доцільним буде розгляд варіантів лікування обстежених груп пацієнтів із застосуванням медикаментозних препаратів, які одночасно впливають на патогенетичні механізми як СІХС, так і АГ, зокрема мельдонію та фолієвої кислоти.

Таким чином, можна стверджувати, що супутня АГ погіршує клінічний перебіг СІХС у відновному періоді після перенесеного перкутанного

коронарного втручання. У пацієнтів із супутньою АГ відмічено достовірне збільшення частоти болю в грудях, серцебиття, головного болю та запаморочення. У них також зафіксовано тенденцію до збільшення числа перебоїв в роботі серця, швидкої втомлюваності та задишки.

У хворих на СІХС із супутньою АГ явища ГЛШ за даними ЕКГ зустрічались достовірно частіше. Також при наявності супутньої АГ у пацієнтів констатовано тенденцію до зростання кількості епізодів порушення ритму та провідності, зниження біоелектричної активності міокарда. Серед хворих із супутньою АГ зафіксована тенденція до зростання кількості інверсій зубця Т на ЕКГ та синусової брадикардії.

Слід відмітити, що незалежно від наявності супутньої АГ, достовірно значимих відмінностей у об'ємних показниках ЛШ за даними Ехо-КГ не виявлено. Таку ж тенденцію констатовано і для метричних показників у обох групах. Однак у групі хворих на СІХС із супутньою АГ зафіксовано тенденцію до збільшення показників ТМШП. Наявність АГ у обстежених хворих достовірно не змінив функціональні властивості ЛШ – показник ФВ у обох групах не відрізнявся. Серед пацієнтів із супутньою АГ достовірно вищим був тільки показник ІММЛШ.

У хворих на СІХС із супутньою АГ констатовано достовірне зростання інтенсивності задишки, стенокардії, запаморочення, появи депресії сегмента ST на ЕКГ після перенесеного фізичного навантаження. Зафіксовано тенденцію до зростання відчуття втоми, порушень серцевого ритму, ціанозу/блідості. Наявність супутньої АГ достовірно погіршував показники ТШХ у хворих на СІХС. Зменшення показника пройденої дистанції у пацієнтів обох груп супроводжувалось неадекватною відповіддю серцево-судинної системи, що проявлялось непропорційним зростанням ЧСС, САТ і ДАТ. Серед хворих на СІХС із супутньою АГ зафіксовано достовірне збільшення числа балів, які відображали індивідуальні відчуття втоми, задишки та болю в грудях за модифікованою шкалою Борга. У пацієнтів із супутньою АГ констатовано достовірно вищі значення ЗХ, ІА і зниження концентрації ЛПВГ в сироватці

крові. Також у цих хворих зафіксовано тенденцію до зростання концентрації ТГ та ЛПДНГ.

Встановлено, що при наявності супутньої АГ у пацієнтів на СІХС достовірно підвищувалась концентрація МА, і спостерігалась тенденція до зростання рівня ST2 в крові. Встановлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між МА і рівнем ЗХ у хворих із СІХС та супутньою АГ. У групі без супутньої АГ цей зв'язок був слабким зворотнім. Також констатовано слабкий прямий кореляційний зв'язок між концентрацією МА і рівнем ЛПНГ в плазмі у хворих на СІХС із супутньою АГ. Серед обстежених без АГ між цими показниками виявлено слабкий зворотній кореляційний зв'язок.

Якість життя пацієнтів на СІХС із супутньою АГ за даними опитувальників MacNew, SAQ та SF-36 була достовірно нижчою у порівнянні із хворими без супутньої АГ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Волинський ДА, Вакалюк ІП, Деніна РВ. Особливості відновного періоду хворих з інфарктом міокарда та супутньою артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції: «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку». (м. Харків, 11-12 квітня 2019 року) [10].

2. Волинський Д. Перспективи застосування мельдонію та фолієвої кислоти для покращення стану пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. *Art Of Medicine Scientific and practical journal [інтернет]*. 2021; 5(4(20)):13-9. Available from: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/714>. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.13> [5].

3. Волинський ДА. Зв'язок між змінами концентрації малонового діальдегіду та показниками ліпідного спектру крові у пацієнтів з стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 р. с.70). DOI:10.5281/zenodo.6814338 [8].

## РОЗДІЛ 4

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛЬДОНІУ ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

У даному розділі представлені результати контрольованого спостереження протягом 6 місяців для оцінки ефективності лікування препаратами стандартної терапії, доповненої мельдонієм та фолієвою кислотою.

#### **4.1 Динаміка клініко-інструментальних показників у хворих із стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування**

В ході лікування хворих на СІХС із супутньою АГ зафіксовано покращення самопочуття із зменшенням вираженості клінічних проявів (табл. 4.1).

У всіх групах пацієнтів після 1 і 6 місяців лікування констатовано позитивну динаміку і зменшення проявів задишки, болю в грудях та епізодів серцебиття. Після 6-ти місяців лікування задишка турбувала 4 (20%) пацієнтів, які отримували стандартну терапію. У групі хворих, яким додавали фолієву кислоту цей показник склав 2 (10%). При додаванні мельдонію задишку через 6 місяців відмічали 3 (15%) пацієнтів, а при одночасному застосуванні мельдонію і фолієвої кислоти – 4 (20%) хворих. Зменшення суб'єктивного відчуття болю в грудях через 6 місяців лікування відмічали більше половини – 11(55%) хворих, які отримували базову терапію. При додаванні фолієвої кислоти або мельдонію біль в грудях відчували половина пацієнтів – 10 (50%). При одночасному застосуванні фолієвої кислоти з мельдонієм через 6 місяців лікування біль в грудях відчували тільки 5 (25%) хворих. У всіх групах відмічено зменшення проявів серцебиття, незалежно від отриманого лікування. Так, даний симптом через 6 місяців терапії відчували 5 (25%) пацієнтів у групах стандартної терапії, фолієвої кислоти і комбінованого її застосування із мельдонієм. При додаванні тільки мельдонію серцебиття відчували 4 (20%) хворих.



Таблиця 4.1

## Динаміка клінічних ознак в ході лікування хворих з СІХС та супутньою АГ

Скарги	Базова терапія (n=20)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20)			Базова терапія + мельдоній (n=20)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Задишка	9 (45%)	6 (30%)	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$	7 (35%)	4 (20%) $p_1 > 0,05$	3 (15%) $p_2 > 0,05$	11 (55%)	7 (35%) $p_1 > 0,05$	4 (20%) $p_2 > 0,05$
Біль у грудях	17 (85%)	14 (70%)	11 (55%)	18 (90%)	13 (65%) $p_1 > 0,05$	10 (50%) $p_2 > 0,05$	19 (95%)	13 (65%) $p_1 > 0,05$	10 (50%) $p_2 > 0,05$	20 (100%)	9 (45%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$
Серцебиття	10 (50%)	7 (35%)	5 (25%)	9 (45%)	6 (30%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$	8 (40%)	6 (30%) $p_1 > 0,05$	4 (20%) $p_2 > 0,05$	9 (45%)	6 (30%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$
Швидка втомлюваність	17 (85%)	12 (60%)	11 (55%)	14 (70%)	9 (45%) $p_1 > 0,05$	8 (40%) $p_2 > 0,05$	16 (80%)	11 (55%) $p_1 > 0,05$	7 (35%) $p_2 > 0,05$	18 (90%)	14 (70%) $p_1 > 0,05$	6 (30%) $p_2 > 0,05$
Перебої в роботі серця	8 (40%)	6 (30%)	4 (20%)	9 (45%)	8 (40%) $p_1 > 0,05$	6 (30%) $p_2 > 0,05$	7 (35%)	5 (25%) $p_1 > 0,05$	3 (15%) $p_2 > 0,05$	12 (60%)	10 (50%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$
Систолічний шум на верхівці	2 (10%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (10%)	1 (5%) $p_1 > 0,05$	1 (5%) $p_2 > 0,05$	2 (10%)	2 (10%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$	1 (5%)	1 (5%) $p_1 > 0,05$	1 (5%) $p_2 > 0,05$

Продовження табл. 4.1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Акцент II тону над аортою	10 (50%)	8 (40%)	5 (25%)	11 (55%)	8 (40%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$	12 (60%)	9 (45%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$	12 (60%)	9 (45%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$
Головний біль	14 (70%)	10 (50%)	7 (35%)	9 (45%)	6 (30%) $p_1 > 0,05$	7 (35%) $p_2 > 0,05$	13 (65%)	11 (55%) $p_1 > 0,05$	8 (40%) $p_2 > 0,05$	9 (45%)	4 (20%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$
Запаморо- чення	15 (75%)	11 (55%)	7 (35%)	13 (65%)	9 (45%) $p_1 > 0,05$	7 (35%) $p_2 > 0,05$	12 (60%)	7 (35%) $p_1 > 0,05$	4 (20%) $p_2 > 0,05$	10 (50%)	5 (25%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$
Збіль- шення печінки	19 (95%)	15 (75%)	11 (55%)	16 (80%)	12 (60%) $p_1 > 0,05$	8 (40%) $p_2 > 0,05$	15 (75%)	9 (45%) $p_1 > 0,05$	7 (35%) $p_2 > 0,05$	13 (65%)	9 (45%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$
Сухі хрипи	3 (15%)	2 (0%)	1 (5%)	5 (25%)	4 (20%) $p_1 > 0,05$	3 (15%) $p_2 > 0,05$	3 (15%)	1 (5%) $p_1 > 0,05$	1 (5%) $p_2 > 0,05$	8 (40%)	6 (30%) $p_1 > 0,05$	6 (30%) $p_2 < 0,05$
Набряки н/к	7(35%)	4 (20%)	4 (20%)	9 (45%)	6 (30%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$	9 (45%)	5 (25%) $p_1 > 0,05$	3 (15%) $p_2 > 0,05$	12 (60%)	8 (40%) $p_1 > 0,05$	6 (30%) $p_2 > 0,05$
Вологі хрипи	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%) $p_1 > 0,05$	0 (0%) $p_2 > 0,05$	0 (0%)	0 (0%) $p_1 > 0,05$	0 (0%) $p_2 > 0,05$	0 (0%)	0 (0%) $p_1 > 0,05$	0 (0%) $p_2 > 0,05$
Шум у вухах	12 (60%)	9 (45%)	7 (35%)	11 (55%)	8 (40%) $p_1 > 0,05$	6 (30%) $p_2 > 0,05$	9 (45%)	5 (25%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$	5 (25%)	2 (10%) $p_1 < 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці показника відповідно до показника до лікування.

Швидку втомлюваність фіксували у 11 (55%) хворих після 6 місяців стандартної терапії. Додавання фолієвої кислоти знизило цей показник – його відчували 10 (50%) пацієнтів. При додаванні до стандартного лікування мельдонію і його комбінації з фолієвою кислотою швидку втомлюваність відмічали у 7 (35%) і 6 (30%) пацієнтів відповідно.

В ході дослідження зафіксовано зниження кількості епізодів перебоїв у роботі серця у всіх групах пацієнтів. Серед тих, які отримували лише стандартну терапію, цей показник після 6 місяців лікування склав 4 (20%), 6 (30%) – при додаванні фолієвої кислоти, 3 (15%) – при додаванні мельдонію і 5 (25%) – при комбінації обох додаткових препаратів зі стандартним лікуванням.

У всіх групах пацієнтів констатовано зменшення головного болю на фоні проведеного лікування. Даний показник через 6 місяців відмічали 9 (45%) пацієнтів групи стандартного лікування та фолієвої кислоти. В групі мельдонію він склав 8 (40%) хворих, а при комбінованому застосуванні обох препаратів – 2 (10%).

Відчуття запаморочення протягом дослідження знижувалось у всіх хворих. На фоні стандартного лікування і його комбінації з фолієвою кислотою через 6 місяців даний симптом відчували 7 (35%) пацієнтів. Додавання мельдонію дозволило знизити показник до 4 (20%) хворих, а комбінація базової терапії з фолієвою кислотою і мельдонієм до 2 (10%) пацієнтів.

Тенденцію до зниження інтенсивності констатовано і з шумом у вухах. При стандартній терапії через 6 місяців його відчували 7 (35%) хворих, при додаванні фолієвої кислоти – 6 (30%), при застосуванні мельдонію і його одночасної комбінації з фолієвою кислотою в складі базового лікування – 2 (10%) хворих.

Описані клінічні закономірності у ефективності лікування мали місце на фоні зменшення інтенсивності систолічного шуму на верхівці, акценту II тону над аортою, сухих хрипів, набряків нижніх кінцівок і гепатомегалії.

Констатовано зменшення вираженості клінічних проявів у хворих на СІХС без супутньої АГ на фоні застосування мельдонію та фолієвої кислоти (табл. 4.2).

У пацієнтів, які отримували базову терапію в поєднанні з мельдонієм та його комбінації з фолієвою кислотою зафіксовано зменшення інтенсивності болю в грудях. На початку лікування в групі мельдонію і його комбінації з фолієвою кислотою 8 (53,3%) і 10 (66,7%) хворих відповідно відмічали наявність симптому, а після 6 місяців застосування медикаментів показник знизився до 3 (20%) і 2 (13,3%) відповідно.

Така ж тенденція спостерігалась при оцінці швидкої втомлюваності хворих на СІХС без супутньою АГ. В групі базової терапії з додаванням мельдонію на початку дослідження 9 (60%) пацієнтів страждали від даного симптому. Після 6 місяців лікування показник зменшився до 1 (6,7%).

При одночасному застосуванні базової терапії з комбінацією фолієвої кислоти і мельдонія кількість хворих, які скаржились на швидку втомлюваність, зменшилась з 10 (66,7%) на початку дослідження до 2 (13,3%) після його завершення.

Перебої в роботі серця на початку лікування відчували 7 (46,7%), 3 (20%) і 3 (20%) пацієнтів з групи фолієвої кислоти, мельдонію і їх комбінованого застосування відповідно. Після 6 місяців цей показник знизився до 3 (20%), 1 (6,7%) і 1 (6,7%) відповідно.

У всіх досліджуваних групах вдалось досягнути зниження шуму у вухах. На фоні базового лікування показник зменшився з 5 (33,3%) пацієнтів до 1 (6,7%). При додаванні фолієвої кислоти – з 6 (40%) до 3 (20%) хворих відповідно. При додаванні мельдонію шум у вухах в 5 (33,3%) пацієнтів знизився до 1 (6,7%). Одночасне застосування фолієвої кислоти і мельдонію дозволило зменшити кількість хворих із даним симптомом з 5 (33,3%) на початку лікування до 2 (14,2%) після 6 місяців терапії.

Описані клінічні закономірності у ефективності лікування мали місце на фоні поступового зменшення інтенсивності задишки, епізодів серцебиття, систолічного шуму на верхівці, акценту II тону над аортою, головного болю, сухих хрипів, набряків нижніх кінцівок і гепатомегалії.

Таблиця 4.2

## Динаміка клінічних ознак в ході лікування хворих з СІХС без супутньої АГ

Скарги	Базова терапія (n=15)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15)			Базова терапія + мельдоній (n=15)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Задишка	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	2 (14,2%) $p_1>0,05$	1 (6,7%) $p_2>0,05$	4 (26,7%)	2 (14,2%) $p_1>0,05$	1 (6,7%) $p_2>0,05$	5 (33,3%)	2 (14,2%) $p_1>0,05$	1 (6,7%) $p_2>0,05$
Біль у грудях	12 (80%)	6 (40%)	4 (26,7%)	10 (66,7%)	4 (26,7%) $p_1>0,05$	2 (13,3%) $p_2>0,05$	8 (53,3%)	5 (33,3%) $p_1>0,05$	3 (20%) $p_2>0,05$	10 (66,7%)	3 (20%) $p_2>0,05$	2 (14,2%) $p_1>0,05$
Серцебиття	2 (14,2%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	3 (20%)	2 (13,3%) $p_1>0,05$	2 (13,3%) $p_2>0,05$	4 (26,7%)	2 (14,2%) $p_1>0,05$	1 (6,7%) $p_2>0,05$	2 (14,2%)	1 (6,7%) $p_2>0,05$	1 (6,7%) $p_2>0,05$
Швидка втомлюваність	10 (66,7%)	7 (46,7%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	7 (46,7%) $p_1>0,05$	6 (40%) $p_2>0,05$	9 (60%)	3 (20%) $p_1>0,05$	1 (6,7%) $p_2>0,05$	10 (66,7%)	6 (40%) $p_2>0,05$	2 (14,2%) $p_1>0,05$
Перебої в роботі серця	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	7 (46,7%)	5 (33,3%) $p_1>0,05$	3 (20%) $p_2>0,05$	3 (20%)	1 (6,7%) $p_2>0,05$	1 (6,7%) $p_2>0,05$	3 (20%)	1 (6,7%) $p_2>0,05$	1 (6,7%) $p_2>0,05$
Систолічний шум на верхівці	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	3 (20%) $p_1>0,05$	3 (20%) $p_2>0,05$	0 (0%)	0 (0%) $p_1>0,05$	0 (0%) $p_2>0,05$	2 (14,2%)	1 (6,7%) $p_2>0,05$	1 (6,7%) $p_2>0,05$

Продовження табл. 4.2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Акцент П тону над аорт	4 (26,7%)	3 (20%)	3 (20%)	2 (13,3%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	2 (13,3%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%)	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$
Голов- ний біль	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	5 (33,3%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	2 (14,2%)	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$
Запамо- рочення	4 (26,7%)	3 (20%)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	5 (33,3%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	3 (20%)	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$
Збіль- шення печінки	10 (66,7%)	7 (46,7 %)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	5 (33,3%) $p_1 > 0,05$	3 (20%) $p_2 > 0,05$	8 (53,3%)	4 (26,7%) $p_1 > 0,05$	3 (20%) $p_2 > 0,05$	11 (73,3%)	4 (26,7%) $p_1 > 0,05$	2 (14,2%) $p_2 > 0,05$
Сухі хрипи	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	0 (0%)	0 (0%) $p_1 > 0,05$	0 (0%) $p_2 > 0,05$	0 (0%)	0 (0%) $p_1 > 0,05$	0 (0%) $p_2 > 0,05$
Набряки н/к	3 (20%)	2 (13,3 %)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	6 (40%)	3 (20%) $p_1 > 0,05$	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	3 (20%)	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$
Вологі хрипи	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%) $p_1 > 0,05$	0 (0%) $p_2 > 0,05$	0 (0%)	0 (0%) $p_1 > 0,05$	0 (0%) $p_2 > 0,05$	0 (0%)	0 (0%) $p_1 > 0,05$	0 (0%) $p_2 > 0,05$
Шум у вухах	5 (33,3%)	3 (20%)	1 (6,7%)	6 (40%)	5 (33,3%) $p_1 > 0,05$	3 (20%) $p_2 > 0,05$	5 (33,3%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	5 (33,3%)	4 (26,7%) $p_1 > 0,05$	2 (14,2%) $p_2 > 0,05$

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці показника відповідно до показника до лікування.

Динаміка даних ЕКГ у хворих на СІХС із супутньою АГ подані в таблиці 4.3.

У всіх групах пацієнтів з АГ у переважної більшості обстежених за даними ЕКГ була верифікована ГЛШ. Так, в групі стандартного лікування на початку терапії цей показник фіксували у 90% пацієнтів, через 1 місяць – у 80%, а після 6 місяців проведеної терапії – у 75%. При додаванні до лікування фолієвої кислоти показник дорівнював 95% на початку, 85% через 1 місяць і 80% в кінці терапії.

Застосування мельдонію в поєднанні з базовою терапією забезпечило зниження кількості пацієнтів з верифікованою ГЛШ зі 100% до 85% уже через 1 місяць і до 80% через 6 місяців. При одночасному застосуванні мельдонію і фолієвої кислоти на фоні стандартного лікування показник зменшився з 95% до 75% через 1 місяць і до 65% після 6 місяців терапії.

Комбінація фолієвої кислоти і мельдонію в складі стандартного лікування також забезпечило достовірне зниження кількості зафіксованих на ЕКГ вогнищевих рубцевих змін. Так, на початку дослідження вони фіксувались у 65% хворих даної групи, після 1 місяця – 65% а після 6 місяців застосування комбінації медикаментів – у 60%.

У групі мельдонію також зафіксовано тенденцію до зниження кількості зафіксованих на ЕКГ вогнищевих рубцевих змін – з 80% на початку дослідження до 70% після 1 місяця і до 65% після 6 місяців.

Інверсія зубця Т – симптом, який реєстрували у пацієнтів кожної з обстежених груп. Серед хворих, які отримували лише стандартне лікування, цей показник склав 15% на початку дослідження та 10% після його завершення.

У групах фолієвої кислоти і мельдонію до кінця 6 місяців лікування його вдалось знизити з 25% до 10% відповідно, а в групі комбінованого застосування мельдонію з фолієвою кислотою – з 30% до 5%.

На фоні вказаних змін також зафіксоване зниження показників надшлуночкових, шлуночкових екстрасистолій, порушень провідності у пацієнтів всіх досліджуваних груп.

Таблиця 4.3

## Динаміка ЕКГ ознак у хворих із СІХС та супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20)			Базова терапія + мельдоній (n=20)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Синусова тахікардія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (10%)	1 (5%) p <sub>1</sub> >0,05	-
Гіпертрофія ЛШ	18 (90%)	16 (80%)	15 (75%)	19 (95%)	17 (85%) p <sub>1</sub> >0,05	16 (80%) p <sub>2</sub> >0,05	20 (100%)	17 (85%) p <sub>1</sub> >0,05	16 (80%) p <sub>2</sub> >0,05	19 (95%)	15 (75%) p <sub>1</sub> >0,05	13 (65%) p <sub>2</sub> <0,05
Надшлуночкова екстрасистолія	-	-	-	2 (10%)	1 (5%) p <sub>1</sub> >0,05	1 (5%) p <sub>2</sub> >0,05	2 (10%)	-	-	1 (5%)	-	-
Шлуночкова екстрасистолія	-	-	-	1 (5%)	-	-	2 (10%)	1 (5%) p <sub>1</sub> >0,05	-	1 (5%)	-	-
Порушення провідності	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	4 (20%)	3 (15%) p <sub>1</sub> >0,05	3 (15%) p <sub>2</sub> >0,05	3 (15%)	2 (10%) p <sub>1</sub> >0,05	2 (10%) p <sub>2</sub> >0,05	3 (15%)	1 (5%) p <sub>1</sub> >0,05	1 (5%) p <sub>2</sub> >0,05
Знижена біоел. активність м-да	4 (20%)	1 (5%)	-	3 (15%)	1 (5%) p <sub>1</sub> >0,05	1 (5%) p <sub>2</sub> >0,05	-	-	-	1 (5%)	1 (5%) p <sub>1</sub> >0,05	-



Продовження табл. 4.3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Вогнищеві рубцеві зміни	17 (85%)	16 (80%)	16 (80%)	15 (75%)	14 (70%) $p_1 > 0,05$	14 (70%) $p_2 > 0,05$	16 (80%)	15 (75%) $p_1 > 0,05$	15 (75%) $p_2 > 0,05$	13 (65%)	13 (65%) $p_1 > 0,05$	12 (60%) $p_2 < 0,05$
Інверсія зубця Т	3 (15%)	2 (10%)	2 (10%)	5 (25%)	4 (20%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$	5 (25%)	3 (15%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$	6 (30%)	3 (15%) $p_1 < 0,05$	1 (5%) $p_2 < 0,05$
Синусова брадикардія	-	-	-	3 (15%)	3 (15%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$	2 (10%)	2 (10%) $p_1 > 0,05$	1 (5%) $p_2 > 0,05$	2 (10%)	-	-

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці показника відповідно до показника до лікування.

Динаміка даних ЕКГ у хворих на СІХС без супутньою АГ подані в таблиці 4.4.

У всіх групах пацієнтів спостерігали зменшення проявів ГЛШ на ЕКГ. Серед пацієнтів, які отримували виключно стандартне лікування даний показник знизився з 73,3% на початку дослідження до 60% після його завершення, при додаванні фолієвої кислоти – з 66,7% до 53,3%, при додатковому застосуванні мельдонія – з 53,3% до 33,3%, а при комбінації мельдонія, фолієвої кислоти і базової терапії – з 53,3% до 33,3%.

Вогнищеві рубцеві зміни на ЕКГ до початку лікування реєстрували у 66,7% пацієнтів, котрі знаходились виключно на базовій терапії. У кінці дослідження цей показник знизився до 53,3%. Така ж тенденція спостерігалась і у інших групах. При додаванні тільки фолієвої кислоти після 6 місяців дослідження показник зменшився з 46,7% до 40%. Додаткове застосування мельдонія дозволило знизити кількість вогнищевих змін із 53,3% до 40%, а при комбінації обох досліджуваних засобів з 60% до 53,3%.

Описані вище позитивні зміни, які ми реєстрували на ЕКГ після лікування, доповнювались зниженням кількості проявів порушення провідності, інверсії зубця Т, надшлуночкових і шлуночкових екстрасистолій.

Досліджено вплив запропонованої медикаментозної терапії на показники ехокардіографії у пацієнтів із СІХС в залежності від наявності супутньої АГ. Протягом 6 місяців дослідження констатовано певне покращення показників Ехо-КГ у всіх групах хворих. Тим не менш, слід зазначити, що принципових переваг між застосуванням традиційного лікування і додатковим застосуванням фолієвої кислоти, мельдонію або їх комбінації не зафіксовано, за винятком кількох показників.

У таблиці 4.5 наведено динаміку показників Ехо-КГ у пацієнтів із СІХС та супутньою АГ. У всіх групах обстежених протягом 6 місяців лікування зменшились КДО та КСО.

Таблиця 4.4

## Динаміка ЕКГ ознак у хворих із СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15)			Базова терапія + мельдоній (n=15)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Синусова тахікардія	1 (6,7%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Гіпертрофія ЛШ	11 (73,3%)	10 (66,7%)	9 (60,0%)	10 (66,7%)	10 (66,7%) $p_1 > 0,05$	8 (53,3%) $p_2 > 0,05$	8 (53,3%)	6 (40%) $p_1 > 0,05$	5 (33,3%) $p_2 > 0,05$	8 (53,3%)	5 (33,3%) $p_1 > 0,05$	4 (26,7%) $p_2 < 0,05$
Надшлуночкова екстрасистолія	-	-	-	1 (6,7%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	-	-	-	-	-	-
Шлуночкова екстрасистолія	1 (6,7%)	-	-	1 (6,7%)	- $p_1 > 0,05$	- $p_2 > 0,05$	-	-	-	-	-	-
Поруш. провідності	-	-	-	3 (20%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	2 (13,3%) $p_2 > 0,05$	3 (20%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	2 (13,3%) $p_2 > 0,05$	-	-	-
Знижена біоел. активність міокарда	2 (13,3%)	1 (6,7%)	-	2 (13,3%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	-	-	-	-	-	-

Продовження табл. 4.4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Вогнищеві рубцеві зміни	10 (66,7%)	8 (53,3%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	6 (40%) $p_1 > 0,05$	6 (40%) $p_2 > 0,05$	8 (53,3%)	6 (40%) $p_1 > 0,05$	6 (40%) $p_2 > 0,05$	9 (60%)	6 (40%) $p_1 > 0,05$	5 (33,3%) $p_2 > 0,05$
Інверсія зубця Т	3 (20%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	2 (13,3%) $p_2 > 0,05$	1 (6,7%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	-	1 (6,7%)	-	-
Синусова бради-кардія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (20%)	-	-

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці показника відповідно до показника до лікування.

Таблиця 4.5.

## Динаміка показників ехокардіографії у хворих з СІХС із супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Me (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
КДО, мл	142,2 (127,0- 154,0)	137,7 (123,0- 152,0) p1** Δ-3,1	132,9 (121,5- 139,0) p1**, p2** Δ-6,8	152,4 (135,0- 170,0)	150,6 (133,0- 168,0) p1** Δ-1,2	143,1 (126,7- 159,6) p1**, p2** Δ-6,5	156,5 (135,5- 166,5)	152,4 (132,0- 162,0) p1** Δ-2,7	145,8 (130,5- 154,0) p1**, p2** Δ-7,3	159,8 (127,0- 194,0)	154,9 (124,0- 188,0) p1** Δ-3,1	148,5 (117,9- 180,2) p1**, p2** Δ-7,6
КСО, мл	78,6 (66,0- 79,0)	72,2 (65,0- 80,0) p1** Δ-8,9	71,8 (61,0- 72,5) p1**, p2** Δ-9,4	76,8 (67,0- 88,0)	74,9 (65,5- 85,5) p1** Δ-2,5	70,7 (61,7- 81,0) p1**, p2** Δ-8,6	70,6 (62,0- 79,0)	68,4 (60,0- 76,0) p1** Δ-3,2	64,5 (56,0- 70,0) p1**, p2** Δ-9,5%	79,9 (62,5- 96,5)	77,4 (60,5- 93,5) p1** Δ-3,2	73,4 (57,4- 88,6) p1**, p2** Δ-8,8
КДР, см	5,6 (5,3- 5,8)	5,5 (5,2- 5,7) p1* Δ-1,8	5,3 (5,1- 5,4) p1*, p2* Δ-5,7	5,6 (5,3- 5,9)	5,5 (5,1- 5,7) p1** Δ-1,8	5,3 (5,1- 5,6) p1*, p2** Δ-5,6	5,4 (5,2- 5,6)	5,3 (5,1- 5,5) p1** Δ-1,9	5,3 (5,1- 5,4) p1**, p2** Δ-1,9	5,6 (5,2- 6,1)	5,5 (5,1- 5,9) p1** Δ-1,8	5,3 (4,9- 5,7) p1**, p2** Δ-5,7

Продовження табл. 4.5.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
КСР, см	4,2 (3,9- 4,2)	4,1 (3,8- 4,1) p1** Δ-2,4	3,9 (3,6- 4,0) p1**, p2** Δ-7,7	4,1 (3,9- 4,4)	4,0 (3,8- 4,3) p1** Δ-2,5	3,8 (3,6- 4,1) p1**, p2** Δ-7,9	4,0 (3,8- 4,2)	3,9 (3,7- 4,1) p1** Δ-2,6	3,7 (3,4- 4,0) p1*, p2** Δ-7,7	4,2 (3,8- 4,6)	4,1 (3,8- 4,4) p1** Δ-2,4	3,8 (3,5- 4,2) p1*, p2** Δ-10,5
ТМШПс, см	1,07 (1,00- 1,20)	1,06 (0,98- 1,20) p1** Δ-0,9	1,00 (1,00- 1,12) p1**, p2** Δ-7,0	1,13 (1,02- 1,26)	1,11 (1,01- 1,24) p1** Δ-1,8	1,05 (0,95- 1,17) p1**, p2** Δ-7,6	1,12 (0,97- 1,20)	1,11 (0,95- 1,25) p1** Δ-0,9	1,04 (0,96- 1,14) p1**, p2** Δ-7,7	1,04 (0,88- 1,25)	1,02 (0,86- 1,22) p1** Δ-1,9	0,97 (0,81- 1,16) p1**, p2** Δ-7,2
ТМШПд, см	1,02 (0,92- 1,10)	1,00 (0,90- 1,09) p1** Δ-2,0	0,97 (0,90- 1,02) p1**, p2** Δ-5,1	1,06 (0,99- 1,18)	1,04 (0,97- 1,16) p1** Δ-1,9	1,00 (0,93- 1,11) p1**, p2** Δ-6,0	1,04 (0,90- 1,20)	1,02 (0,88- 1,15) p1** Δ-1,9	0,97 (0,90- 1,02) p1**, p2** Δ-6,7	0,99 (0,90- 1,09)	0,97 (0,88- 1,07) p1** Δ-2,1	0,93 (0,84- 1,01) p1**, p2** Δ-6,5
ТЗСЛШс, см	1,12 (0,97- 1,27)	1,11 (0,96- 1,26) p1** Δ-0,9	1,06 (1,00- 1,17) p1**, p2** Δ-5,7	1,11 (1,00- 1,20)	1,09 (0,98- 1,18) p1** Δ-1,8	1,05 (0,95- 1,14) p1**, p2** Δ-5,7	1,09 (1,00- 1,20)	1,08 (1,00- 1,18) p1** Δ-0,9	1,00 (0,96- 1,04) p1**, p2** Δ-8,3	1,13 (1,00- 1,20)	1,11 (0,98- 1,17) p1** Δ-1,8	0,89 (0,80- 1,02) p1*, p2** Δ-26,9

Продовження табл. 4.5.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ТЗСЛШД, см	1,04 (0,92- 1,14)	1,04 (0,92- 1,14) p1** Δ0	1,02 (0,92- 1,14) p1**, p2** Δ-1,9	1,05 (1,00- 1,14)	1,02 (0,98- 1,11) p1** Δ-2,9	1,00 (0,95- 1,08) p1**, p2** Δ-5,0	1,02 (0,93- 1,09)	0,97 (0,89- 1,04) p1** Δ-5,1	0,87 (0,81- 0,91) p1*, p2* Δ-14,7	1,05 (0,99- 1,12)	0,99 (0,93- 1,06) p1** Δ-6,1	0,89 (0,84- 0,95) p1*, p2** Δ-17,9
ФВ, %	49,3 (48,0- 52,0)	50,1 (48,7- 52,8) p1** Δ1,6	51,1 (48,3- 54,6) p1**, p2** Δ3,5%	49,4 (47,0- 52,0)	50,3 (47,9- 53,0) p1** Δ1,8	50,9 (48,5- 53,7) p1**, p2** Δ2,9	49,7 (48,0- 52,0)	50,9 (49,1- 53,3) p1** Δ2,3	51,7 (47,9- 55,1) p1**, p2** Δ4,0	47,8 (45,0- 50,5)	49,8 (46,8- 52,6) p1** Δ4,0	49,9 (47,2- 54,9) p1**, p2** Δ4,2
Тиск в ЛА, мм рт.ст.	31,6 (27,0- 33,8)	30,7 (26,1- 32,7) p1** Δ-2,9	29,3 (23,5- 32,0) p1**, p2** Δ-7,8	31,3 (26,0- 36,0)	30,4 (25,2- 34,9) p1** Δ-2,9	29,0 (24,2- 33,4) p1**, p2** Δ-7,9	28,9 (26,5- 31,5)	27,7 (25,3- 30,1) p1** Δ-4,3	25,1 (23,0- 26,5) p1*, p2** Δ-13,1	31,4 (28,0- 36,5)	29,5 (26,3- 34,3) p1** Δ-6,4	26,6 (23,7- 30,9) p1*, p2** Δ-18,0
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	113,6 (99,7- 126,2)	109,3 (95,8- 121,4) p1** Δ-3,9	100,7 (88,1- 113,7) p1**, p2** Δ-11,3	112,9 (102,1- 132,3)	108,3 (97,9- 126,9) p1** Δ-4,2	99,2 (89,7- 116,3) p1*, p2** Δ-12,1	109,1 (97,5- 120,0)	102,0 (91,2- 112,3) p1** Δ-6,9	94,2 (86,5- 105,9) p1*, p2* Δ-13,6	114,5 (97,5- 125,4)	105,0 (99,6- 115,2) p1** Δ-9,0	99,2 (81,1- 104,2) p1*, p2* Δ-14,2

Продовження табл. 4.5.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ММЛШ, Г	230,9 (204,3- 242,1)	222,1 (196,5- 232,9) p1** Δ-3,9	204,6 (178,7- 218,3) p1*, p2** Δ-12,9	233,9 (206,9- 276,5)	224,3 (198,4- 265,2) p1** Δ-4,3	205,6 (181,8- 243,1) p1*, p2** Δ-13,7	216,9 (195,8- 230,8)	202,8 (183,2- 215,9) p1** Δ-7,0	181,5 (151,2- 209,4) p1*, p2* Δ-19,5	231,2 (193,3- 272,1)	212,5 (177,6- 250,0) p1** Δ-8,8	192,2 (160,6- 226,1) p1*, p2* Δ-20,0

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.



Серед хворих, які отримували виключно базове медикаментозне лікування КДО зі 142,2 (127,0-154,0) мл зменшився до 137,7 (123,0-152,0) мл через 1 місяць та до 132,9 (121,5-139,0) мл на момент завершення дослідження. КСО у цій групі склав 78,6 (66,0-79,0) мл, 72,2 (65,0-80,0) мл та 71,8 (61,0-72,5) мл відповідно.

При додаванні до стандартної схеми терапії фолієвої кислоти динаміка була такою ж, як і в попередній групі. КДО на початку дослідження склав 152,4 (135,0-170,0) мл, через 1 місяць – 150,6 (133,0-168,0) мл, а через 6 місяців – 143,1 (126,7-159,6) мл. КСО склав 76,8 (67,0-88,0) мл, 74,9 (65,5-85,5) мл та 70,7 (61,7-81,0) мл відповідно.

Аналогічна динаміка щодо рівнів КДО і КСО спостерігалась і в групах, де до стандартного лікування додавали мельдоній або його комбінацію із фолієвою кислотою.

Деяко більш значимі зміни зафіксовано при аналізі КСР. Так, якщо у перших трьох групах зниження даного показника відбувалось поступово і складало в середньому 7-8% після 6 місяців лікування, то в групі комбінованого застосування мельдонію і фолієвої кислоти на фоні традиційної терапії зафіксовано достовірне зменшення КСР на 10,5% на момент завершення обстеження. Показник знизився з 4,2 (3,8-4,6) см до 3,8 (3,5-4,2) см ( $p < 0,05$ ).

У всіх групах пацієнтів, незважаючи на використані медикаменти ТМШПс і ТМШПд плавно знижувались на 6-7% до кінця дослідження ( $p > 0,05$ ).

Іншою була тенденція щодо динаміки ТЗСЛШс. Так, у групі стандартного лікування ТЗСЛШс склав 1,12 (0,97-1,27) см до початку терапії, 1,11 (0,96-1,26) см через 1 місяць і 1,06 (1,00-1,17) см через 6 місяців застосування медикаментів. Зниження ТЗСЛШ на момент завершення дослідження склало 5,7% ( $p > 0,05$ ).

У групі фолієвої кислоти цей показник знизився із 1,11 (1,00-1,20) см на старті лікування до 1,09 (0,98-1,18) см через 1 місяць і до 1,05 (0,95-1,14) см після завершення прийому медикаментів.

У групі хворих, яким в складі базової терапії ми додатково призначали мельдоній, сумарне зниження показника склало 8,3% з 1,09 (1,00-1,20) см на старті дослідження і до 1,00 (0,96-1,04) см після його завершення.

У групі комбінованого застосування мельдонію і фолієвої кислоти серед обстежених пацієнтів зафіксовано, певною мірою, неочікувані зміни ТЗСЛШс. Так, даний показник знизився з 1,13 (1,00-1,20) см до 1,11 (0,98-1,17) см через 1 місяць лікування і до 0,89 (0,80-1,02) см через 6 місяців. Тобто, зниження на першому етапі склало всього 1,8% ( $p>0,05$ ), а потім 26,9% ( $p<0,05$ ).

ТЗСЛШд серед хворих, які отримували стандартну терапію, знизилась з 1,04 (0,92-1,14) см на початку терапії до 1,02 (0,92-1,14) см в кінці дослідження ( $\Delta$ -1,9%).

У групі фолієвої кислоти показник зменшився з 1,05 (1,00-1,14) см до призначення лікування до 1,02 (0,98-1,11) см через 1 місяць і до 1,00 (0,95-1,08) см через 6 місяців ( $\Delta$ -5,0%).

У групі мельдонію і комбінованого застосування обох досліджуваних медикаментів зниження ТЗСЛШд від початку терапії до на момент її завершення склало 14,7% ( $p<0,05$ ) і 17,9% ( $p<0,05$ ) відповідно.

Протягом дослідження виявлено зростання ФВ ЛШ серед пацієнтів з СІХС із супутньою АГ. Збільшення цього показника через 6 місяців склало 3-4% серед всіх обстежених, незалежно від застосованої медикаментозної терапії.

Також зафіксовано достовірне зниження тиску в ЛА у групах, де пацієнтам призначали мельдоній і його комбінацію з фолієвою кислотою.

У групі, де хворі отримували тільки базову терапію, даний показник знизився на 7,8% і склав 31,6 (27,0-33,8) мм рт. ст. на початку терапії і 29,3 (23,5-32,0) мм рт. ст. після її завершення.

У групі фолієвої кислоти він склав 31,3 (26,0-36,0) мм рт. ст. до лікування, 30,4 (25,2-34,9) мм рт. ст. через 1 місяць і 29,0 (24,2-33,4) мм рт. ст. через 6 місяців ( $\Delta$ -7,9%).

У групах мельдонію і його комбінованого застосування з фолієвою кислотою достовірно знизився тиск в ЛА через 6 місяців лікування на 13,1% і 18,0% відповідно ( $p<0,05$ ). Серед пацієнтів, яким ми додатково призначали мельдоній показник зменшився з 28,9 (26,5-31,5) мм рт. ст. на старті дослідження до 27,7 (25,3-30,1) мм рт. ст. через 1 місяць і до 25,1 (23,0-26,5) мм рт. ст. через 6

місяців. При додатковому застосуванні комбінації мельдонію з фолієвою кислотою показник склав 31,4 (28,0-36,5) мм рт. ст., 29,5 (26,3-34,3) мм рт. ст. і 26,6 (23,7-30,9) мм рт. ст. відповідно.

Динаміка показників ІММЛШ у хворих на СІХС без супутньої АГ під впливом різних методів лікування проілюстрована на рис. 4.1.

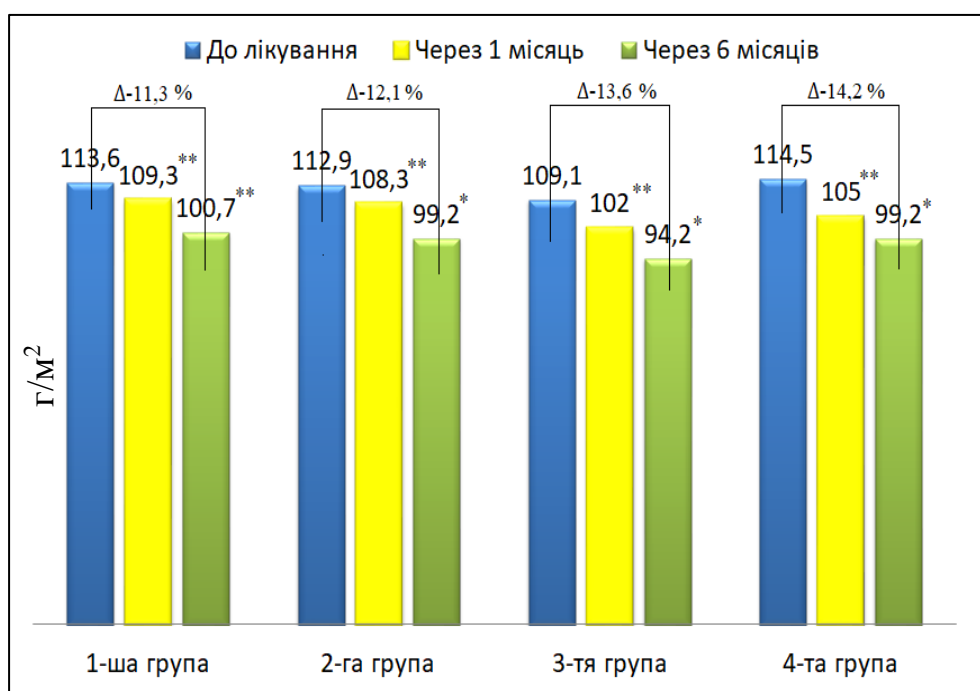


Рис. 4.1. Динаміка ІММЛШ у хворих на СІХС із супутньою АГ під впливом різних методів лікування.

Примітка. Вірогідність різниці  $p$  – порівняно з показниками до лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ .

Зафіксовано зменшення ІММЛШ у всіх групах пацієнтів.

У таблиці 4.6 наведено динаміку показників Ехо-КГ у пацієнтів із СІХС без супутньої АГ.

КДО у групі хворих, які отримували тільки стандартне лікування, знизилось із 138,8 (130,0-147,0) мл до 137,5 (128,7-145,5) мл через 1 місяць і 136,1 (128,0-143,0) мл через 6 місяців (Δ-1,9%).

Таку ж тенденцію зафіксовано в групі фолієвої кислоти. КДО з 146,3 (130,0-160,0) мл на старті лікування знизилось до 144,4 (128,3-157,9) мл і 143,2 (127,3-156,6) мл через 1 і 6 місяців відповідно.

Таблиця 4.6.

## Динаміка показників ехокардіографії у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
КДО, мл	138,8 (130,0- 147,0)	137,5 (128,7- 145,5) p1** Δ-0,9	136,1 (128,0- 143,0) p1**, p2** Δ-1,9	146,3 (130,0- 160,0)	144,4 (128,3- 157,9) p1** Δ-1,3	143,2 (127,3- 156,6) p1**, p2** Δ-2,1	157,2 (124,0- 167,0)	153,6 (118,2- 183,6) p1** Δ-2,3	145,1 (120,0- 168,5) p1**, p2** Δ-7,6	151,7 (128,0- 162,0)	147,8 (136,4- 156,3) p1** Δ-2,6	139,2 (128,4- 147,2) p1**, p2** Δ-8,9
КСО, мл	68,6 (62,0- 79,0)	67,8 (57,4- 78,1) p1** Δ-1,2	67,3 (55,0- 76,0) p1**, p2** Δ-1,9	75,7 (62,0- 83,0)	74,7 (61,9- 81,9) p1** Δ-1,3	74,0 (60,5- 81,1) p1**, p2** Δ-2,3	82,1 (71,0- 93,0)	79,6 (55,4- 97,0) p1** Δ-3,1	75,0 (56,5- 91,0) p1**, p2** Δ-9,4	75,7 (65,5- 83,0)	73,3 (63,3- 80,3) p1** Δ-3,3	69,4 (59,9- 76,0) p1**, p2** Δ-9,1
КДР, см	5,3 (5,1- 5,5)	5,2 (5,0- 5,5) p1** Δ-1,9	5,2 (5,1- 5,4) p1**, p2** Δ-1,9	5,4 (5,1- 5,6)	5,3 (5,0- 5,5) p1** Δ-1,9	5,2 (4,9- 5,4) p1**, p2** Δ-3,8	5,6 (5,0- 6,1)	5,4 (4,8- 5,8) p1** Δ-3,7	5,2 (4,7- 5,7) p1**, p2** Δ-7,1	5,6 (5,4- 5,7)	5,4 (5,2- 5,5) p1** Δ-3,7	5,1 (4,9- 5,3) p1*, p2** Δ-9,8

Продовження табл. 4.6.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
КСР, см	3,9 (3,7- 4,2)	3,8 (3,6- 4,1) p1** Δ-2,6	3,8 (3,6- 4,0) p1**, p2** Δ-2,6	4,0 (3,7- 4,3)	4,0 (3,6- 4,2) p1** Δ0	3,9 (3,6- 4,1) p1**, p2** Δ-2,6	4,2 (3,7- 4,6)	4,1 (3,6- 4,4) p1** Δ-2,4	3,9 (3,5- 4,2) p1**, p2** Δ-7,6	4,1 (3,8- 4,6)	4,0 (3,7- 4,2) p1** Δ-2,5	3,7 (3,5- 3,9) p1*, p2** Δ-10,8
ТМШПс, см	0,99 (0,82- 1,15)	0,97 (0,80- 1,12) p1** Δ-2,1	0,95 (0,80- 1,10) p1**, p2** Δ-4,2	1,04 (0,92- 1,13)	1,02 (0,90- 1,10) p1** Δ-1,9	1,00 (0,88- 1,09) p1**, p2** Δ-4,0	1,11 (0,85- 1,31)	1,08 (0,82- 1,27) p1** Δ-2,7	1,02 (0,80- 1,22) p1**, p2** Δ-8,1	1,06 (0,96- 1,21)	1,03 (0,93- 1,17) p1** Δ-2,9	0,98 (0,88- 1,12) p1**, p2** Δ-8,2
ТМШПд, см	0,94 (0,82- 1,06)	0,92 (0,80- 1,04) p1** Δ-2,2	0,90 (0,80- 0,98) p1**, p2** Δ-4,2	0,97 (0,90- 1,04)	0,95 (0,88- 1,02) p1** Δ-2,1	0,93 (0,86- 0,99) p1**, p2** Δ-4,3	1,02 (0,88- 1,19)	0,99 (0,85- 1,16) p1** Δ-3,0	0,93 (0,80- 1,09) p1**, p2** Δ-8,8	0,93 (0,90- 1,09)	0,90 (0,87- 1,02) p1** Δ-3,3	0,86 (0,82- 0,97) p1**, p2** Δ-8,1
ТЗСЛШс, см	1,11 (1,00- 1,20)	1,07 (0,96- 1,16) p1** Δ-3,7	1,00 (0,98- 1,07) p1*, p2** Δ-9,9	1,10 (1,00- 1,30)	1,06 (0,97- 1,26) p1** Δ-3,8	1,00 (0,91- 1,18) p1**, p2** Δ-10,0	1,11 (0,98- 1,25)	1,07 (0,95- 1,20) p1** Δ-3,7	1,00 (0,88- 1,10) p1**, p2** Δ-9,9	1,11 (0,92- 1,27)	1,06 (0,88- 1,21) p1** Δ-4,7	1,00 (0,83- 1,14) p1**, p2** Δ-11,0

Продовження табл. 4.б.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ТЗСЛШД, см	0,99 (0,91- 1,08)	0,97 (0,89- 1,05) p1** Δ-2,1	0,95 (0,91- 1,01) p1**, p2** Δ-4,2	1,01 (0,90- 1,14)	0,98 (0,88- 1,11) p1** Δ-3,1	0,96 (0,86- 1,09) p1**, p2** Δ-5,2	1,07 (0,91- 1,23)	1,02 (0,87- 1,17) p1** Δ-4,9	0,97 (0,86- 1,13) p1**, p2** Δ-9,3	0,95 (0,85- 1,10)	0,92 (0,82- 1,06) p1** Δ-3,2	0,85 (0,76- 0,99) p1**, p2** Δ-11,7
ФВ, %	49,9 (48,0- 52,0)	50,3 (48,3- 52,4) p1** Δ0,8	50,5 (46,8- 57,0) p1**, p2** Δ1,2	48,8 (47,0- 50,0)	49,3 (48,9- 50,5) p1** Δ1,1	49,9 (49,5- 51,1) p1**, p2** Δ2,2	47,3 (44,0- 51,0)	48,3 (44,9- 52,1) p1** Δ2,1	49,4 (45,4- 53,6) p1**, p2** Δ4,4	49,7 (48,5- 51,5)	50,9 (49,7- 52,7) p1** Δ2,4	52,3 (50,9- 54,1) p1**, p2** Δ4,9
Тиск в ЛА, мм рт.ст.	27,4 (24,8- 32,0)	27,1 (24,5- 31,7) p1** Δ-1,1	26,8 (24,0- 31,0) p1**, p2** Δ-2,2	32,1 (27,0- 37,0)	31,4 (26,4- 36,3) p1** Δ-2,2	30,7 (25,8- 35,4) p1**, p2** Δ-4,6	35,2 (27,5- 41,7)	33,5 (26,2- 39,7) p1** Δ-5,1	31,1 (24,0- 37,0) p1**, p2** Δ-11,6	31,9 (28,0- 36,5)	30,3 (26,5- 34,6) p1** Δ-5,3	27,6 (24,2- 31,5) p1**, p2** Δ-15,6
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	99,6 (89,6- 107,0)	94,5 (85,0- 101,6) p1** Δ-5,4	89,8 (82,2- 96,6) p1*, p2** Δ-9,8	107,7 (83,3- 126,0)	101,4 (78,4- 118,7) p1** Δ-6,2	98,7 (78,6- 103,8) p1*, p2** Δ-8,3	121,5 (104,6- 141,1)	115,7 (96,2- 129,7) p1** Δ-4,8	109,4 (88,7- 113,2) p1*, p2** Δ-9,9	100,8 (90,3- 112,9)	94,8 (81,9- 102,8) p1* Δ-5,9	89,5 (70,1- 97,9) p1*, p2* Δ-11,2

Продовження табл. 4.6.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ММЛШ, Г	216,9 (196,7- 242,1)	186,7 (177,6- 207,6) p1** Δ-16,1	177,4 (172,3- 189,0) p1*, p2** Δ-18,2	206,9 (163,6- 235,3)	194,9 (154,1- 221,6) p1** Δ-6,2	170,5 (134,7- 193,9) p1*, p2** Δ-21,3	232,2 (204,3- 258,9)	213,4 (187,7- 237,9) p1** Δ-8,7	183,9 (159,8- 216,4) p1*, p2** Δ-20,8	202,3 (175,8- 234,7)	184,1 (159,9- 213,6) p1** Δ-9,8	157,6 (136,9- 182,8) p1*, p2* Δ-28,3

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Додавання мельдонію і його комбінація з фолієвою кислотою забезпечили зниження КДО з 157,2 (124,0-167,0) мл до 145,1 (120,0-168,5) мл через 6 місяців ( $\Delta$ -7,6%) і з 151,7 (128,0-162,0) мл до 139,2 (128,4-147,2) мл відповідно ( $\Delta$ -8,9%).

Детальніше з нашими результатами можна ознайомитись в таблиці 4.6.

Динаміку зміни ІММЛШ на фоні запропонованого лікування подана на рис. 4.2.

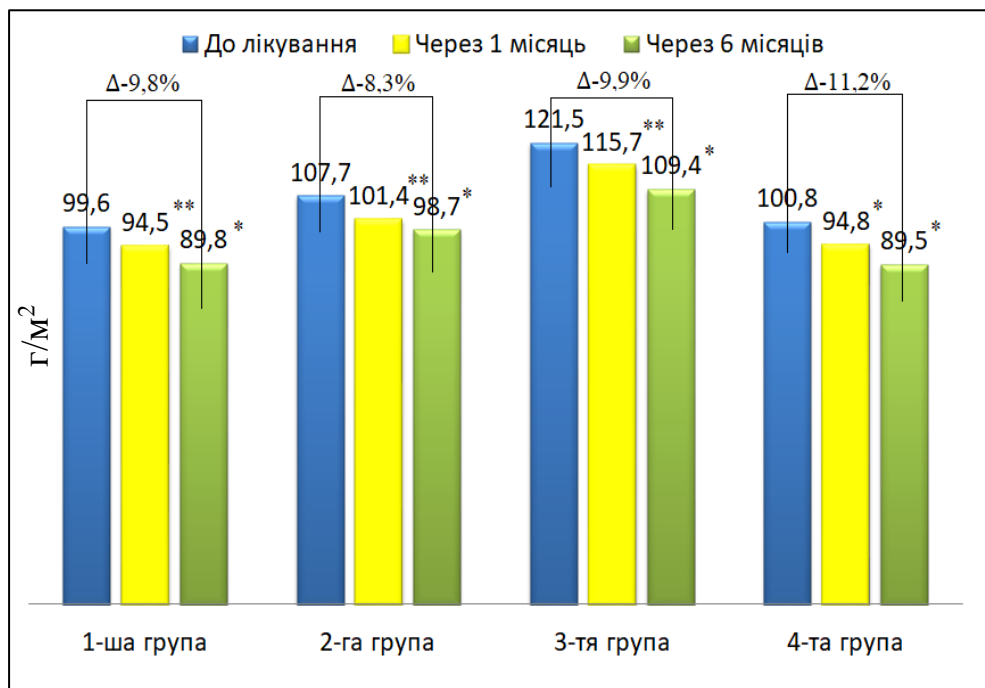


Рис. 4.2. Динаміка ІММЛШ у хворих на СІХС без супутньої АГ під впливом різних методів лікування.

Примітка. Вірогідність різниці  $p$  – порівняно з показниками до лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ .

Згідно результатів поданих на рис. 4.6 ІММЛШ при використанні лише стандартної терапії знизився з 99,6 (89,6-107,0) г/м² на початку дослідження до 94,5 (85,0-101,6) г/м² через 1 місяць і до 89,8 (82,2-96,6) г/м² після його завершення ( $p < 0,05$ ).

Серед пацієнтів, яким додатково ми призначали фолієву кислоту, показник достовірно знизився з 107,7(83,3-126,0) г/м² до 101,4 (78,4-118,7) г/м² і до 98,7 (78,6-103,8) г/м² відповідно ( $p < 0,05$ ).



ІММЛШ у хворих, які додатково отримували мельдоній достовірно знизився зі 121,5 (104,6-141,1) на початку терапії до 115,7 (96,2-129,7) г/м<sup>2</sup> через 1 місяць та до 109,4 (88,7-113,2) г/м<sup>2</sup> через 6 місяців (p<0,05).

У групі пацієнтів, які отримували комбінацію мельдонію і фолієвої кислоти, як доповнення до базового лікування, зафіксовано достовірне зниження ІММЛШ на 11,2% протягом усього дослідження (p<0,05). Даний показник зменшився зі 100,8 (90,3-112,9) г/м<sup>2</sup> до призначення препаратів до 89,5 (70,1-97,9) г/м<sup>2</sup> після 6-ти місяців їх вживання.

#### **4.2. Динаміка функціональних показників серцево-судинної системи у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування.**

Проаналізовано вираженість клінічних ознак після виконання фізичних навантажень пацієнтами (табл. 4.7). Встановлено достовірне зниження інтенсивності всіх симптомів у групі хворих, котрим до стандартного лікування додавали комбінацію фолієвої кислоти та мельдонія.

Так, якщо на початку дослідження 90% обстежених з даної групи скаржились на відчуття задишки після виконання фізичних навантажень, то вже через 1 місяць терапії цей показник склав 70%, а через 6 місяців лише 55%. При використанні стандартної терапії показник дорівнював 90%, 80% і 70% відповідно.

Таку ж динаміку ми спостерігали при оцінці проявів стенокардії. На початку лікування цей симптом після фізичного навантаження турбував 65% хворих з групи стандартного лікування і фолієвої кислоти групи та 75% пацієнтів з когорти мельдонія і комбінованої терапії двома препаратами. Застосування виключно базових медикаментів дозволило знизити показник до 50% і 45% після 1 і 6 місяців лікування відповідно.

Таблиця 4.7

## Клінічні ознаки виконання фізичних навантажень у хворих з СІХС із супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20)			Базова терапія + мельдоній (n=20)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
Задишка	18 (90%)	16 (80%)	14 (70%)	14 (70%)	13 (65%) $p_1 > 0,05$	11 (55%) $p_2 > 0,05$	14 (70%)	10 (50%) $p_1 > 0,05$	9 (45%) $p_2 > 0,05$	18 (90%)	14 (70%) $p_1 > 0,05$	11 (55%) $p_2 < 0,05$
Стенокардія	13 (65%)	10 (50%)	9 (45%)	13 (65%)	10 (50%) $p_1 > 0,05$	8 (40%) $p_2 > 0,05$	15 (75%)	11 (55%) $p_1 > 0,05$	9 (45%) $p_2 > 0,05$	15 (75%)	9 (45%) $p_1 > 0,05$	7 (35%) $p_2 < 0,05$
Запаморочення	15 (75%)	12 (60%)	10 (50%)	13 (65%)	9 (45%) $p_1 > 0,05$	8 (40%) $p_2 > 0,05$	12 (60%)	8 (40%) $p_1 > 0,05$	7 (35%) $p_2 > 0,05$	7 (35%)	4 (20%) $p_1 > 0,05$	3 (15%) $p_2 < 0,05$
Втома	19 (95%)	16 (80%)	14 (70%)	16 (80%)	14 (70%) $p_1 > 0,05$	11 (55%) $p_2 > 0,05$	19 (95%)	14 (70%) $p_1 > 0,05$	10 (50%) $p_2 > 0,05$	19 (95%)	12 (60%) $p_1 < 0,05$	9 (45%) $p_2 < 0,05$
Порушення ритму	8 (40%)	6 (30%)	5 (25%)	6 (30%)	5 (25%) $p_1 > 0,05$	3 (15%) $p_2 > 0,05$	4 (20%)	2 (10%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$	8 (40%)	6 (30%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$
Ціаноз/блідість	8 (40%)	6 (30%)	4 (20%)	6 (30%)	3 (15%) $p_1 > 0,05$	3 (15%) $p_2 > 0,05$	4 (20%)	2 (10%) $p_1 > 0,05$	2 (10%) $p_2 > 0,05$	8 (40%)	5 (25%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 > 0,05$
Депресія сегменту ST	8 (40%)	5 (25%)	4 (20%)	7 (35%)	5 (25%) $p_1 > 0,05$	4 (20%) $p_2 > 0,05$	10 (50%)	7 (35%) $p_1 > 0,05$	6 (30%) $p_2 > 0,05$	11 (55%)	6 (30%) $p_1 > 0,05$	5 (25%) $p_2 < 0,05$

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці показника відповідно до показника до лікування.

Додаткове призначення фолієвої кислоти забезпечило зменшення відсотку до 50% і 40% відповідно. При додаванні мельдонія зафіксовано стенокардію після 1 місяця терапії у 55%, а після 6 місяців – 45% пацієнтів, серед хворих групи комбінованого застосування обох досліджуваних медикаментів – в 45% і 35% відповідно.

Втома пацієнтів після фізичних навантажень знижувався серед пацієнтів групи фолієвої кислоти з 80% на початку і до 55% в кінці лікування. В групі мельдонія динаміка була наступною – 95% на момент початку дослідження і 50% після його завершення.

Одночасне застосування мельдонію разом із фолієвою кислотою дозволило достовірно знизити втому після фізичного навантаження з 95% до 45% через 6 місяців застосування ( $p < 0,05$ ).

Подібну тенденцію ми спостерігали і при виявленні депресії сегмента ST після фізичних навантажень. В групі стандартного лікування даний ЕКГ симптом спостерігали у 40% пацієнтів, через 1 місяць – у 25%, через 6 місяців – у 20%. У групі хворих, котрі отримували фолієву кислоту динаміка показника склала 35%, 25% і 20% відповідно.

Зниження частоти даного симптому констатовано в групі мельдонія – 50% на початку лікування і 35% після його завершення. Серед, хворих, яким окрім базової терапії додатково призначали фолієву кислоту і мельдоній показник знизився з 55% на початку дослідження до 30% уже через 1 місяць і до 25% через 6 місяців.

Описані вище зміни відбувалися на фоні плавного зниження також епізодів порушення ритму, ціанозу/блідості у хворих після виконання фізичних навантажень.

У пацієнтів з СІХС без супутньої АГ вираженість вказаних клінічних ознак була нижчою ще до початку лікування. Тим не менш у всіх групах спостерігалась позитивна динаміка при застосуванні досліджуваних медикаментів (табл. 4.8).

У групі хворих, які отримували мельдоній задишка на початку дослідження реєструвалась у 40% випадків, а через 6 місяців – лише у 20%. Серед пацієнтів, яким призначали комбінацію досліджуваних препаратів даний показник знизився з 46,7% на початку дослідження до 26,7% через 1 місяць і 6,7% через 6 місяців при комбінації обох досліджуваних препаратів.

Зниження проявів стенокардії після фізичного навантаження вдалось досягнути у всіх групах пацієнтів. При комбінації стандартної терапії з мельдонієм зафіксовано наступне зниження даного показника – 40% проявів на початку обстеження, 20% через 1 місяць і всього 13,3% після 6 місяців такого лікування.

Наявність втоми у пацієнтів на фоні стандартного лікування склало 66,7% до і 46,7% після лікування. У групі фолієвої кислоти – 66,7% і 40% відповідно, мельдонія – 60% і 26,7% відповідно, при комбінованому застосуванні досліджуваних медикаментів – 80% і 40% відповідно.

Окрім вказаних змін, реєстрували у всіх групах хворих зниження інтенсивності запаморочення, порушень ритму, ціанозу/блідості та депресії сегменту ST.

В ході застосування запропонованих схем лікування спостерігалась тенденція до зниження ступеня АГ (рис. 4.3). Так, у групі пацієнтів на СІХС, які отримували виключно базову терапію на початку лікування кількість зареєстрованих АГ 2 ст. склала 45%, через 1 і 6 місяців – 55%. В цей же час кількість хворих на АГ 3 ст. знизилась із 55% до 45% на момент завершення дослідження.

У групі фолієвої кислоти спостерігалась така ж динаміка із сумарним зниженням кількості хворих із АГ 3 ст. на 10% через пів року дослідження у порівнянні із вихідними даними.

При додаванні мельдонія зниження кількості пацієнтів із АГ 3 ст. відбувалось із 65% на старті лікування до 50% через 1 місяць і 40% через 6 місяців дослідження. Одночасне застосування мельдонію із фолієвою кислотою

забезпечили зниження кількості хворих на АГ 3 ст. із 55% на старті обстеження до 35% після завершення дослідження ( $p < 0,05$ ).

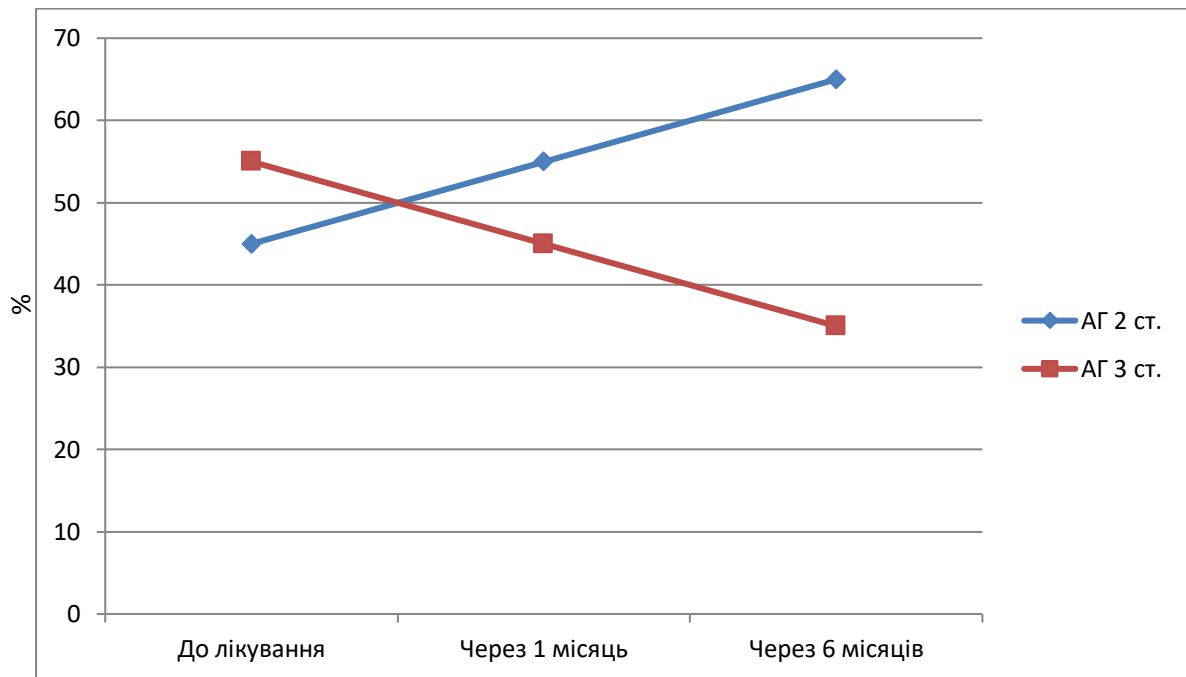


Рис. 4.3 Динаміка змін ступеня АГ у пацієнтів із СІХС на фоні комбінованого застосування фолієвої кислоти із мельдонієм.

Окрім зниження ступеня АГ, протягом 6 місяців спостерігалось зниження ФК стабільної стенокардії напруги у всіх групах обстежених не залежно від супутньої АГ (табл. 4.9 і 4.10).

Протягом 6 місяців дослідження серед пацієнтів, які страждали на СІХС та супутню АГ і приймали тільки базову медикаментозну терапію відсоток хворих із III ФК стенокардії з переходом до II ФК знизвся на 10%.

При додаванні до стандартного лікування фолієвої кислоти ця динаміка склала уже 15% протягом всього дослідження.

Найбільш значимі зміни спостерігались у групі комбінованого застосування мельдонію і фолієвої кислоти. Констатовано достовірне зниження числа верифікованих хворих із III ФК стенокардії із 75% на початку лікування до 50% після його завершення. Таким чином чверть всіх пацієнтів перейшли в II ФК стенокардії.

Подібну тенденцію виявлено і для хворих на СІХС без супутньої АГ. При застосуванні виключно базової терапії, кількість хворих із ІІІ ФК знижувалась на 13,3% протягом усього періоду спостереження.

При додатковому призначенні тільки фолієвої кислоти цей показник зменшився на 6,7% через 1 та 6 місяців лікування.

Застосування мельдонію в складі базової терапії дозволило знизити кількість хворих із ФК ІІІ з їх наступним переходом в ІІ ФК стенокардії на 13,4% через 6 місяців обстеження.

Найбільш виражені результати вдалось отримати в групі комбінованого призначення базової терапії разом із фолієвою кислотою та мельдонієм. В цій групі пацієнтів відсоток хворих із ІІІ ФК знизився на 20% уже через 1 місяць та на 33% через 6 місяців лікування.

Результати приросту відстані, яку хворий на СІХС із супутньою АГ проходить за тестом зі шестихвилинною ходьбою під впливом різних методів лікування, подані на рис. 4.4.

Відстань, яку проходить пацієнт після тесту зі 6-ти хвилинною ходьбою достовірно збільшувалась у кожній групі. Однак, динаміка покращення суттєво відрізняється при додатковому застосуванні мельдонію і його комбінації з фолієвою кислотою. Так, при стандартному лікуванні і додатковому призначенні до нього лиш фолієвої кислоти приріст пройденої дистанції через 6 місяців лікування становить 10,2% і 15,1% відповідно.

У цей же час, додаткове застосування мельдонію в якості допоміжного засобу до стандартизованого лікування дозволило збільшити цей показник на 22,9%. Комбінація базової терапії з мельдонієм і фолієвою кислотою продемонструвала найкращий результат - 29,9%. Варто зазначити, що зростання дистанції, яку проходили пацієнти впродовж дослідження, відбувалось плавно, без стрибкоподібних змін.

Таблиця 4.8

## Клінічні ознаки виконання фізичних навантажень у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15)			Базова терапія + мельдоній (n=15)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
Задишка	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	6 (50%)	4 (26,7%) $p_1 > 0,05$	3 (20%) $p_2 < 0,05$	7 (46,7%)	4 (26,7%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 < 0,05$
Стенокардія	6 (40%)	4 (26,7%)	3 (20%)	5 (33,3%)	3 (20%) $p_1 > 0,05$	3 (20%) $p_2 > 0,05$	6 (40%)	3 (20%) $p_1 > 0,05$	2 (13,3%) $p_2 < 0,05$	1 (6,7%)	-	-
Запаморочення	2 (13,3%)	1 (6,7%)	-	3 (20%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	4 (26,7%)	2 (13,3%) $p_1 > 0,05$	-	5 (33,3%)	3 (20%) $p_1 > 0,05$	-
Втома	10 (66,7%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	10 (66,7%)	8 (53,3%) $p_1 > 0,05$	6 (40%) $p_2 > 0,05$	9 (60%)	6 (40%) $p_1 > 0,05$	4 (26,7%) $p_2 > 0,05$	12 (80%)	8 (53,3%) $p_1 > 0,05$	6 (40%) $p_2 < 0,05$
Порушення ритму	2 (13,3%)	1 (6,7%)	-	5 (38,5%)	3 (20%) $p_1 > 0,05$	2 (13,3%) $p_2 > 0,05$	1 (6,7%)	-	-	2 (13,3%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$
Ціаноз/блідість	2 (13,3%)	-	-	5 (38,5%)	3 (20%) $p_1 > 0,05$	1 (6,7%) $p_2 > 0,05$	3 (20%)	-	-	2 (13,3%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	- $p_2 > 0,05$
Депресія сегменту ST	2 (13,3%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	5 (38,5%)	3 (20%) $p_1 > 0,05$	2 (13,3%) $p_2 > 0,05$	3 (20%)	1 (6,7%) $p_1 > 0,05$	-	1 (6,7%)	-	-

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці показника відповідно до показника до лікування.

Таблиця 4.9

## Динаміка зміни ФК стенокардії у хворих із СІХС із супутньою АГ на фоні лікування

Показник	Базова терапія (n=20)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20)			Базова терапія + мельдоній (n=20)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
ФК II	7 (35%)	8 (40%) $p_1 > 0,05$	9 (45%) $p_2 > 0,05$	6 (30%)	8 (40%) $p_1 > 0,05$	9 (45%) $p_2 > 0,05$	6 (30%)	7 (35%) $p_1 > 0,05$	10 (50%) $p_1 < 0,05$	5 (25%)	8 (40%) $p_1 < 0,05$	10 (50%) $p_2 < 0,05$
ФК III.	13 (65%)	12 (60%) $p_1 > 0,05$	11 (55%) $p_2 > 0,05$	14 (70%)	12 (60%) $p_1 > 0,05$	11 (55%) $p_2 > 0,05$	14 (70%)	13 (65%) $p_1 > 0,05$	10 (50%) $p_2 < 0,05$	15 (75%)	12 (60%) $p_1 < 0,05$	10 (50%) $p_2 < 0,05$

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці показника відповідно до показника до лікування.

Таблиця 4.10

## Динаміка зміни ФК стенокардії у хворих із СІХС без супутньої АГ на фоні лікування

Показник	Базова терапія (n=15)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15)			Базова терапія + мельдоній (n=15)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15)		
	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.	До лікування	1 міс.	6 міс.
ФК II	6 (40%)	6 (40%) $p_1 > 0,05$	8 (53,3%) $p_2 > 0,05$	6 (40%)	7 (46,7%) $p_1 > 0,05$	7 (46,7%) $p_2 > 0,05$	8 (53,3%)	7 (46,7%) $p_1 > 0,05$	10 (66,7%) $p_1 < 0,05$	5 (33,3%)	8 (53,3%) $p_1 < 0,05$	10 (66,7%) $p_2 < 0,05$
ФК III.	9 (60%)	9 (60%) $p_1 > 0,05$	7 (46,7%) $p_2 > 0,05$	9 (60%)	8 (53,3%) $p_1 > 0,05$	8 (53,3%) $p_2 > 0,05$	7 (46,7%)	8 (53,3%) $p_1 > 0,05$	5 (33,3%) $p_2 < 0,05$	10 (66,7%)	7 (46,7%) $p_1 < 0,05$	5 (33,3%) $p_2 < 0,05$

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2.  $p$  – вірогідність різниці показника відповідно до показника до лікування.



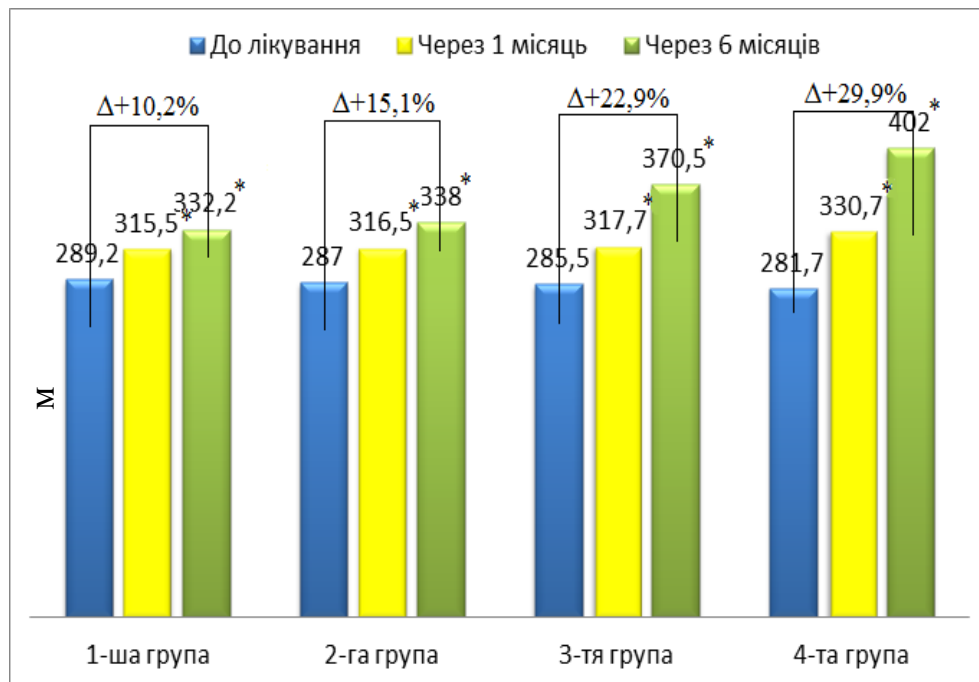


Рис. 4.4. Приріст відстані, яку хворий на СІХС із супутньою АГ проходить за тестом зі шестихвилинною ходьбою під впливом різних методів лікування. Примітка. Вірогідність різниці  $p$  – порівняно з показниками до лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ .

Протягом 6 місяців лікування хворих констатовано збільшення толерантності до фізичних навантажень та покращення їх працездатності (табл.4.11).

Відповідно до отриманих результатів як через 1, так і через 6 місяців спостереження, у всіх групах хворих ми виявили достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження ЧСС, САТ та ДАТ як в стані спокою, так і після виконаного навантаження. Однак, на відміну від показника пройденої дистанції після тесту з 6-ти хвилинною ходьбою, вказані зміни були приблизно однаковими у всіх групах. Явних переваг застосування мельдонію або його комбінації з фолієвою кислотою в складі базового лікування не виявлено. Виключенням є показник САТ і ДАТ після навантаження. Так, у групі стандартного лікування зниження САТ після навантаження через 1 і 6 місяців склало 12,9% і 18,9% відповідно. При додатковому застосуванні лиш фолієвої кислоти – 11,3% і 17,2% відповідно. При додаванні до базової терапії мельдонію САТ після навантаження знижувався на 15,7% через 1 місяць лікування і на 24,5% після 6 місяців.

Таблиця 4.11

## Динаміка показників ТШХ у хворих з СІХС із супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Пройдена дистанція, м	289,2 (275,5- 310,0)	315,5 (289,6- 332,3) p1* Δ8,3	332,2 (310,0- 350,0) p1*, p2** Δ10,2	287,0 (275,0- 305,0)	316,5 (300,6- 341,2) p1* Δ9,3	338,0 (320- 370) p1*, p2** Δ15,1	285,5 (280,0- 300,0)	317,7 (304,2- 334,4) p1* Δ10,1	370,5 (360,0- 390,0) p1*, p2* Δ22,9	281,7 (242,5 -300)	330,7 (319,2- 344,4) p1* Δ14,8	402,0 (390,0- 415,0) p1*, p2* Δ29,9
ЧСС в стані спокою, уд/хв	69,1 (65,0- 72,0)	67,0 (63,0- 69,8) p1** Δ-3,1	63,7 (60,0- 66,0) p1*, p2* Δ-8,5	66,4 (64,0- 69,5)	63,7 (61,4- 67,4) p1* Δ-4,2	60,5 (58,9- 64,0) p1*, p2* Δ-9,7	66,8 (63,5- 71,0)	62,8 (59,6- 68,8) p1* Δ-6,3	61,6 (58,5- 65,4) p1*, p2* Δ-8,4	65,6 (62,5- 67,0)	62,3 (59,3- 64,9) p1** Δ-5,3	59,2 (57,6- 61,7) p1*, p2* Δ-10,8
ЧСС після тесту, уд/хв	103,6 (98,8- 109,1)	96,0 (91,5- 101,0) p1* Δ-7,9	91,6 (87,5- 96,5) p1*, p2* Δ-13,1	105,7 (102,6- 109,0)	96,2 (95,0- 101,0) p1* Δ-9,9	90,2 (90,0- 96,0) p1*, p2* Δ-17,1	104,1 (97,7- 109,6)	94,3 (90,5- 101,5) p1* Δ-10,4	92,1 (86,5- 97,0) p1*, p2* Δ-13,0	108,9 (105,8 - 110,7)	100,8 (98,0- 102,5) p1* Δ-8,0	92,3 (91,0- 98,0) p1*, p2* Δ-17,9

Продовження табл. 4.11.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
САТ в стані спокою, мм рт. ст.	143,8 (132,0- - 156,0)	139,5 (128,0- 151,3) p1** Δ-3,1	138,1 (126,7- 149,8) p1**, p2** Δ-4,1	141,2 (132,5- 150,0)	137,1 (128,5- 145,5) p1** Δ-2,9	131,0 (122,1- 138,2) p1*, p2** Δ-7,7	142,3 (132,2- 154,5)	138,1 (127,0- 144,5) p1** Δ-3,0	131,1 (120,7- 137,3) p1*, p2** Δ-8,5	144,2 (136,0 - 156,0)	139,8 (131,9- 151,3) p1** Δ-3,4	132,8 (125,3- 143,7) p1*, p2** Δ-8,5
САТ після тесту, мм рт. ст.	188,5 (177,0 - 200,0)	166,9 (155,0- 178,0) p1* Δ-12,9	158,5 (147,2- 169,1) p1*, p2* Δ-18,9	186,3 (178,0- 197,0)	167,3 (158,5- 176,0) p1* Δ-11,3	158,9 (150,6- 167,2) p1*, p2* Δ-17,2	192,2 (180,0- 200,0)	166,0 (157,0- 171,0) p1* Δ-15,7	154,3 (146,0- 159,0) p1*, p2* Δ-24,5	185,5 (175,0 - 200,0)	157,8 (153,5- 163,0) p1* Δ-17,5	142,1 (138,1- 147,5) p1*, p2* Δ-30,5
ДАТ в стані спокою, мм рт. ст.	93,5 (82,0- 106,0)	88,8 (77,9- 100,7) p1** Δ-5,3	87,0 (76,3- 98,7) p1**, p2** Δ-7,0	91,2 (82,5- 100,0)	86,0 (78,4- 95,0) p1** Δ-6,0	82,9 (76,8- 93,1) p1**, p2** Δ-10,0	92,3 (81,0- 99,0)	87,7 (76,9- 94,0) p1** Δ-5,2	85,9 (75,4- 92,1) p1**, p2** Δ-7,4	94,2 (86,0- 106,0)	87,5 (81,7- 100,7) p1** Δ-7,6	85,7 (80,0- 98,6) p1**, p2** Δ-9,9
ДАТ після тесту, мм рт. ст.	117,9 (105,0 - 126,0)	112,3 (100,0- 120,0) p1** Δ-4,9	106,5 (95,0- 119,0) p1*, p2** Δ-10,7	116,0 (110,2- 126,0)	111,5 (105,0- 120,0) p1** Δ-4,0	106,5 (99,5- 117,0) p1*, p2** Δ-8,9	124,9 (109,0- 130,8)	112,6 (100,0- 120,0) p1** Δ-10,9	105,1 (98,0- 117,0) p1*, p2** Δ-18,8	127,1 (117,6 - 142,2)	110,5 (105,0- 127,0) p1* Δ-15,0	104,2 (98,0- 118,0) p1*, p2* Δ-21,9

Продовження табл. 4.11.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Спожитий O <sub>2</sub> , мл/хв/м <sup>2</sup>	13,9 (13,6- 14,5)	15,6 (15,3- 16,1) p1* Δ10,8	16,9 (16,6- 17,3) p1*, p2* Δ17,8	12,6 (12,1- 13,5)	15,5 (14,9- 16,0) p1* Δ18,7	17,6 (16,9- 18,3) p1*, p2* Δ28,4	12,0 (11,9- 12,6)	15,6 (15,5- 16,3) p1* Δ23,1	18,0 (17,6- 18,9) p1*, p2* Δ33,3	11,7 (10,7- 12,3)	15,5 (14,3- 16,1) p1* Δ24,5	18,3 (16,9- 19,0) p1*, p2* Δ36,1

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* – p<0,05, \*\* – p>0,05; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

У групі комбінованого застосування мельдонію і фолієвої кислоти цей показник знизився на 17,5% і 30,5% через 1 і 6 місяців дослідження відповідно.

Аналогічна ситуація і з показником ДАТ після навантаження. Так, в групі базового лікування зафіксовано його зниження на 4,9% і 10,7% через 1 і 6 місяців відповідно. У групі фолієвої кислоти – на 4,0% і 8,9% відповідно. У групі мельдонія ДАТ на висоті навантаження через 1 місяць лікування знизився на 10,9%, а через 6 місяців на 18,8%. У групі комбінованого застосування обох досліджуваних препаратів зменшення відбулось на 15,0% і 21,9% відповідно.

У процесі дослідження також зафіксовано достовірне збільшення спожитого кисню у всіх групах хворих. У групі стандартного лікування даний показник зріс з 13,9 (13,6-14,5) мл/хв/м<sup>2</sup> на початку дослідження до 15,6 (15,3-16,1) мл/хв/м<sup>2</sup> через 1 місяць і 16,9 (16,6-17,3) мл/хв/м<sup>2</sup> в наприкінці. При додаванні фолієвої кислоти до базової терапії приріст відбувся із 12,6 (12,1-13,5) мл/хв/м<sup>2</sup> на початку до 15,5 (14,9-16,0) мл/хв/м<sup>2</sup> через 1 місяць і 17,6 (16,9-18,3) мл/хв/м<sup>2</sup> після завершення дослідження. Споживання кисню у пацієнтів із групи мельдонія зросло з 12,0 (11,9-12,6) мл/хв/м<sup>2</sup> на старті обстеження до 15,6 (15,5-16,3) мл/хв/м<sup>2</sup> через 1 місяць і 18,0 (17,6-18,9) мл/хв/м<sup>2</sup> через 6 місяців лікування. у групі комбінованого застосування мельдонію і фолієвої кислоти зафіксована наступна динаміка даного показника – 11,7 (10,7-12,3) мл/хв/м<sup>2</sup> до початку терапії, 15,5 (14,3-16,1) мл/хв/м<sup>2</sup> через 1 місяць і 18,3 (16,9-19,0) мл/хв/м<sup>2</sup> в кінці обстеження. Проаналізовано вплив проведеної терапії на динаміку приросту пройденої відстані хворих на СІХС без супутньої АГ за результатами тесту зі шестихвилинною ходьбою. Результати даного обстеження подано у рис. 4.5.

Приріст пройденої дистанції після ТШХ достовірно відбувся у всіх групах. У випадку пацієнтів з СІХС без супутньої АГ не зафіксовано настільки вираженого покращення результатів при додатковому застосуванні мельдонію і його комбінації з фолієвою кислотою.

Якщо у хворих із супутньою АГ ці засоби дозволяли підвищити показник пройденої дистанції більш ніж удвічі у порівнянні з базовою терапією, то серед хворих без супутньої АГ це зростання було менш відчутним.

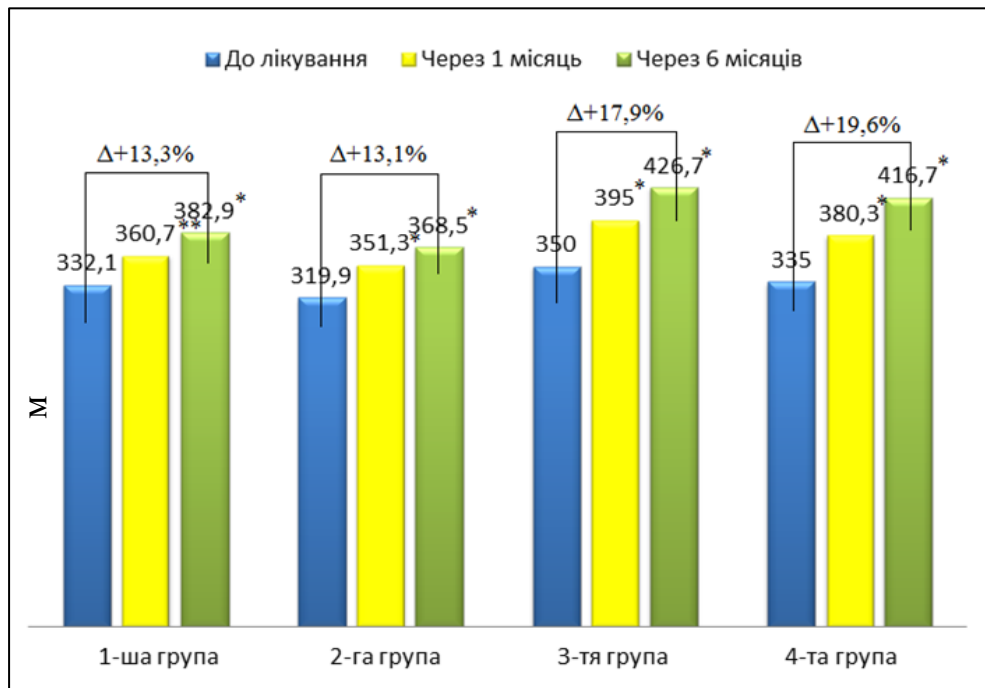


Рис. 4.5. Приріст відстані, яку хворий на СІХС без супутньої АГ проходить за тестом зі шестихвилинною ходьбою під впливом різних методів лікування. Примітка. Вірогідність різниці  $p$  – порівняно з показниками до лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ .

Так, у групі базового лікування приріст дистанції, яку хворий проходив після ТШХ склав 7,9% через 1 місяць і 13,3% через 6 місяців. У групі фолієвої кислоти – 8,9% і 13,1% відповідно. У групі мельдонію – приріст на 11,4% через 1 місяць і 17,9% через 6 місяців дослідження. Приріст дистанції, яку хворий проходив після ТШХ на фоні комбінованого застосування базової терапії, мельдонію і фолієвої кислоти склав 11,9% через 1 місяць і 19,6% через 6 місяців.

Протягом 6 місяців лікування хворих зафіксовано збільшення толерантності до фізичних навантажень та зростання їх працездатності (табл. 4.12).

Відповідно до отриманих результатів як через 1, так і через 6 місяців спостереження, у всіх групах хворих виявлено зниження ЧСС, САТ та ДАТ як в стані спокою, так і після виконаного навантаження.

ЧСС в стані спокою серед хворих базової терапії і фолієвої кислоти збільшився через 1 місяць лікування на 0,9% і 1,1% відповідно у порівнянні з початком дослідження. Однак дана зміна є несуттєвою через умовно

«нормальні» показники на старті терапії. Через 6 місяців дослідження аналогічний показник знизився на 0,8% і 3,7%.

Таку ж тенденцію зафіксовано у групі мельдонію – ЧСС в спокої знизився на 2,7% і 3,4% через 1 і 6 місяців відповідно. Достовірні зміни констатовано тільки при комбінованому застосуванні мельдонію і фолієвої кислоти. У цих пацієнтів ЧСС в спокої знизився на 6,1% ( $p>0,05$ ) через 1 місяць і на 14,1% ( $p<0,05$ ) через 6 місяців лікування.

На противагу таким невідчутним змінам зафіксовано достовірне ( $p<0,05$ ) зниження ЧСС на висоті навантаження у всіх групах. Серед хворих, які отримували базову терапію, показник знизився на 6,2% через 1 місяць і на 11,0% через 6 місяців. У групі, де додатково застосовували фолієву кислоту ЧСС на висоті навантаження зменшувалась на 7,3% і 12,4% відповідно.

У групі мельдонію – на 11,2% і 20,6% відповідно. При одночасному застосуванні базового лікування з мельдонієм і фолієвою кислотою ЧСС на висоті навантаження знизився на 11,9% та 20,8% через 1 і 6 місяців терапії відповідно.

САТ і ДАТ в стані спокою серед хворих з СІХС без супутньої АГ протягом дослідження достовірно не змінювались серед груп обстежених. Виключенням залишився показник САТ і ДАТ на висоті навантаження серед хворих які приймали додатково мельдоній або його комбінацію з фолієвою кислотою. САТ знизився на 11,0%, а ДАТ на 13,3% ( $p<0,05$ ) після 6 місяців лікування з додаванням мельдонію. У групі пацієнтів, які отримували комбінацію обох досліджуваних препаратів ці показники теж достовірно ( $p<0,05$ ) зменшувались на 7,9% і 5,2% через 1 місяць і на 11,2% і 16,9% в кінці дослідження відповідно.

Зафіксовано достовірне ( $p<0,05$ ) зростання спожитого кисню в процесі навантаження серед пацієнтів всіх груп обстежених. У групі стандартного лікування цей показник зріс з 15,5 (14,3-16,4) мл/хв/м<sup>2</sup> до 17,0 (16,0-18,3) мл/хв/м<sup>2</sup> через 1 місяць і до 17,9 (16,8-19,2) мл/хв/м<sup>2</sup> в кінці дослідження. В групі фолієвої кислоти споживання кисню зросло із 14,7 (14,3-15,3) мл/хв/м<sup>2</sup> до 17,4 (16,9-18,1) мл/хв/м<sup>2</sup> і до 18,6 (18,0-19,4) мл/хв/м<sup>2</sup> відповідно.

Таблиця 4.12

## Динаміка показників ТШХ у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Пройдена дистанція, м	332,1 (290,0- 380,0)	360,7 (320,0- 400,0) p1** Δ7,9	382,9 (350,0- 420,0) p1*, p2** Δ13,3	319,9 (300,0- 380,0)	351,3 (340,0- 400,0) p1* Δ8,9	368,5 (370- 400) p1*, p2** Δ13,1	350,0 (330,0- 375,0)	395,0 (370,0- 415,0) p1* Δ11,4	426,7 (400,0- 445,0) p1*, p2* Δ17,9	335,0 (300,0- 355,0)	380,3 (355,0- 400,0) p1* Δ11,9	416,7 (400,0- 435,0) p1*, p2* Δ19,6
ЧСС в стані спокою, уд/хв	61,8 (58,0- 68,0)	62,4 (60,0- 66,0) p1** Δ0,9	61,3 (60,0- 64,0) p1**, p2** Δ-0,8	67,3 (67,0- 75,0)	68,1 (65,0- 72,0) p1** Δ1,1	64,9 (63,0- 67,0) p1*, p2** Δ-3,7	63,9 (61,0- 67,5)	62,2 (59,5- 64,5) p1** Δ-2,7	61,8 (59,5- 62,0) p1**, p2** Δ-3,4	71,2 (68,0- 75,5)	67,1 (64,0- 71,0) p1** Δ-6,1	62,4 (61,0- 63,5) p1*, p2* Δ-14,1
ЧСС після тесту, уд/хв	90,8 (88,0- 95,0)	85,5 (85,0- 88,0) p1* Δ-6,2	81,8 (81,0- 83,5) p1*, p2* Δ-11,0	91,3 (102,6- 109,0)	85,1 (82,0- 88,0) p1* Δ-7,3	81,2 (79,0- 84,0) p1*, p2* Δ-12,4	93,1 (87,5- 98,6)	83,7 (81,5- 85,0) p1* Δ-11,2	77,2 (74,5- 80,0) p1*, p2* Δ-20,6	91,6 (88,0- 95,0)	81,8 (80,0- 82,5) p1* Δ-11,9	75,8 (74,5- 77,0) p1*, p2* Δ-20,8



Продовження табл. 4.12.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
САТ в стані спокою, мм рт. ст.	132,5 (130,0-140,0)	125,6 (120,0-130,0) p1* Δ-5,5	121,8 (120,0-125,0) p1*, p2** Δ-8,8	125,8 (120,5-133,0)	122,8 (120,0-126,0) p1** Δ-2,4	120,5 (120,0-123,0) p1**, p2** Δ-4,4	131,5 (123,5-142,0)	124,7 (120,0-132,5) p1** Δ-5,5	122,2 (120,0-125,0) p1**, p2** Δ-7,6	124,7 (120,0-131,5)	119,8 (112,5-122,0) p1** Δ-4,1	118,7 (115,0-122,0) p1*, p2** Δ-5,1
САТ після тесту, мм рт. ст.	151,1 (147,0-157,0)	145,2 (140,0-152,0) p1** Δ-4,1	139,5 (136,0-140,0) p1*, p2* Δ-8,3	143,6 (135,5-154,0)	140,0 (130,0-146,0) p1** Δ-2,6	135,6 (130,0-139,0) p1*, p2** Δ-5,9	151,2 (143,0-162,0)	140,0 (132,5-146,5) p1* Δ-8,0	136,2 (130,0-140,0) p1*, p2** Δ-11,0	146,4 (142,0-152,0)	135,7 (130,0-141,0) p1* Δ-7,9	131,7 (127,0-137,0) p1*, p2* Δ-11,2
ДАТ в стані спокою, мм рт. ст.	87,0 (82,0-92,0)	86,3 (81,1-91,1) p1** Δ-0,8	85,3 (80,3-90,1) p1**, p2** Δ-1,9	80,1 (76,0-84,0)	78,4 (74,4-83,2) p1** Δ-2,2	77,7 (73,7-81,5) p1**, p2** Δ-3,1	82,0 (74,0-94,0)	78,7 (71,0-90,0) p1** Δ-4,2	77,9 (70,4-89,3) p1**, p2** Δ-5,3	79,0 (78,0-80,0)	75,0 (74,0-76,0) p1** Δ-5,3	74,3 (73,3-75,2) p1**, p2** Δ-6,3
ДАТ після тесту, мм рт. ст.	93,2 (91,0-95,0)	91,3 (89,1-93,1) p1** Δ-2,1	89,5 (87,4-91,2) p1*, p2** Δ-4,1	92,5 (90,0-94,0)	91,5 (89,0-93,0) p1** Δ-1,1	89,2 (86,8-90,7) p1**, p2** Δ-3,7	92,8 (89,0-96,0)	89,0 (85,4-92,0) p1** Δ-4,3	81,9 (78,6-84,8) p1*, p2* Δ-13,3	90,3 (87,0-93,0)	85,8 (82,6-88,3) p1* Δ-5,2	77,2 (74,4-79,5) p1*, p2* Δ-16,9

Продовження табл. 4.12.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Спожитий O <sub>2</sub> , мл/хв/м <sup>2</sup>	15,5 (14,3- 16,4)	17,0 (16,0- 18,3) p1* Δ8,8	17,9 (16,8- 19,2) p1*, p2** Δ13,4	14,7 (14,3- 15,3)	17,4 (16,9- 18,1) p1* Δ15,5	18,6 (18,0- 19,4) p1*, p2* Δ20,9	14,1 (13,6- 14,4)	17,6 (17,0- 18,3) p1* Δ19,9	19,7 (19,0- 20,5) p1*, p2* Δ28,4	12,9 (12,3- 13,4)	17,0 (15,9- 17,4) p1* Δ24,1	19,4 (18,2- 19,9) p1*, p2* Δ33,5

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* – p<0,05, \*\* – p>0,05; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Додаткове застосування мельдонію разом з базовим лікуванням дозволило суттєво збільшити рівень спожитого кисню з 14,1 (13,6-14,4) мл/хв/м<sup>2</sup> на початку дослідження до 17,6 (17,0-18,3) мл/хв/м<sup>2</sup> і до 19,7 (19,0-20,5) мл/хв/м<sup>2</sup> після його завершення. В групі одночасного використання обох досліджуваних препаратів цей показник зріс з 12,9 (12,3-13,4) мл/хв/м<sup>2</sup> на початку дослідження до 19,4 (18,2-19,9) мл/хв/м<sup>2</sup> після його завершення.

Динаміка індивідуального сприйняття фізичних навантажень згідно шкали Борга у хворих на СІХС із супутньою АГ у процесі лікування з використанням запропонованих медикаментозних схем представлено в табл. 4.13.

Хворі, які отримували стандартну терапію оцінювали втому, сприйняття навантаження, задишку та біль за грудиною до лікування у 4,8 (4,0-5,5), 4,2 (3,5-5,0), 4,1 (3,0-5,0), 4,3 (3,5-5,0) та 3,9 (3,5-4,0), 3,6 (3,0-4,0), 3,6 (3,0-4,0), 3,5 (3,0-4,0) після завершення терапії відповідно.

Пацієнти групи фолієвої кислоти розцінили вказані ознаки у 4,3 (3,5-5,0), 4,7 (4,0-5,0), 4,2 (3,0-5,0), 4,4 (3,0-5,0) до лікування та у 3,5(3,0-4,0), 3,7 (3,0-4,5), 3,5 (3,0-4,0), 3,5 (3,0-4,0) після його завершення відповідно.

Група осіб, яким у комплекс лікування, окрім стандартної терапії призначали мельдоній, оцінили дані особливості виконання фізичних навантажень у 4,1 (3,0-5,0), 4,2 (3,5-5,0), 4,3 (3,5-5,0), 4,3 (3,5-5,0) на початку дослідження та у 3,0 (2,0-4,0), 2,9 (2,0-3,5), 3,2 (2,5-4,0), 2,9 (2,0-3,0) після його завершення ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Хворі, які на фоні стандартної терапії отримували комбінацію мельдонія та фолієвої кислоти, оцінили дані особливості виконання фізичних навантажень у 4,3 (3,5-5,0), 3,4 (3,0-4,0), 4,4 (3,5-5,0), 3,7 (3,0-4,0) до лікування та у 2,9 (2,5-3,0), 2,4 (2,0-3,0), 2,9 (2,5-3,5), 2,3 (2,0-3,0) після 6 місяців лікування ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Таким чином, застосування комбінації фолієвої кислоти і мельдонію дозволило наприкінці дослідження досягти достовірного зниження втоми на 48,3%, сприйняття навантаження на 41,7%, задишки на 51,7%, болю в грудях на 60,8% та сумарної кількості балів на 48,1% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.13

## Шкала індивідуального сприйняття навантаження (Шкала Борга) у хворих з СІХС з супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Me (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Втома	4,8 (4,0- 5,5)	4,2 (4,0-4,5) p1** Δ-14,3	3,9 (3,5-4,0) p1*, p2** Δ-23,1	4,3 (3,5- 5,0)	3,8 (3,0-4,0) p1** Δ-13,2	3,5 (3,0-4,0) p1*, p2** Δ-22,9	4,1 (3,0- 5,0)	3,5 (3,0- 4,0) p1** Δ-17,1	3,0 (2,0-4,0) p1*, p2** Δ-36,7	4,3 (3,5- 5,0)	3,4 (3,0- 4,0) p1* Δ-26,5	2,9 (2,5-3,0) p1*, p2** Δ-48,3
Сприй- няття наван- таження	4,2 (3,5- 5,0)	3,9 (3,0-4,5) p1** Δ-7,7	3,6 (3,0-4,0) p1**, p2** Δ-16,7	4,7 (4,0- 5,0)	4,0 (3,0-5,0) p1** Δ-17,5	3,7 (3,0-4,5) p1*, p2** Δ-27,0	4,2 (3,5- 5,0)	3,5 (3,0- 4,0) p1** Δ-20,0	2,9 (2,0-3,5) p1*, p2* Δ-44,8	3,4 (3,0- 4,0)	2,9 (2,0- 3,5) p1** Δ-17,2	2,4 (2,0-3,0) p1*, p2** Δ-41,7
Задишка	4,1 (3,0- 5,0)	3,8 (3,0-4,0) p1** Δ-7,9	3,6 (3,0-4,0) p1**, p2** Δ-13,9	4,2 (3,0- 5,0)	3,9 (3,0-4,0) p1** Δ-7,7	3,5 (3,0-4,0) p1**, p2** Δ-20,0	4,3 (3,5- 5,0)	3,7 (3,0- 4,0) p1** Δ-16,2	3,2 (2,5-4,0) p1*, p2** Δ-34,4	4,4 (3,5- 5,0)	3,5 (3,0- 4,0) p1* Δ-25,7	2,9 (2,5-3,5) p1*, p2** Δ-51,7
Біль у грудах	4,3 (3,5- 5,0)	3,9 (3,0-5,0) p1** Δ-10,3	3,5 (3,0-4,0) p1*,p2** Δ-22,9	4,4 (3,0- 5,0)	3,9 (3,0-4,0) p1** Δ-12,8	3,5 (3,0-4,0) p1*, p2** Δ-25,7	4,3 (3,5- 5,0)	3,6 (3,0- 4,0) p1* Δ-19,4	2,9 (2,0-3,0) p1*, p2* Δ-48,3	3,7 (3,0- 4,0)	2,8 (2,0- 3,5) p1* Δ-32,1	2,3 (2,0-3,0) p1*, p2** Δ-60,8

Продовження табл. 4.13.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Сума балів	17,4 (15,0-19,0)	15,7 (14,0-17,0) p1* Δ-10,8	14,6 (13,5-16,0) p1*, p2** Δ-19,2	17,5 (16,0-19,5)	15,6 (14,0-17,0) p1* Δ-12,2	14,2 (13,0-15,5) p1*, p2* Δ-23,2	16,9 (15,0-19,0)	14,3 (13,0-15,5) p1* Δ-18,2	11,9 (10,0-13,5) p1*, p2* Δ-42,0	15,7 (14,5-17,0)	12,5 (12,0-13,0) p1* Δ-25,6	10,6 (10,0-11,0) p1*, p2* Δ-48,1

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Результати динаміки кількості балів індивідуального сприйняття навантаження (шкала Борга) у хворих на СІХС із супутньою АГ під впливом різних методів лікування подані на рис. 4.6.

Серед пацієнтів, які отримували тільки стандартну терапію сума балів достовірно ( $p < 0,05$ ) знизилась з 17,4 (15,0-19,0) на початку дослідження до 14,6 (13,5-16,0) після його завершення ( $\Delta$ -19,2%). У хворих, які додатково приймали фолієву кислоту сума балів достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилась з 17,5 (16,0-19,5) на початку обстеження до 14,2 (13,0-15,5) після 6 місяців терапії ( $\Delta$ -23,2%).

Достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) суми балів за шкалою Борга отримали в групі, де до базового лікування додавали мельдоній. На початку дослідження цей показник склав 16,9 (15,0-19,0), а після його завершення – 11,9 (10,0-13,5) ( $\Delta$ -42,0%). Подібну тенденцію констатовано і в групі комбінованого застосування стандартного лікування з мельдонієм і фолієвою кислотою. Серед цих хворих сума балів за шкалою Борга достовірно знизилась ( $p < 0,05$ ) з 15,7 (14,5-17,0) на початку терапії і до 10,6 (10,0-11,0) через 6 місяців фармакотерапії ( $\Delta$ -48,1%).

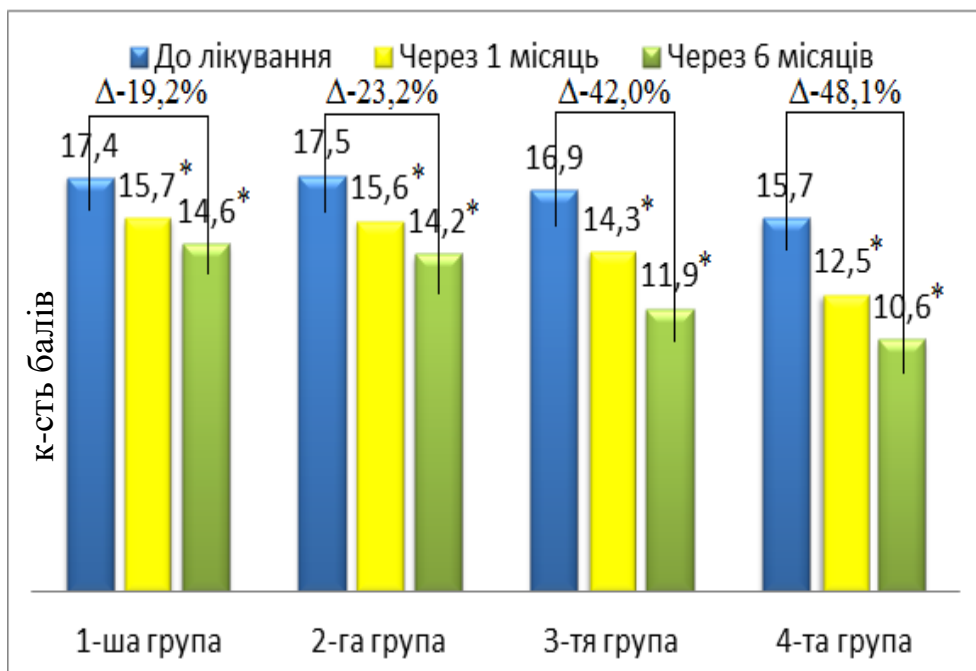


Рис. 4.6. Динаміка кількості балів індивідуального сприйняття навантаження (шкала Борга) у хворих на СІХС із супутньою АГ під впливом різних методів лікування.

Примітки. Вірогідність різниці  $p$  – порівняно з показниками до лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ .

Динаміка індивідуального сприйняття фізичних навантажень згідно шкали Борга у хворих на СІХС без супутньої АГ у процесі лікування з використанням запропонованих медикаментозних схем представлено в табл. 4.14.

Хворі, які отримували стандартну терапію оцінювали втому, сприйняття навантаження, задишку та біль за грудиною до лікування у 3,5 (3,0-4,0), 3,1 (3,0-4,0), 2,4 (2,0-3,0), 2,1 (2,0-3,0) та 2,6 (2,0-3,0), 2,4 (2,0-3,0), 1,9 (1,0-2,0), 1,6 (2,0-3,0) після завершення терапії відповідно.

Пацієнти групи фолієвої кислоти оцінили вказані ознаки у 3,8 (3,0-4,0), 2,6 (2,0-3,0), 2,4 (2,0-3,0), 2,7 (2,0-3,0) до лікування та у 2,8 (2,0-3,0), 2,0 (1,0-3,0), 1,6 (1,0-2,0), 2,1 (2,0-3,0) після його завершення відповідно.

Група осіб, яким у комплекс лікування, окрім стандартної терапії призначали мельдоній, оцінили дані особливості виконання фізичних навантажень у 4,5 (3,5-5,0), 2,5 (2,0-3,0), 3,0 (2,0-4,0), 2,5 (2,0-3,0) на початку дослідження та у 2,1 (1,5-3,0), 1,7 (1,0-2,0), 1,6 (1,0-2,0), 1,4 (1,0-2,0) після його завершення ( $p < 0,05$ ) відповідно.

У даній групі зафіксовано виражене зниження відчуття втоми і задишки. Зменшення даних симптомів після 6 місяців терапії відбулось на 114,3% і 87,5% відповідно.

Хворі, які на фоні стандартної терапії отримували комбінацію мельдонія та фолієвої кислоти, оцінили дані особливості виконання фізичних навантажень у 3,1 (2,0-4,0), 2,7 (2,0-3,5), 2,7 (2,0-3,0), 2,8 (2,0-3,5) до лікування та у 1,7 (1,0-2,0), 1,5 (1,0-2,0), 1,6 (1,0-2,0), 1,4 (1,0-2,0) після 6 місяців лікування ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Таким чином, комбіноване застосування фолієвої кислоти і мельдонію у складі базової терапії дозволило через 6 місяців достовірно знизити індивідуальне сприйняття втоми на 82,4% ( $p < 0,05$ ), сприйняття навантаження на 80,0% ( $p < 0,05$ ), задишки на 68,8% ( $p < 0,05$ ), болю в грудях на 100,0% ( $p < 0,05$ ), та суми балів на 82,3% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.14

## Шкала індивідуального сприйняття навантаження (Шкала Борга) у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Me (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Втома	3,5 (3,0- 4,0)	3,1 (2,0- 4,0) p1** Δ-12,9	2,6 (2,0-3,0) p1*, p2** Δ-34,6	3,8 (3,0- 4,0)	3,2 (2,0- 4,0) p1** Δ-18,8	2,8 (2,0-3,0) p1**, p2** Δ-35,7	4,5 (3,5- 5,0)	3,3 (2,5- 4,0) p1** Δ-36,4	2,1 (1,5-3,0) p1*, p2* Δ-114,3	3,1 (2,0- 4,0)	2,3 (2,0-3,0) p1** Δ-34,8	1,7 (1,0-2,0) p1*, p2** Δ-82,4
Спри- няття наван- таження	3,1 (3,0- 4,0)	2,8 (2,0- 3,0) p1** Δ-10,7	2,4 (2,0-3,0) p1*, p2** Δ-29,2	2,6 (2,0- 3,0)	2,3 (2,0- 3,0) p1** Δ-13,0	2,0 (1,0-3,0) p1**, p2** Δ-30,0	2,5 (2,0- 3,0)	2,0 (2,0- 3,0) p1** Δ-25,0	1,7 (1,0-2,0) p1*, p2** Δ-47,1	2,7 (2,0- 3,5)	1,8 (1,0-2,0) p1** Δ-50,0	1,5 (1,0-2,0) p1*, p2** Δ-80,0
Задишка	2,4 (2,0- 3,0)	2,1 (2,0- 3,0) p1** Δ-14,3	1,9 (1,0-2,0) p1**, p2** Δ-26,3	2,4 (2,0- 3,0)	2,0 (2,0- 3,0) p1** Δ-20,0	1,6 (1,0-2,0) p1**, p2** Δ-50,0	3,0 (2,0- 4,0)	2,1 (2,0- 2,5) p1* Δ-42,8	1,6 (1,0-2,0) p1*, p2** Δ-87,5	2,7 (2,0- 3,0)	1,8 (1,0-2,0) p1* Δ-50,0	1,6 (1,0-2,0) p1*, p2** Δ-68,8
Біль у грудях	2,1 (2,0- 3,0)	1,8 (1,0- 3,0) p1** Δ-16,7	1,6 (2,0-3,0) p1**, p2** Δ-31,3	2,7 (2,0- 3,0)	2,5 (2,0- 3,0) p1** Δ-8,0	2,1 (2,0-3,0) p1**, p2** Δ-28,6	2,5 (2,0- 3,0)	1,7 (1,0- 2,0) p1* Δ-47,1	1,4 (1,0-2,0) p1*, p2** Δ-78,6	2,8 (2,0- 3,5)	1,8 (1,0-2,0) p1* Δ-55,6	1,4 (1,0-2,0) p1*, p2** Δ-100,0



Продовження табл. 4.14.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Сума балів	11,1 (10,0-12,0)	9,8 (9,0-10,0) p1* Δ-13,3	8,6 (7,0-10,0) p1*, p2** Δ-29,1	11,4 (9,0-13,0)	9,9 (8,0-11,0) p1** Δ-15,2	8,4 (7,0-9,0) p1*, p2** Δ-35,7	12,5 (11,0-14,0)	9,0 (7,5-10,0) p1* Δ-38,9	6,8 (5,5-7,0) p1*, p2* Δ-83,8	11,3 (10,5-12,0)	7,5 (6,5-8,5) p1* Δ-50,7	6,2 (5,0-7,0) p1*, p2* Δ-82,3

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Результати зменшення кількості балів індивідуального сприйняття навантаження (шкала Борга) у хворих на СІХС без супутньої АГ під впливом різних методів лікування подані на рис. 4.7.

Серед хворих, які отримували тільки базове лікування сума балів достовірно ( $p < 0,05$ ) знизилась з 11,1 (10,0-12,0) на початку дослідження до 8,6 (7,0-10,0) після його завершення ( $\Delta - 29,1\%$ ).

У хворих, які додатково приймали фолієву кислоту сума балів достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилась з 11,4 (9,0-13,0) до лікування до 8,4 (7,0-9,0) після 6 місяців терапії ( $\Delta - 35,7\%$ ). У групі, де до базового лікування додавали мельдоній на початку дослідження цей показник склав 12,5 (11,0-14,0), а після його завершення – 6,8 (5,5-7,0) ( $\Delta - 83,8\%$ ) ( $p < 0,05$ ).

Подібну тенденцію зафіксовано і в групі комбінованого застосування стандартного лікування з мельдонієм і фолієвою кислотою. Серед цих хворих сума балів за шкалою Борга достовірно знизилась ( $p < 0,05$ ) з 11,3 (10,5-12,0) на початку терапії і до 6,2 (5,0-7,0) через 6 місяців фармакотерапії ( $\Delta - 82,3\%$ ).

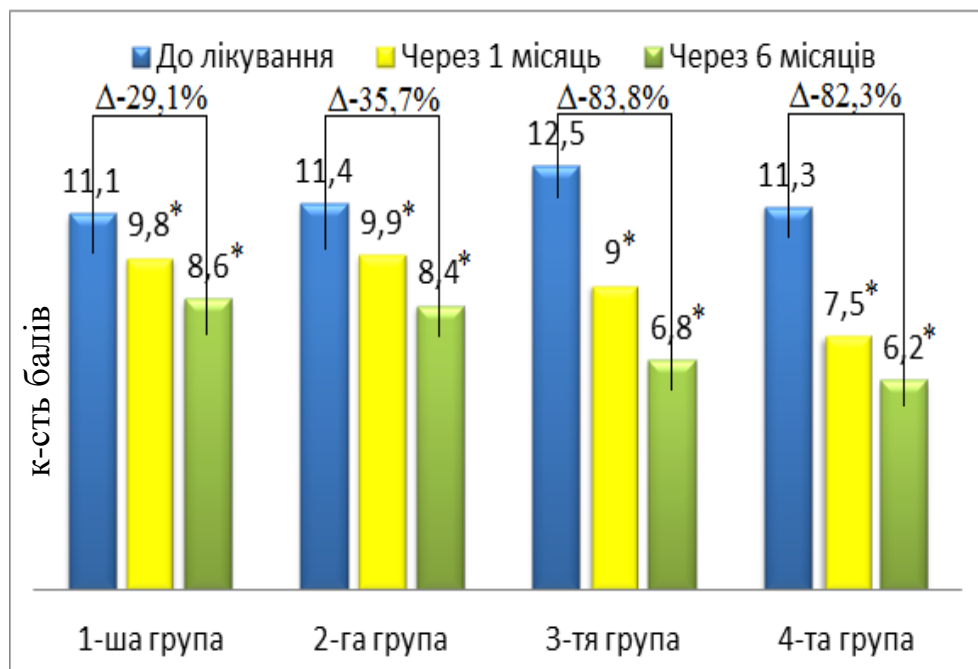


Рис. 4.7. Приріст кількості балів індивідуального сприйняття навантаження (шкала Борга) у хворих на СІХС без супутньої АГ під впливом різних методів лікування.

Примітка. Вірогідність різниці  $p$  – порівняно з показниками до лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ .

### **4.3. Динаміка якості життя у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування**

Проаналізовано якість життя пацієнтів після проведення запропонованого лікування за допомогою спеціалізованих опитувальників – SAQ, SF-36 та MacNEW. Була обрана тактика застосування одразу кількох опитувальників для максимальної об'єктивізації даних.

Одним із традиційних інструментів для оцінки якості життя хворих на ІХС залишається опитувальник SAQ. Отримані дані після заповнення його хворими із супутньою АГ, подані в таблиці 4.15.

Констатовано достовірне покращення суб'єктивної оцінки якості життя серед хворих усіх груп обстежених. Проте різні схеми медикаментозного лікування забезпечували неоднаковий приріст в оцінці якості життя самими пацієнтами.

Так, серед хворих, які отримували тільки базову терапію, показник обмеження фізичної активності склав 47,9 (43,2-53,2)% на початку лікування, 51,7 (46,6-57,4)% через 1 місяць і 54,2 (48,8-60,0)% на момент завершення дослідження, що свідчить про покращення фізичної активності пацієнта.

Стабілізація приступів стенокардії відбувалось з 38,5 (37,1-40,8)% до 40,8 (39,3-43,2)% і до 42,8 (41,2-45,2)% відповідно. Сумарний приріст даного показника склав 10% за весь період лікування ( $p < 0,05$ ).

Показник частоти приступів стенокардії продемонстрував наступну динаміку – з 40,3 (38,6-43,3)% до 45,9 (44,0-49,4)% і до 49,5 (47,5-53,3)% відповідно. Це вказує на зменшення ангінальних нападів.

Усі пацієнти відмітили зростання задоволеності лікуванням та покращення власного відношення до захворювання в цілому. Ці показники продемонстрували сумарний приріст протягом 6 місяців лікування на 17,3% та 14,4% ( $p < 0,05$ ).

Серед пацієнтів, котрі, окрім базової терапії, додатково отримували фолієву кислоту, зафіксовано таку ж динаміку зростання якості життя.

Динаміка показника обмеження фізичної активності відбувався з 51,1 (47,2-56,2)% на старті обстеження до 56,5 (51,6-61,8)% через 1 місяць і до 58,7 (54,3-64,6)% через 6 місяців.

Покращення індивідуального сприйняття стабільності приступів стенокардії відбувалось з 42,6 (38,8-46,0)% до 46,8 (42,7-50,9)% та до 48,9 (44,8-52,9)% відповідно.

Індивідуальне сприйняття частоти приступів стенокардії протягом 6 місяців запропонованого лікування покращилось на 17,9% ( $p < 0,05$ ).

Хворі також відмічали зростання задоволеності лікуванням та покращення відношення до захворювання в цілому. Ці показники зростали на 15,9% та 15,5% від початку дослідження і до його завершення ( $p < 0,05$ ).

У групі пацієнтів, яким до традиційного медикаментозного лікування додавали мельдоній, показник обмеження фізичної активності склав 45,8 (41,9-50,5)% на початку дослідження, 55,6 (50,8-61,1)% через 1 місяць і 57,7 (52,8-63,6)% на момент завершення обстеження. Сумарний приріст таким чином склав 20,6% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про покращення фізичної активності пацієнта.

Індивідуальне сприйняття пацієнтами стабільності і частоти приступів стенокардії протягом 6 місяців запропонованого лікування покращувалось на 17,9% та 24,4% відповідно ( $p < 0,05$ ).

У даній групі пацієнтів також зафіксовано достовірне зростання задоволеності лікуванням з 47,1 (43,7-51,1)% на початку дослідження до 55,1 (51,1-59,7)% через 1 місяць та до 59,1 (55,3-64,5)% через 6 місяців ( $p < 0,05$ ).

Так само зростало і відношення пацієнтів до власного захворювання – з 43,2 (40,1-46,5)% до 51,4 (47,7-55,4) і до 54,7 (50,5-59,2)% відповідно.

Найбільш відчутне зростання якості життя зафіксовано у пацієнтів, яким в складі базової терапії додатково призначали комбінацію фолієвої кислоти і мельдонія. У них показник обмеження фізичної активності склав 46,2 (42,2-50,5)% на початку дослідження, 59,1 (54,1-65,5)% через 1 місяць і 61,4 (56,2-68,1)% на завершальному його етапі, що свідчить про суттєве покращення фізичної активності пацієнта і його сприйняття навантажень.

Таблиця 4.15

## Динаміка показників якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих з СІХС із супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Me (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Обмеження фізичної активності, %	47,9 (43,2- 53,2)	51,7 (46,6- 57,4) p1** Δ7,4	54,2 (48,8- 60,0) p1*, p2** Δ11,6	51,1 (47,2- 56,2)	56,5 (51,6- 61,8) p1* Δ9,6	58,7 (54,3- 64,6) p1*, p2** Δ13,0	45,8 (41,9- 50,5)	55,6 (50,8- 61,1) p1* Δ17,6	57,7 (52,8- 63,6) p1*, p2** Δ20,6	46,2 (42,2- 50,5)	59,1 (54,1- 65,5) p1* Δ21,9	61,4 (56,2- 68,1) p1*, p2** Δ24,8
Стабіль- ність приступів стенокардії, %	38,5 (37,1- 40,8)	40,8 (39,3- 43,2) p1* Δ5,6	42,8 (41,2- 45,2) p1*, p2** Δ10,0	42,6 (38,8- 46,0)	46,8 (42,7- 50,9) p1* Δ8,9	48,9 (44,8- 52,9) p1*, p2** Δ12,8	41,8 (38,4- 45,2)	49,5 (45,3- 53,3) p1* Δ15,6	50,9 (46,9- 54,1) p1*, p2** Δ17,9	39,6 (37,4- 41,7)	48,7 (46,0- 51,3) p1* Δ18,7	50,6 (47,8- 53,4) p1*, p2** Δ21,7
Частота приступів стенокардії, %	40,3 (38,6- 43,3)	45,9 (44,0- 49,4) p1* Δ12,2	49,5 (47,5- 53,3) p1*, p2* Δ18,6	38,1 (33,4- 42,0)	44,1 (38,4- 48,3) p1* Δ13,6	46,4 (40,4- 50,8) p1*, p2** Δ17,9	41,5 (39,7- 44,0)	51,8 (48,8- 55,1) p1* Δ19,9	54,9 (53,3- 58,2) p1*, p2* Δ24,4	42,1 (36,9- 46,6)	51,8 (45,4- 57,3) p1* Δ18,7	56,5 (49,5- 62,4) p1*, p2* Δ25,5

Продовження табл. 4.15.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Задоволеність лікуванням, %	46,7 (41,9-51,5)	54,1 (48,7-59,8) p1* Δ13,7	56,5 (50,7-62,3) p1*, p2** Δ17,3	44,6 (41,3-47,3)	50,1 (46,2-52,9) p1* Δ11,0	54,5 (50,4-57,7) p1*, p2* Δ18,2	47,1 (43,7-51,1)	55,1 (51,1-59,7) p1* Δ14,5	59,1 (55,3-64,5) p1*, p2* Δ20,3	47,4 (43,7-51,2)	56,4 (52,1-60,7) p1* Δ16,0	60,7 (56,1-65,6) p1*, p2* Δ21,9
Відношення пацієнта до захворювання, %	43,3 (39,3-47,2)	47,7 (43,6-51,9) p1* Δ9,2	50,6 (45,9-55,2) p1*, p2** Δ14,4	44,9 (40,0-49,4)	51,2 (45,7-56,3) p1* Δ12,3	53,4 (47,7-58,8) p1*, p2** Δ15,9	43,2 (40,1-46,5)	51,4 (47,7-55,4) p1* Δ15,9	54,7 (50,5-59,2) p1*, p2** Δ21,0	40,9 (37,9-43,6)	51,3 (47,7-54,5) p1* Δ20,3	55,2 (51,6-58,8) p1*, p2** Δ25,9
Середній показник, %	43,3 (41,7-44,9)	48,1 (46,1-49,8) p1* Δ9,9	50,7 (48,8-52,5) p1*, p2* Δ14,6	44,3 (42,5-45,9)	49,7 (47,6-52,2) p1* Δ10,9	52,4 (50,3-54,9) p1*, p2* Δ15,5	43,9 (41,8-45,6)	52,7 (50,2-54,9) p1* Δ16,7	55,5 (52,9-57,5) p1*, p2* Δ20,9	43,2 (41,4-44,9)	53,5 (51,2-55,5) p1* Δ19,2	56,9 (54,5-59,1) p1*, p2* Δ24,1

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Сумарне покращення стабільності і частоти приступів стенокардії в даній групі хворих через 6 місяців спостереження склало 21,7% та 25,5% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Збільшилось також індивідуальне сприйняття задоволеності лікуванням та відношення пацієнта до захворювання – на 21,9% 25,9% відповідно ( $p < 0,05$ ).

На рисунку 4.8 подані дані стосовно динаміки середнього показника якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих з СІХС із супутньою АГ.

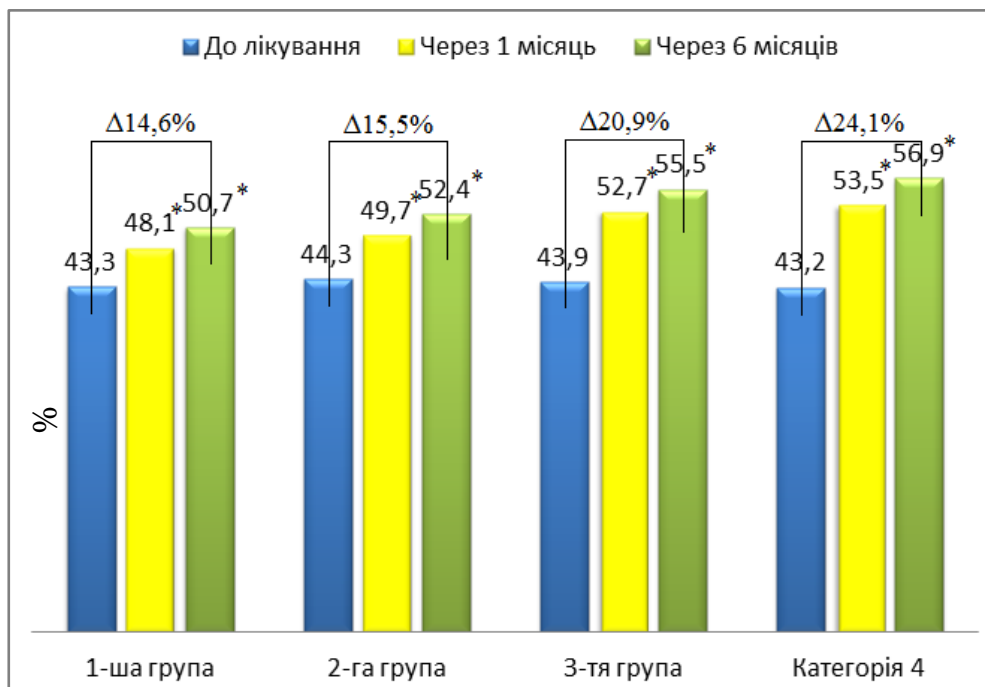


Рис. 4.8. Динаміка середнього показника якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих з СІХС супутньою АГ

Також проаналізовано динаміку показників якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих з СІХС без супутньою АГ (табл. 4.16).

Слід відмітити, що вихідні показники якості життя серед всіх хворих без супутньої АГ були вищі, ніж такі у пацієнтів із АГ.

Серед хворих, які отримували виключно базове лікування показник обмеженості фізичної активності змінювалось із 54,8 (49,4-62,6)% на початку дослідження до 60,9 (56,2-67,4)% після його завершення.

Таблиця 4.16

## Динаміка показників якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Me (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Обмеження фізичної активності, %	54,8 (49,4- 62,6)	56,1 (51,6- 62,1) p1** Δ2,3	60,9 (56,2- 67,4) p1*, p2** Δ10,0	57,0 (54,7- 61,6)	59,7 (56,1- 63,1) p1** Δ4,5	64,9 (60,9- 68,6) p1*, p2** Δ12,2	55,3 (50,8- 60,6)	60,6 (57,8- 65,1) p1* Δ8,7	65,8 (61,9- 70,6) p1*, p2** Δ16,0	55,2 (49,9- 59,9)	62,1 (57,8- 66,7) p1* Δ11,1	67,5 (62,9- 72,6) p1*, p2** Δ18,2
Стабільність приступів стенокардії, %	51,8 (49,8- 54,7)	54,2 (49,2- 57,7) p1** Δ4,4	57,6 (52,3- 61,4) p1*, p2** Δ10,1	49,1 (46,8- 49,9)	52,5 (50,2- 54,4) p1* Δ6,5	55,9 (53,8- 57,9) p1*, p2** Δ12,3	51,1 (47,0- 54,6)	57,5 (53,9- 62,6) p1* Δ11,1	61,2 (57,9- 66,1) p1*, p2** Δ16,5	50,6 (45,6- 55,8)	58,5 (54,5- 62,4) p1* Δ13,5	62,2 (57,8- 66,4) p1*, p2** Δ18,7
Частота приступів стенокардії, %	52,3 (50,3- 56,2)	54,7 (51,5- 59,6) p1** Δ4,4	58,2 (54,8- 63,4) p1*, p2** Δ10,1	51,9 (50,0- 56,3)	55,4 (52,8- 58,6) p1** Δ6,3	58,9 (56,4- 62,3) p1*, p2** Δ11,8	50,7 (44,6- 55,2)	56,8 (50,3- 62,6) p1* Δ10,7	60,5 (53,5- 66,7) p1*, p2** Δ16,2	52,6 (49,9- 55,6)	60,7 (56,4- 63,3) p1* Δ13,3	66,5 (60,6- 67,6) p1*, p2** Δ20,9



Продовження табл. 4.16.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Задоволеність лікуванням, %	57,5 (51,9-62,9)	60,1 (54,5-63,8) p1** Δ4,3	63,9 (57,9-67,9) p1**, p2** Δ10,3	55,5 (50,6-60,7)	59,4 (55,9-62,4) p1** Δ6,6	63,2 (59,5-66,4) p1*, p2** Δ12,2	55,1 (50,0-60,1)	61,9 (57,2-68,4) p1* Δ11,0	69,5 (60,9-72,8) p1*, p2* Δ20,7	55,4 (52,2-57,8)	64,8 (57,3-68,2) p1* Δ14,5	68,1 (61,1-72,5) p1*, p2** Δ18,6
Відношення пацієнта до захворювання, %	57,3 (49,3-65,1)	59,8 (52,9-64,9) p1** Δ4,2	63,6 (56,3-69,1) p1*, p2** Δ9,9	58,5 (53,6-62,0)	62,6 (58,8-65,1) p1** Δ6,5	66,6 (62,6-69,2) p1*, p2** Δ13,1	57,2 (49,8-62,7)	64,3 (57,7-71,3) p1** Δ11,1	68,4 (60,5-75,9) p1*, p2** Δ16,4	56,3 (49,6-62,7)	65,2 (58,7-73,6) p1* Δ13,6	70,1 (62,4-78,4) p1*, p2** Δ19,7
Середній показник, %	54,7 (51,8-56,8)	56,9 (52,9-59,7) p1** Δ3,9	60,8 (56,6-63,8) p1**, p2** Δ10,0	54,4 (52,8-56,4)	57,9 (57,0-59,9) p1* Δ6,0	61,9 (61,0-64,9) p1*, p2* Δ12,1	53,9 (51,8-56,1)	60,2 (50,2-54,9) p1* Δ10,5	66,4 (61,8-67,9) p1*, p2* Δ18,8	54,0 (52,3-55,1)	62,9 (58,9-65,5) p1* Δ14,1	66,3 (62,9-70,0) p1*, p2* Δ18,6

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Пацієнти цієї групи відмічали сумарне покращення показників стабільності і частоти приступів стенокардії через 6 місяців лікування на 10,1% і 10,1% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таку ж динаміку спостерігали стосовно показників задоволеності лікуванням та відношенням пацієнта до власного захворювання – приріст склав 10,3% і 9,9% відповідно.

При додаванні до складу базової терапії фолієвої кислоти зафіксовано зростання всіх показників якості життя, поданих у опитувальнику SAQ. Середнє сумарне покращення всіх цих показників коливалось в межах 11-12%.

Серед хворих, котрим додатково призначали мельдоній, як доповнення до базової терапії, достовірно змінювався показник обмеження фізичної активності. Його зростання відбувалося з 55,3 (50,8-60,6)% на початку прийому медикаментів до 60,6 (57,8-65,1)% через 1 місяць і до 65,8 (61,9-70,6)% через 6 місяців ( $p < 0,05$ ), що свідчить про покращення фізичної активності пацієнта.

У даній групі констатовано також достовірне покращення показників стабільності і частоти приступів стенокардії. Сумарне зростання за 6 місяців лікування склало 16,5% і 16,2% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Хворі на момент завершення дослідження також стали більш задоволені лікуванням (на 20,7%) та стали краще відноситись до власного захворювання (на 16,4%).

У групі хворих, які в доповнення до базового медикаментозного лікування отримували комбінацію фолієвої кислоти та мельдонію показник обмеженості фізичної активності змінювався на 18,2% ( $p < 0,05$ ) через 6 місяців дослідження. Показники стабільності і частоти приступів стенокардії продемонстрували зміну на 18,7% і 20,9% відповідно до кінця дослідження, що вказує на суттєве зменшення ангінальних приступів ( $p < 0,05$ ). Хворі даної групи також відмітили покращення задоволеності лікуванням на 18,6% і ставлення до власного захворювання на 19,7%.

На рисунку 4.9 продемонстрований сумарний приріст середнього показника якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих з СІХС без супутньої АГ.

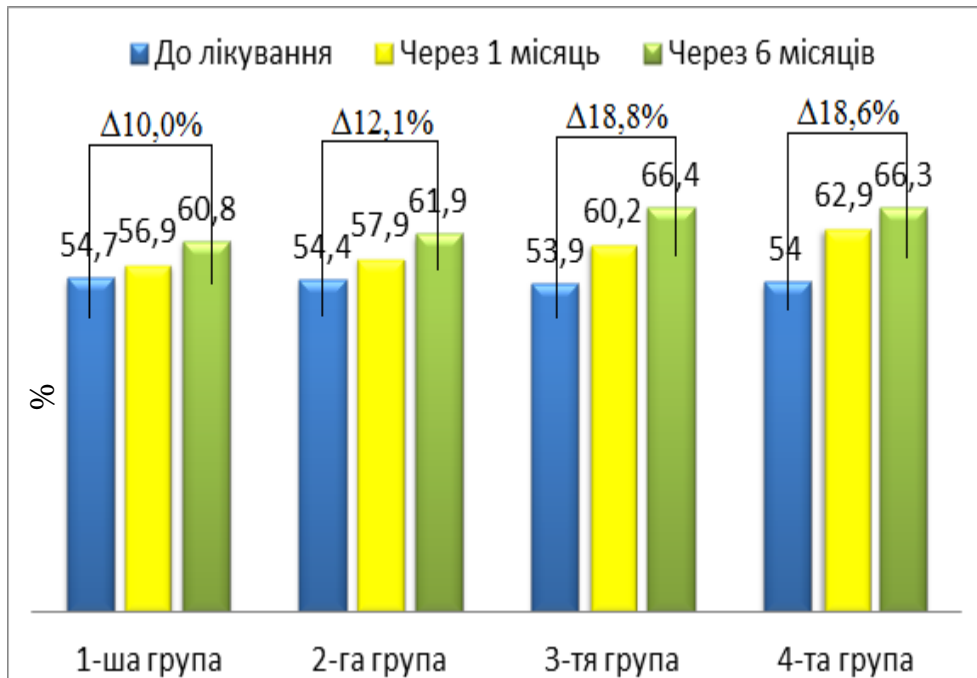


Рис. 4.9. Динаміка середнього показника якості життя за даними опитувальника SAQ у хворих з СІХС без супутньої АГ.

Проаналізовано динаміку показників якості життя за даними опитувальника SF-36 у хворих з СІХС із супутньою АГ. Даний інструмент вміщує в собі велику кількість шкал, кожна з яких суттєво уточнює індивідуальні відчуття обстежених, які відносяться до фізичної чи психічної сфери. Ознайомитись детально з результатами, які стосуються кожного показника, можна в таблиці 4.17.

Як і у випадку попереднього опитувальника, зафіксовано достовірне зростання якості життя у пацієнтів всіх обстежуваних груп. Нижче ми б хотіли зупинитись на оцінці середніх показників, які стосуються фізичної та психічної шкали відчуттів.

Так, хворі, які отримували виключно базове лікування, відмітили зростання середнього фізичного показника якості життя з 39,6 (37,7-41,7)% на початку лікування до 42,8 (40,6-45,0)% через 1 місяць і до 46,7 (44,3-49,2)% через 6 місяців. Сумарний приріст склав 15,2% ( $p < 0,05$ ). Збільшення середнього психічного показника відбувалось з 41,4 (40,4-42,2)% до 45,8 (44,7-46,7)% і до 50,5 (49,3-51,5)% відповідно ( $p < 0,05$ ).

У хворих, які отримували в якості додатку до базової терапії фолієву кислоту не зафіксовано достовірних відмінностей у порівнянні з пацієнтами попередньої групи. Збільшення середнього фізичного і психічного показника через 6 місяців лікування склало 15,6% і 17,2% відповідно.

Деяко іншу картину спостерігали при додаванні в стандартне лікування мельдонію. Сумарний приріст середнього фізичного показника протягом всього періоду дослідження склав 23,1% - з 39,3 (38,4-40,7)% до 51,1 (49,8-53,2)% ( $p < 0,05$ ). Середній психічний показник збільшився на 21,3% з 40,3 (39,2-41,6)% до 51,2 (49,8-52,7)% відповідно ( $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів, яким до стандартного лікування додавали комбінацію фолієвої кислоти та мельдонію сумарне зростання середнього фізичного показника за період дослідження склало 26,7%, а середнього психічного – 24,2% ( $p < 0,05$ ).

Додатково проаналізовано динаміку показників якості життя за даними опитувальника SF-36 у хворих з СІХС без супутньої АГ (табл. 4.18).

Виявлено, що серед пацієнтів, котрі отримували тільки стандартне лікування, середній фізичний і психічний показник збільшувався на 10,2% і 10,0% протягом 6 місяців дослідження ( $p < 0,05$ ).

При додатковому застосуванні фолієвої кислоти зафіксовано незначний приріст у ефективності лікування, який стосувався якості життя. Так, середній фізичний показник в даній групі хворих через 6 місяців застосування запропонованої медикаментозної терапії збільшився на 14,7% ( $p < 0,05$ ), а середній психічний на 11,3% ( $p < 0,05$ ). Подібну тенденцію спостерігали і в групі, де додатково до стандартного лікування призначали мельдоній. Приріст середнього фізичного показника якості життя пацієнтів за 6 місяців спостереження склав 15,5%, а середнього психічного – 18,4 ( $p < 0,05$ ).

Значний достовірний приріст ефективності лікування констатовано в групі хворих, котрим у складі базової терапії призначали комбінацію фолієвої кислоти та мельдонію. У них середній фізичний показник уже через 1 місяць лікування збільшувався на 23,8% ( $p < 0,05$ ), а через 6 місяців на 27,6% ( $p < 0,05$ ). Приріст середнього психічного показника склав 22,6% і 25,4% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.17

## Динаміка показників якості життя за даними опитувальника SF-36 у хворих з СІХС із супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Фізичне функціону- вання, %	38,6 (34,8- 41,4)	40,6 (36,6- 43,4) p1** Δ4,9	43,8 (39,6- 47,0) p1*, p2* Δ11,9	38,3 (34,6- 42,8)	41,7 (37,7- 46,6) p1* Δ8,2	44,4 (40,1- 49,6) p1*, p2** Δ13,7	38,8 (35,0- 40,7)	44,4 (40,0- 46,4) p1* Δ12,6	49,5 (44,6- 51,7) p1*, p2* Δ21,6	45,5 (41,4- 50,6)	54,1 (49,3- 60,2) p1* Δ15,9	61,4 (55,9- 68,3) p1*, p2* Δ25,9
Рольове функ., обумовлене фізичним станом, %	33,9 (31,1- 37,2)	36,8 (34,0- 40,2) p1* Δ7,9	39,4 (36,1- 43,2) p1*, p2** Δ14,0	35,4 (32,8- 37,8)	41,4 (38,4- 44,3) p1* Δ14,5	40,7 (37,8- 43,5) p1*, p2** Δ13,0	33,4 (30,4- 37,2)	40,3 (36,3- 44,9) p1* Δ17,1	43,1 (38,7- 47,9) p1*, p2* Δ22,5	35,5 (32,3- 37,5)	42,6 (38,7- 45,1) p1* Δ16,7	48,8 (43,9- 51,1) p1*, p2* Δ27,2
Інтенсивні- сть болю, %	42,7 (38,9- 46,3)	46,9 (42,8- 50,9) p1* Δ9,0	52,5 (47,9- 56,9) p1*, p2* Δ18,7	40,9 (37,3- 44,7)	45,8 (41,7- 50,1) p1* Δ10,7	49,5 (45,2- 54,1) p1*, p2* Δ17,4	42,6 (40,5- 44,3)	49,9 (47,4- 51,7) p1* Δ14,6	57,1 (54,3- 59,4) p1*, p2* Δ25,4	42,4 (39,7- 46,3)	52,6 (49,2- 57,4) p1* Δ19,4	57,7 (53,9- 62,9) p1*, p2* Δ26,5
Загальний стан здоров'я, %	43,2 (40,4- 45,5)	46,7 (43,7- 49,2) p1* Δ7,5	50,1 (47,7- 53,7) p1*, p2* Δ13,8	41,9 (38,7- 46,8)	46,9 (43,3- 52,4) p1* Δ10,7	50,7 (46,8- 56,7) p1*, p2* Δ17,4	42,5 (39,1- 45,5)	51,4 (47,3- 55,1) p1* Δ17,3	54,8 (50,5- 58,7) p1*, p2* Δ22,4	40,2 (38,2- 42,2)	49,5 (46,9- 51,9) p1* Δ18,8	55,1 (52,3- 57,8) p1*, p2* Δ27,0

Продовження табл. 4.17.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Життєва активність, %	37,9 (35,2-40,2)	42,9 (39,8-45,5) p1* Δ11,7	45,9 (42,6-48,7) p1*,p2** Δ17,4	36,9 (32,8-40,6)	40,6 (36,1-44,7) p1* Δ9,1	43,9 (39,3-48,3) p1*, p2** Δ15,9	36,9 (33,8-38,7)	48,2 (43,7-52,4) p1* Δ23,4	51,1 (46,5-55,6) p1*,p2** Δ27,8	37,6 (32,8-40,4)	47,6 (41,7-51,4) p1* Δ21,0	51,2 (44,9-54,8) p1*,p2* Δ26,6
Соціальне функціонування, %	43,1 (39,0-47,0)	48,2 (43,7-52,8) p1* Δ10,6	51,2 (46,4-55,9) p1*,p2** Δ15,8	47,6 (41,1-53,4)	51,9 (44,8-58,2) p1* Δ8,3	57,2 (49,3-64,9) p1*,p2* Δ16,8	41,3 (38,1-45,4)	49,9 (46,1-54,9) p1* Δ17,2	51,9 (48,0-56,9) p1*,p2** Δ20,4	46,4 (40,1-52,1)	54,7 (47,7-61,5) p1* Δ15,2	58,9 (50,9-66,2) p1*, p2* Δ21,2
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом, %	40,6 (37,5-43,8)	43,5 (40,1-46,9) p1* Δ6,7	49,6 (45,7-53,5) p1*, p2* Δ18,1	42,2 (37,7-45,4)	48,6 (43,4-53,3) p1* Δ13,2	50,4 (44,9-54,8) p1*, p2* Δ16,3	41,8 (36,6-45,8)	51,4 (47,7-55,4) p1* Δ18,7	54,7 (50,5-59,2) p1*, p2** Δ23,6	43,2 (38,8-46,6)	55,5 (50,1-60,2) p1* Δ22,2	56,5 (50,9-61,2) p1*, p2** Δ23,5
Психічне здоров'я, %	43,7 (40,0-48,2)	48,6 (44,4-53,5) p1* Δ10,1	55,2 (50,4-60,7) p1*, p2* Δ20,8	41,0 (37,9-44,8)	46,7 (42,7-51,0) p1* Δ12,2	50,9 (47,1-55,5) p1*, p2* Δ19,4	43,9 (41,8-45,6)	50,6 (44,2-56,1) p1* Δ13,2	53,5 (46,8-58,6) p1*, p2* Δ17,9	40,8 (37,9-44,1)	50,7 (47,1-54,7) p1* Δ19,5	54,4 (50,5-58,7) p1*, p2* Δ25,0
Середній показник фізичний, %	39,6 (37,7-41,7)	42,8 (40,6-45,0) p1* Δ7,5	46,7 (44,3-49,2) p1*, p2* Δ15,2	39,1 (37,7-40,6)	43,9 (42,4-45,5) p1* Δ10,9	46,3 (44,7-48,0) p1*, p2* Δ15,6	39,3 (38,4-40,7)	46,5 (45,3-48,5) p1* Δ15,4	51,1 (49,8-53,2) p1*, p2* Δ23,1	40,9 (39,4-43,0)	49,7 (47,9-52,3) p1* Δ17,7	55,8 (53,9-58,4) p1*, p2* Δ26,7

Продовження табл. 4.17.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Середній показник психічний, %	41,4 (40,4-42,2)	45,8 (44,7-46,7) p1*	50,5 (49,3-51,5) p1*, p2*	41,9 (40,2-43,4)	46,9 (45,1-48,5) p1*	50,6 (48,4-52,7) p1*, p2*	40,3 (39,2-41,6)	48,6 (47,3-50,1) p1*	51,2 (49,8-52,7) p1*, p2*	41,9 (40,6-42,6)	52,1 (50,4-53,1) p1*	55,3 (53,6-56,3) p1*, p2*
		Δ9,6	Δ18,0		Δ10,7	Δ17,2		Δ17,1	Δ21,3		Δ19,6	Δ24,2

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Таблиця 4.18.

## Динаміка показників якості життя за даними опитувальника SF-36 у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Me (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Фізичне функціону- вання, %	44,5 (40,5- 47,2)	47,1 (43,1- 48,1) p1** Δ5,5	49,5 (45,4- 50,6) p1*, p2** Δ10,1	44,7 (41,3- 49,6)	49,9 (44,7- 53,6) p1* Δ10,4	52,5 (47,1- 56,3) p1*, p2** Δ14,9	47,2 (42,8- 52,2)	53,9 (49,2- 59,9) p1* Δ12,4	56,8 (51,9- 63,1) p1*, p2** Δ16,9	46,0 (44,1- 49,9)	59,6 (56,1- 62,5) p1** Δ22,8	62,7 (59,1- 65,8) p1*, p2** Δ26,6
Рольове функціону- вання, обумовлене фізичним станом, %	43,0 (40,3- 46,9)	46,5 (41,3- 48,2) p1** Δ7,5	47,9 (43,4- 50,8) p1*, p2** Δ10,3	43,6 (39,3- 47,4)	48,6 (43,7- 51,3) p1* Δ10,3	50,1 (40,1- 54,1) p1*, p2** Δ12,9	42,1 (40,5- 46,7)	49,3 (46,3- 53,7) p1* Δ14,6	54,9 (48,4- 56,6) p1*, p2** Δ23,3	43,9 (38,8- 48,6)	54,9 (50,1- 60,6) p1* Δ20,0	59,9 (52,7- 63,9) p1*, p2** Δ26,7
Інтенсивні- сть болю, %	55,3 (52,3- 58,9)	58,5 (56,6- 61,9) p1* Δ5,0	61,6 (59,6- 65,3) p1*, p2** Δ10,0	52,4 (48,9- 56,1)	57,2 (52,9- 60,2) p1** Δ8,4	61,2 (55,8- 63,3) p1*, p2** Δ14,4	54,8 (51,4- 60,2)	65,6 (57,4- 69,2) p1* Δ16,5	66,9 (60,3- 72,8) p1*, p2** Δ18,1	53,7 (48,0- 56,7)	66,1 (61,4- 71,0) p1* Δ18,8	70,6 (64,6- 74,7) p1*, p2** Δ23,9



Продовження табл. 4.18.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Загальний стан здоров'я, %	52,4 (49,0-54,3)	54,4 (53,1-57,7) p1* Δ3,8	59,3 (55,9-60,7) p1*, p2** Δ11,6	54,9 (52,7-57,2)	57,8 (56,7-62,9) p1* Δ5,1	61,9 (59,7-66,2) p1*, p2* Δ11,3	51,8 (49,1-55,9)	60,3 (54,9-64,3) p1* Δ14,1	64,4 (57,8-67,7) p1*, p2* Δ19,6	54,7 (49,1-59,1)	68,4 (62,4-73,6) p1* Δ20,0	72,9 (65,6-77,5) p1*, p2** Δ24,9
Життєва активність, %	46,4 (39,2-49,1)	49,1 (44,8-51,5) p1** Δ5,5	52,7 (47,2-54,3) p1*, p2** Δ11,9	45,9 (41,6-51,0)	51,1 (44,6-55,1) p1** Δ10,2	54,7 (47,0-58,1) p1*, p2** Δ16,1	43,6 (39,3-47,1)	51,9 (45,2-54,4) p1* Δ16,0	53,6 (47,6-57,3) p1*, p2** Δ18,7	45,4 (42,5-50,4)	59,0 (53,0-63,8) p1* Δ23,1	63,1 (55,8-67,1) p1*, p2** Δ28,1
Соціальне функціонування, %	49,5 (44,2-54,5)	52,3 (47,7-56,1) p1** Δ5,3	55,0 (50,4-59,0) p1*, p2** Δ10,0	55,6 (49,4-63,9)	62,8 (53,6-68,7) p1** Δ11,5	65,1 (56,4-72,3) p1*, p2** Δ14,6	51,8 (45,7-61,5)	61,3 (51,6-68,3) p1* Δ15,5	63,4 (54,5-71,9) p1*, p2** Δ18,4	55,1 (49,9-59,4)	69,9 (63,6-75,5) p1* Δ21,2	72,5 (66,9-79,2) p1*, p2* Δ24,0
Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом, %	50,5 (45,2-54,6)	52,6 (47,1-59,1) p1** Δ3,9	55,4 (49,6-62,3) p1*, p2** Δ8,8	48,4 (46,2-53,1)	53,9 (50,0-58,8) p1* Δ10,2	57,8 (52,7-61,9) p1*, p2** Δ16,3	51,2 (45,1-56,5)	57,3 (50,7-65,2) p1* Δ10,7	61,3 (53,4-68,6) p1*, p2** Δ16,5	55,8 (51,1-58,1)	69,8 (66,5-73,9) p1* Δ20,1	74,4 (70,0-77,8) p1*, p2* Δ25,0

Продовження табл. 4.18.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Психічне здоров'я, %	52,1 (47,8-57,4)	56,2 (48,5-61,1) p1** Δ7,3	59,2 (51,1-64,3) p1*, p2** Δ12,0	50,8 (47,9-54,8)	56,5 (51,8-58,1) p1* Δ10,0	59,4 (54,6-61,2) p1*, p2** Δ14,5	48,6 (45,7-53,6)	57,6 (50,8-61,9) p1* Δ15,6	59,6 (53,8-65,6) p1*,p2** Δ18,5	51,2 (46,0-57,9)	65,3 (57,3-74,7) p1* Δ21,6	68,7 (60,3-78,7) p1*, p2** Δ25,5
Середній показник фізичний, %	48,8 (46,2-51,2)	51,6 (49,7-53,2) p1* Δ5,4	54,3 (52,3-55,9) p1*, p2* Δ10,2	47,9 (47,5-51,3)	55,4 (51,5-55,1) p1* Δ13,5	56,2 (54,2-57,9) p1*, p2* Δ14,7	49,7 (47,7-51,7)	55,8 (54,8-59,7) p1* Δ10,9	58,8 (57,7-62,8) p1*, p2* Δ15,5	49,1 (47,3-52,7)	64,5 (60,7-64,8) p1* Δ23,8	67,8 (63,8-68,2) p1*, p2* Δ27,6
Середній показник психічний, %	49,9 (49,1-50,3)	52,8 (50,5-54,5) p1* Δ5,6	55,6 (53,3-57,4) p1*, p2* Δ10,0	52,7 (49,1-53,1)	56,3 (53,2-57,4) p1* Δ6,4	59,4 (56,0-60,4) p1*, p2** Δ11,3	48,3 (47,7-51,0)	56,3 (54,1-58,4) p1* Δ14,2	59,2 (56,9-61,5) p1*,p2** Δ18,4	51,6 (50,6-53,5)	66,7 (63,3-68,1) p1* Δ22,6	69,2 (66,6-71,7) p1*, p2** Δ25,4

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Для отримання більш об'єктивних результатів дослідження додатково проведено аналіз динаміки показників якості життя за даними опитувальника MacNEW у хворих з СІХС із супутньою АГ (табл. 4.19).

Так, серед пацієнтів, які отримували лише базову терапію, спостерігали збільшення показника фізичного функціонування з 3,8 (3,0-4,0) на початку лікування до 4,4 (4,0-5,0) через 1 місяць і до 4,6 (4,0-5,0) через 6 місяців ( $p < 0,05$ ).

Показник емоційного функціонування достовірно збільшувався з 3,3 (3,0-4,0) до 4,5 (4,0-5,5) і до 4,6 (4,0-5,5) відповідно ( $p < 0,05$ ).

Зростання показника соціального функціонування відбувалось із 4,0 (3,0-5,0) на старті обстеження до 4,5 (4,0-5,0) через 1 і 6 місяців відповідно ( $p > 0,05$ ).

У групі фолієвої кислоти зафіксовано приріст всіх показників. Так фізичне функціонування за 6 місяців лікування з додаванням фолієвої кислоти до стандартної терапії збільшувалось на 26,7%, емоційне функціонування на 25,0%, а соціальне функціонування на 20,9% ( $p < 0,05$ ).

Серед пацієнтів, котрі, окрім базових медикаментів, отримували мельдоній, динаміка була такою ж. Сумарний приріст аналогічних показників склав 20,8%, 23,4% і 23,5% відповідно ( $p < 0,05$ ).

У групі, де призначали комбінацію фолієвої кислоти і мельдонія в якості доповнення до стандартного лікування, приріст показників був особливо відчутним. Зафіксовано достовірне зростання фізичного функціонування на 27,7% уже через 1 місяць прийому медикаментів і на 34,6% на момент завершення дослідження ( $p < 0,05$ ).

Приріст показника емоційного функціонування склав 26,1% і 33,3%, а соціального функціонування 20,8% і 26,9% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Слід також відмітити, що приріст середнього показника якості життя через 6 місяців дослідження серед пацієнтів описаних груп був найкращим саме серед обстежених, які приймали комбінацію фолієвої кислоти і мельдонію в складі стандартного лікування – 29,4%, проти 19,6% в першій 25,5% в другій і 22,4% в третій групі відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.19.

## Динаміка показників якості життя за даними опитувальника MacNEW у хворих з СІХС із супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=20) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Me (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
Фізичне функ- ціону- вання	3,8 (3,0- 4,0)	4,4 (4,0- 5,0) p1* Δ13,6	4,6 (4,0-5,0) p1*, p2** Δ17,4	3,3 (2,0- 4,0)	4,1 (3,0- 5,0) p1* Δ19,5	4,5 (4,0-5,0) p1*, p2* Δ26,7	3,8 (3,5- 4,0)	4,2 (3,0- 5,0) p1** Δ9,5	4,8 (4,0-6,0) p1*, p2** Δ20,8	3,4 (3,0- 4,0)	4,7 (4,0- 5,0) p1* Δ27,7	5,2 (5,0-6,0) p1*, p2** Δ34,6
Емоційне функ- ціону- вання	3,3 (3,0- 4,0)	4,5 (4,0- 5,5) p1* Δ26,7	4,6 (4,0-5,5) p1*, p2** Δ28,3	3,6 (2,5- 5,0)	4,1 (3,0- 5,0) p1* Δ12,2	4,8 (4,0- 5,0) p1*, p2* Δ25,0	3,6 (3,0- 4,0)	4,1 (3,5- 5,0) p1** Δ12,2	4,7 (4,0-5,5) p1*, p2* Δ23,4	3,4 (3,0- 4,0)	4,6 (4,0- 6,0) p1* Δ26,1	5,1 (4,0-6,0) p1*, p2** Δ33,3
Соціаль- не функ- ціону- вання	4,0 (3,0- 5,0)	4,5 (4,0- 5,0) p1** Δ11,1	4,5 (4,0-5,0) p1**, p2** Δ11,1	3,8 (3,0- 5,0)	3,8 (3,0- 5,0) p1** Δ0	4,8 (4,0-5,0) p1*, p2* Δ20,9	3,9 (3,0- 5,0)	4,5 (4,0- 5,0) p1* Δ13,3	5,1 (5,0-6,0) p1*, p2** Δ23,5	3,8 (3,0- 5,0)	4,8 (4,5- 5,5) p1* Δ20,8	5,2 (5,0-6,0) p1*, p2** Δ26,9
Сумар- ний бал	3,7 (3,3- 3,8)	4,5 (4,2- 4,7) p1* Δ17,8	4,6 (4,2-5,0) p1*, p2** Δ19,6	3,5 (3,0- 4,0)	3,9 (3,2- 4,5) p1** Δ10,3	4,7 (4,3-5,0) p1*, p2* Δ25,5	3,8 (3,5- 4,5)	4,3 (3,7- 4,7) p1** Δ11,6	4,9 (4,7-5,0) p1*, p2* Δ22,4	3,6 (3,0- 4,2)	4,7 (4,3- 5,3) p1* Δ23,4	5,1 (4,6-5,6) p1*, p2** Δ29,4

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Результати оцінки динаміки показників якості життя за даними опитувальника MacNEW у хворих з СІХС без супутньої АГ ми подали в таблиці 4.20. Зафіксовано, що серед всіх груп пацієнтів, котрі не страждають додатково від АГ, приріст якості життя був не таким вираженим, як серед хворих з АГ.

Сумарний приріст показника фізичного функціонування за 6 місяців дослідження у групі, де обстежувані отримували лише базову терапію, склав 9,1%, соціального функціонування – 11,4%, а емоційного функціонування 12,5%. Таким чином, середній приріст якості життя протягом 6 місяців, згідно даних опитувальника MacNEW склав 13,0% ( $p > 0,05$ ).

Що стосується пацієнтів, котрі додатково отримували фолієву кислоту в складі базового лікування, то приріст показника фізичного функціонування у них за 6 місяців обстеження склав 14,6%, емоційного – 16,7%, а соціального 8,2%. Середній показник якості життя в даній групі поступово збільшувався на 8,7% через 1 місяць запропонованої терапії і на 12,5% через 6 місяців ( $p < 0,05$ ).

У групі хворих, яким додатково призначали мельдоній, показник фізичного функціонування підвищувався з 4,3 (4,0-5,0) на старті дослідження до 4,5 (4,0-5,0) через 1 місяць і до 5,1 (5,0-6,0) після його завершення. Сумарний приріст склав 15,7%. Показники емоційного і соціального функціонування через 6 місяців збільшились на 12,5% і 18,9% відповідно. Середній показник якості життя зростав з 4,3 (4,0-4,5) до 4,6 (4,0-5,0) і до 5,1 (4,7-5,3) відповідно ( $p < 0,05$ ).

У групі, де застосовували комбінацію фолієвої кислоти і мельдонія в складі базової терапії, фізичне функціонування пацієнтів зросло через 6 місяців на 28,3%, а емоційне і соціальне функціонування на 16,4% і 15,7% відповідно. Збільшення середнього показника якості життя пацієнтів через 6 місяців в даній групі склало 20,7% ( $p < 0,05$ ). Результати лікування у хворих з СІХС не залежно від супутньої АГ засвідчили позитивний ефект на індивідуальне сприйняття якості повсякденного життя пацієнтів. Запропоновані схеми лікування супроводжувались вірогідним покращенням відповідних показників, які оцінювали методом анкетування з використанням спеціалізованих опитувальників.

Таблиця 4.20

## Динаміка показників якості життя за даними опитувальника MacNEW у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=15) Me (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Me (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
Фізичне функ- ціону- вання	4,0 (3,0- 5,0)	4,2 (4,0- 5,0) p1** Δ4,8	4,4 (4,0-5,0) p1**, p2** Δ9,1	4,1 (4,0- 5,0)	4,5 (4,0- 5,0) p1** Δ8,9	4,8 (4,0-6,0) p1*, p2** Δ14,6	4,3 (4,0- 5,0)	4,5 (4,0- 5,0) p1** Δ4,4	5,1 (5,0-6,0) p1*, p2** Δ15,7	3,8 (3,0- 4,5)	4,4 (4,0- 5,0) p1** Δ13,6	5,3 (4,5-6,0) p1*, p2* Δ28,3
Емоційне функ- ціону- вання	3,9 (3,0- 5,0)	4,4 (4,0- 5,0) p1* Δ11,4	4,4 (4,0-5,0) p1*, p2** Δ11,4	4,0 (3,0- 5,0)	4,5 (4,0- 5,0) p1** Δ11,1	4,8 (4,0-5,0) p1*, p2** Δ16,7	4,2 (3,5- 5,0)	4,4 (4,0- 5,0) p1** Δ4,6	4,8 (4,0-5,0) p1*, p2** Δ12,5	4,6 (4,0- 5,0)	4,8 (4,0- 6,0) p1** Δ4,2	5,5 (5,0-6,0) p1*, p2* Δ16,4
Соціаль- не функ- ціону- вання	4,2 (4,0- 5,0)	4,3 (4,0- 5,0) p1** Δ2,3	4,8 (4,0-6,0) p1**, p2** Δ12,5	4,5 (4,0- 5,0)	4,8 (4,0- 5,0) p1** Δ6,3	4,9 (4,0-5,0) p1*, p2** Δ8,2	4,3 (3,5- 5,0)	4,8 (4,0- 5,0) p1* Δ10,4	5,3 (5,0-6,0) p1*, p2** Δ18,9	4,3 (4,0- 5,0)	4,6 (4,0- 5,0) p1** Δ6,5	5,1 (4,5-6,0) p1*, p2** Δ15,7
Сумар- ний бал	4,3 (3,7- 4,7)	4,4 (4,0- 4,7) p1** Δ2,3	4,6 (4,3-5,0) p1**, p2** Δ6,5	4,2 (3,7- 4,7)	4,6 (4,3- 4,7) p1** Δ8,7	4,8 (4,3-5,3) p1*, p2** Δ12,5	4,3 (4,0- 4,5)	4,6 (4,0- 5,0) p1** Δ6,5	5,1 (4,7-5,3) p1*, p2** Δ15,7	4,2 (4,0- 4,5)	4,6 (4,2- 4,8) p1* Δ8,7	5,3 (4,8-5,7) p1*, p2* Δ20,7

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* – p<0,05, \*\* – p>0,05; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Таким чином, можна стверджувати, що додаткове застосування мельдонію та фолієвої кислоти в складі базової терапії доцільне при лікуванні пацієнтів із СІХС і супутньою АГ.

Встановлено, що їх одночасне використання сприяє зниженню інтенсивності задишки, болю в грудях, порушень серцевого ритму та провідності, головного болю та запаморочення. Дана тенденція зафіксована для пацієнтів незалежно від наявності супутньої АГ і досягала максимуму наприкінці проведеного дослідження.

Констатовано достовірне зниження кількості зареєстрованих на ЕКГ явищ гіпертрофії міокарда лівого шлуночка серед хворих із СІХС та супутньою АГ, які приймали мельдоній та фолієву кислоту в якості додатку до стандартного лікування. У цій групі пацієнтів також достовірно зменшувалась кількість вогнищевих рубцевих змін.

При аналізі результатів Ехо-КГ зафіксовано достовірне зниження КСР, ТЗСЛШд, тиску в ЛА, ІММЛШ та ММЛШ у групі пацієнтів із супутньою АГ, які отримували комбіноване лікування із використанням обох медикаментозних середників. Серед хворих без супутньої АГ достовірно знижувались тільки ІММЛШ та ММЛШ. Це вказує на перспективність застосування мельдонію і фолієвої кислоти для зниження процесів патологічного ремоделювання ЛШ пацієнтів із ІХС.

Застосування експериментального лікування спрямо зростанню толерантності до фізичних навантажень пацієнтів незалежно від наявності супутньої АГ. Констатовано достовірне зниження інтенсивності задишки, стенокардії втомі, запаморочення та порушень ритму. Зафіксовано достовірне зростання пройденої дистанції за даними ТШХ серед всіх пацієнтів із СІХС, які отримували фолієву кислоту та мельдоній. В ході дослідження також констатовано зниження ЧСС, САТ, ДАТ у стані спокою і після виконання ТШХ та зростання спожитого  $O_2$ . Дана тенденція характерна для хворих незалежно від наявності супутньої АГ.

При аналізі шкали індивідуального сприйняття фізичного навантаження за модифікованою шкалою Борга встановлено достовірне зниження втоми, сприйняття навантаження, задишки, болю в грудях та сумарного балу серед пацієнтів із СІХС незалежно від наявності супутньої АГ, які в ході дослідження отримували комбінацію фолієвої кислоти та мельдонію. У той же час, на фоні базового лікування вдалось досягти зниження тільки втоми і болю в грудях.

Зафіксовано достовірне покращення якості життя пацієнтів із СІХС та супутньою АГ протягом 6 місяців на фоні застосування мельдонію та фолієвої кислоти в складі базового лікування. Згідно результатів анкетування хворих за допомогою опитувальника SAQ покращення якості життя за середнім показником на момент завершення дослідження склало 24,1%. Серед хворих із СІХС без супутньої АГ дане покращення достовірно склало 18,6%. Слід відзначити, що при застосуванні лише стандартного лікування ці показники коливались в межах 10%. Подібну тенденцію зафіксовано і за результатами оцінювання якості життя із використанням опитувальника SF-36. У хворих на СІХС незалежно від супутньої АГ констатовано достовірне зростання середнього фізичного та психічного показника в межах 25%.

При аналізі результатів оцінки якості життя пацієнтів з використанням опитувальника MacNew констатовано достовірне його зростання протягом всього періоду лікування досліджуваними медикаментозними препаратами. Серед хворих із супутньою АГ приріст якості життя досяг вдвічі більших значень у порівнянні із хворими на СІХС без супутньої АГ.

Отже, можна зробити висновок, що запропоноване лікування є ефективним у пацієнтів не залежно від наявності супутньої АГ. Важливо відзначити, що покращення вивчених вище змін показників клініко-інструментальних досліджень, тестів для оцінки толерантності до фізичних навантажень та якості життя пацієнтів відбувалось поступово і досягало свого максимуму через 6 місяців. Даний факт дозволяє стверджувати доцільність тривалого застосування мельдонію та фолієвої кислоти для підвищення ефективності базового лікування.



Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Volynskyi D, Vakaliuk I. Use of meldonium in the treatment of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension. *EUREKA: Health Sciences*. 2019; 6: 9-14. URL: <http://eu-jr.eu> DOI: 10.21303/2504-5679.2019.001018 [208].
2. Denys A. Volynskyi. Influence of Meldonium on the Quality of Life of Patients with Coronary Artery Disease and Concomitant Arterial Hypertension During the Recovery Treatment Period After Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Balneol.* LXIII (4(166));2021:289-94. DOI:10.36740/ABAL202104107 [88].
3. Волинський ДА, Вакалюк ІП. Комбінований вплив мельдонію та фолієвої кислоти на якість життя пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця й супутньою артеріальною гіпертензією. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022; 3(4):5-12. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.5.
4. Волинський Д. Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії. *Lviv Clinical Bulletin*. 2021, 3(35) - 4(36): 50-57. <https://doi.org/10.25040/lkv2021.03-04.050> [4].
5. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення якості життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021 р.), том 28, додаток 1. с. 5-6* [7].
6. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення ефективності антиангінальної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. *Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, заснована на доказах», 13-14 травня 2021р. с.7-8* [6].

**РОЗДІЛ 5**

**ВПЛИВ ПРОВЕДЕНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ЕЛЕКТРОЛІТНОГО ГЕМОСТАЗУ, ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ, РІВЕНЬ ST2, МА У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

У даному розділі представлені результати контрольованого спостереження протягом 6 місяців для оцінки ефективності лікування препаратами стандартної терапії, доповненої мельдонієм та фолієвою кислотою щодо показників електролітного гомеостазу, ліпідного спектру крові, ST2 та МА.

**5.1. Динаміка показників електролітного гомеостазу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування**

Зміни концентрації натрію і калію у хворих на СІХС із супутньою АГ подані в таблиці 5.1.

У групі хворих, які отримували тільки базову терапію на початку лікування рівень натрію склав 148,6 (144,3-153,7) ммоль/л. Даний показник знизився через 1 місяць – до 147,1 (142,9-152,1) ммоль/л і до 142,0 (141,0-145,0) ммоль/л через 6 місяців ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів, які окрім стандартних медикаментів додатково отримували фолієву кислоту спостерігалась така ж динаміка зміни концентрації натрію в сироватці крові. До лікування вона дорівнювала 149,0(148,0-150,0) ммоль/л, через 1 місяць – 144,6 (143,6-145,6) ммоль/л, а через 6 місяців – 142,4 (140,0-144,0) ммоль/л ( $p < 0,05$ ). У групі хворих після додавання мельдонію до стандартизованої терапії вдалось знизити показник натрію з 151,2 (148,7-154,3) ммоль/л на момент початку дослідження до 150,3 (144,9-154,9) ммоль/л через 1 місяць прийому медикаментів і до 143,1 (142,0-145,0) ммоль/л після завершення лікування ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.1

## Вплив терапії на рівень електролітів плазми крові у хворих з СІХС із супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
Натрій, ммоль/л	148,6 (144,3- 153,7)	147,1 (142,9- 152,1) p1** Δ-1,0	142,0 (141,0- 145,0) p1*, p2* Δ-4,6	149,0 (148,0- 150,0)	144,6 (143,6- 145,6) p1* Δ-3,0	142,4 (140,0- 144,0) p1*, p2* Δ-4,6	151,2 (148,7- 154,3)	148,2 (145,7- 151,2) p1** Δ-2,0	142,4 (141,0- 143,5) p1*, p2* Δ-6,2	154,3 (148,8- 159,4)	150,3 (144,9- 154,9) p1* Δ-2,7	143,1 (142,0- 145,0) p1*, p2* Δ-7,8
Калій, ммоль/л	4,4 (3,9- 4,9)	4,5 (4,0- 5,0) p1** Δ2,2	4,6 (4,1- 4,9) p1**, p2** Δ4,3	4,7 (4,3- 4,9)	4,5 (4,2- 4,8) p1** Δ-4,4	4,6 (4,3- 4,9) p1**, p2** Δ-2,1	4,5 (4,3- 4,6)	4,4 (4,2- 4,6) p1** Δ-2,3	4,5 (4,2- 4,7) p1**, p2** Δ0	4,7 (4,4- 4,9)	4,5 (4,3- 4,7) p1** Δ-4,4	4,5 (4,4- 4,8) p1**, p2** Δ-4,4

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* – p<0,05, \*\* – p>0,05; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

У групі, де застосували комбінацію стандартної терапії з мельдонієм і фолієвою кислотою зниження концентрації натрію в кінці дослідження склало 7,8%. До початку прийому медикаментів вона дорівнювала 154,3 (148,8-159,4) ммоль/л, через 1 місяць – 150,3 (144,9-154,9) ммоль/л, після завершення дослідження – 143,1 (142,0-145,0) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Що стосується концентрації калію, то в даному випадку не вдалось зафіксувати достовірної закономірності щодо її зміни в процесі дослідження.

Так, у групі пацієнтів на стандартному лікуванні протягом 6 місяців спостерігали зростання кількості калію в сироватці крові. Він збільшувався з 4,4 (3,9-4,9) ммоль/л на старті дослідження до 4,6 (4,1-4,9) ммоль/л після його завершення ( $p > 0,05$ ).

У групі, де паралельно призначали фолієву кислоту, концентрація калію, навпаки, зменшувалась. До лікування вона складала 4,7 (4,3-4,9) ммоль/л, через 1 місяць – 4,5 (4,2-4,8) ммоль/л, а в кінці дослідження – 4,6 (4,3-4,9) ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

Серед пацієнтів, яким до стандартної терапії додавали мельдоній зміни кількості калію в крові були статистично незначимі. Через 1 місяць терапії його концентрація знизилась на 2,3%, проте в кінці дослідження повернулась до вихідного значення ( $p > 0,05$ ).

У групі комбінованого застосування фолієвої кислоти і мельдонія на фоні стандартного лікування зафіксовано зниження кількості калію в сироватці крові на 4,4%, яке відбулось уже через 1 місяць лікування і зберігалось приблизно таким же до завершення дослідження ( $p > 0,05$ ).

У процесі дослідження виявлено, що застосування різних методів лікування пацієнтів з СІХС без супутньої АГ практично не впливало на концентрацію калію і натрію в сироватці хворих протягом всього періоду спостереження (табл. 5.2).

Так, у групі базової терапії концентрація натрію протягом 6 місяців лікування знизилась всього на 1,6% - з 143,3 (142,8-145,9) ммоль/л до 141,0 (140,0-143,0) ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 5.2

## Вплив терапії на рівень електролітів плазми крові у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
Натрій, ммоль/л	143,3 (142,8- 145,9)	139,0 (138,5- 141,4) p1* Δ-3,1	141,0 (140,0- 143,0) p1*, p2** Δ-1,6	146,6 (144,5- 149,8)	149,5 (147,5- 152,8) p1** Δ1,9	141,9 (140,0- 144,0) p1*, p2* Δ-3,3	147,0 (145,2- 149,3)	146,3 (144,7- 148,3) p1** Δ-0,5	143,0 (141,5- 145,0) p1*, p2* Δ-2,8	135,3 (132,5- 140,1)	141,1 (140,3- 144,9) p1* Δ4,1	139,3 (138,5- 143,0) p1*, p2** Δ2,9
Калій, ммоль/л	4,6 (4,3- 4,8)	4,7 (4,4- 4,9) p1** Δ2,1	4,5 (4,3- 4,7) p1**, p2** Δ-2,2	4,5 (4,2- 4,7)	4,7 (4,2- 4,9) p1** Δ4,3	4,6 (4,3- 4,8) p1**, p2** Δ2,2	4,4 (4,1- 4,8)	4,7 (4,4- 5,0) p1** Δ6,4	4,5 (4,2- 4,7) p1**, p2** Δ2,2	4,4 (4,2- 4,8)	4,6 (4,3- 4,9) p1** Δ4,3	4,3 (4,1- 4,7) p1**, p2** Δ-2,3

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* – p<0,05, \*\* – p>0,05; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

У групі фолієвої кислоти це зниження склало 3,3% - з 146,6 (144,5-149,8) ммоль/л на початку спостереження до 141,9 (140,0-144,0) ммоль/л після його завершення ( $p < 0,05$ ).

У групі мельдонія концентрація натрію до лікування склала 147,0 (145,2-149,3) ммоль/л, через 1 місяць – 146,3 (144,7-148,3) ммоль/л, а через 6 місяців – 143,0 (141,5-145,0) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

У групі комбінованого одночасного застосування досліджуваних медикаментів вміст натрію в сироватці збільшився на 2,9% від моменту початку дослідження і до його завершення – з 135,3 (132,5-140,1) ммоль/л, до 139,3 (138,5-143,0) ммоль/л ( $p > 0,05$ ).

При аналізі динаміки зміни концентрацію калію в усіх групах обстежених хворих не виявлено достовірних змін. На кінець дослідження серед пацієнтів зафіксовано збільшення або зменшення кількості даного електроліта, яке не перевищувало 2-3% ( $p > 0,05$ ).

В ході дослідження також оцінювали зміну традиційних показників біохімічного аналізу крові – креатиніну, сечовини, ШКФ, АсАТ, АлАТ (табл. 5.3). У групі базової терапії креатинін і сечовина знизились на 40,0% і 21,3% до кінця дослідження – з 121,4 (111,3-134,7) мкмоль/л до 86,7 (79,5-96,2) мкмоль/л і з 5,7 (4,9-6,7) ммоль/л до 4,7 (4,0-5,6) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ). ШКФ у даній групі збільшилась з 80,2 (63,4-91,1) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> перед використанням медикаментів до 89,1 (70,5-101,2) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> і 112,3 (88,8-127,5) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> через 1 і 6 місяців відповідно. Таким чином, приріст ШКФ за весь період дослідження склав 28,6% ( $p < 0,05$ ). Показники АсАТ і АлАТ в даній групі обстежених знизились. Середнє зниження на момент завершення дослідження склало 22,2% і 20% відповідно ( $p > 0,05$ ). Таку ж динаміку спостерігали при додаванні фолієвої кислоти до стандартного лікування. Зафіксовано зниження креатиніну і сечовини на 40% і 23,4% відповідно ( $p < 0,05$ ). ШКФ зростала з 80,1 (70,3-90,0) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> на початку дослідження до 92,0 (80,9-103,5) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> через 1 місяць і до 112,1 (98,5-126,0) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> через 6 місяців ( $p < 0,05$ ). АсАТ і АлАТ знизились сумарно на 17,8% і 18,2% протягом всього періоду лікування.

Таблиця 5.3

## Динаміка показників сечовини, креатиніну, АЛАТ та АсАТ у хворих з СІХС із супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Креатинін, мкмоль/л	121,4 (111,3- 134,7)	109,3 (100,2- 121,2) p1* Δ-11,1	86,7 (79,5- 96,2) p1*,p2* Δ-40,0	123,5 (113,9- 133,3)	107,4 (99,1- 116,0) p1* Δ-14,9	88,2 (81,4- 95,2) p1*,p2* Δ-40,0	127,7 (108,8- 137,1)	116,2 (99,1- 124,7) p1* Δ-9,9	91,2 (77,8- 97,9) p1*,p2* Δ-40,2	130,6 (114,1- 153,0)	111,0 (96,9- 130,1) p1* Δ-17,6	93,3 (81,5- 109,3) p1*, p2* Δ-39,7
Сечовина, ммоль/л	5,7 (4,9- 6,7)	5,4 (4,6- 6,2) p1** Δ-5,6	4,7 (4,0- 5,6) p1*, p2** Δ-21,3	5,8 (5,1- 6,6)	5,3 (4,7- 6,1) p1** Δ-9,4	4,7 (4,1- 5,4) p1*, p2* Δ-23,4	6,1 (5,2- 6,9)	5,6 (4,8- 6,4) p1** Δ-8,9	4,9 (4,3- 5,4) p1*, p2** Δ-24,5	6,3 (4,5- 7,5)	5,8 (4,1- 6,9) p1** Δ-8,6	5,2 (3,8-6,2) p1**, p2** Δ-21,2
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	80,2 (63,4- 91,1)	89,1 (70,5- 101,2) p1** Δ9,9	112,3 (88,8- 127,5) p1*,p2* Δ28,6	80,1 (70,3- 90,0)	92,0 (80,9- 103,5) p1* Δ12,9	112,1 (98,5- 126,0) p1*,p2* Δ28,5	73,2 (58,7- 81,6)	80,4 (64,5- 89,7) p1** Δ8,9	102,4 (82,3- 114,3) p1*,p2* Δ29,5	73,8 (50,1- 89,5)	86,8 (59,0- 105,4) p1** Δ14,9	103,3 (70,2- 125,4) p1*,p2** Δ27,8
АсАТ, ммоль/л	0,33 (0,21- 0,46)	0,30 (0,19- 0,43) p1** Δ-10,0	0,27 (0,17- 0,38) p1**, p2** Δ-22,2	0,33 (0,22- 0,34)	0,30 (0,20- 0,31) p1** Δ-10,0	0,28 (0,19- 0,29) p1**, p2** Δ-17,8	0,35 (0,24- 0,40)	0,33 (0,23- 0,37) p1** Δ-6,0	0,29 (0,20- 0,33) p1**, p2** Δ-20,6	0,35 (0,23- 0,46)	0,32 (0,21- 0,43) p1** Δ-9,3	0,28 (0,19- 0,38) p1**, p2** Δ-25,0

Продовження табл. 5.3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
АЛАТ, ммоль/л	0,36 (0,22- 0,48)	0,34 (0,21- 0,45) p1** Δ-5,8	0,30 (0,18- 0,40) p1**, p2** Δ-20,0	0,39 (0,24- 0,41)	0,36 (0,22- 0,38) p1** Δ-8,3	0,33 (0,20- 0,34) p1**, p2** Δ-18,2	0,43 (0,22- 0,59)	0,41 (0,21- 0,56) p1** Δ-4,9	0,36 (0,19- 0,48) p1**, p2** Δ-19,4	0,43 (0,23- 0,67)	0,41 (0,21- 0,62) p1** Δ-4,9	0,33 (0,17- 0,50) p1**, p2** Δ-30,3

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.



Серед пацієнтів, яким додатково призначали мельдоній креатинін і сечовина знижувались протягом 6 місяців лікування. Сумарне зменшення їх концентрації в крові відбулось на 39,7% і 21,2% відповідно ( $p < 0,05$ ). Покращення функції нирок також підтвердило зростання ШКФ з 73,8 (50,1-89,5) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> до 103,3 (70,2-125,4) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> на момент завершення дослідження ( $p < 0,05$ ). АсАТ і АлАТ знизились сумарно на 20,6% і 19,4% протягом всього періоду лікування.

У групі комбінованого застосування мельдонія і фолієвої кислоти креатинін і сечовина після завершення дослідження сумарно знизились на 39,7% ( $p < 0,05$ ) і 21,2% ( $p > 0,05$ ) відповідно. Приріст ШКФ склав 27,8% ( $p < 0,05$ ). Сумарне зниження АсАТ і АлАТ за 6 місяців лікування склало 25% і 30,3% відповідно ( $p > 0,05$ ).

Динаміка показників сечовини, креатиніну, аланінамінотрансферази та аспаргатамінотрансферази у хворих з СІХС без супутньої АГ наведена в таблиці 5.4.

У групі базової терапії рівень креатиніну і сечовини знизились протягом 6 місяців на 23,5% ( $p < 0,05$ ) і 20,0% ( $p > 0,05$ ) відповідно. В той же час у пацієнтів, яким додатково призначали фолієву кислоту ці ж показники знизились на 29,2% ( $p < 0,05$ ) та 12,9% ( $p > 0,05$ ) відповідно. Серед хворих групи мельдонія – на 21,9% і 16,9% ( $p > 0,05$ ), а комбінованого застосування обох досліджуваних препаратів – на 17,1% ( $p < 0,05$ ) і 20,4% ( $p > 0,05$ ) відповідно.

ШКФ достовірно протягом всього періоду лікування зросла тільки в групі стандартного лікування на 19,4% ( $p < 0,05$ ) з 83,9 (73,3-91,2) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> до початку дослідження і до 104,2 (88,0-109,5) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> на момент його завершення. Зростання даного показника на 22,5% зафіксовано в групі обстежених, котрим додавали фолієву кислоту. Тут ШКФ збільшувалось з 74,9 (62,6-83,4) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> до лікування до 86,2 (71,9-95,5) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> через 1 місяць і до 96,7 (98,5-126,0) мл/хв/1,73м<sup>2</sup> через 6 місяців ( $p > 0,05$ ). При додаванні мельдонію ШКФ зростала на 17,4% протягом усього дослідження ( $p > 0,05$ ). А при комбінованому застосуванні мельдонію із фолієвою кислотою в складі стандартної терапії – на 15,6%. ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 5.4

## Динаміка показників сечовини, креатиніну, АлАТ і АсАТ у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Креатинін, мкмоль/л	111,9 (97,8- 124,0)	101,8 (88,9- 112,9) p1** Δ-9,9	90,6 (77,0- 100,2) p1*,p2* Δ-23,5	119,6 (113,9- 133,3)	104,0 (92,0- 118,2) p1** Δ-15,0	92,5 (86,0- 102,0) p1*,p2** Δ-29,2	113,2 (92,5- 125,5)	100,7 (82,3- 111,7) p1** Δ-12,4	92,8 (76,0- 106,3) p1**,p2** Δ-21,9	99,8 (86,4- 116,4)	84,8 (73,5- 98,9) p1** Δ-17,7	85,2 (77,0- 95,8) p1*, p2* Δ-17,1
Сечовина, ммоль/л	6,0 (4,8- 6,7)	5,7 (4,6- 6,3) p1** Δ-5,2	5,0 (4,3- 5,6) p1**, p2** Δ-20,0	6,1 (4,9- 7,4)	5,8 (4,7- 7,0) p1** Δ-5,2	5,4 (4,5-6,5) p1**, p2** Δ-12,9	6,2 (4,9- 7,6)	5,8 (4,6- 7,1) p1** Δ-6,8	5,3 (4,4-6,5) p1**, p2** Δ-16,9	5,9 (5,1- 6,7)	5,6 (4,7-6,3) p1** Δ-5,4	4,9 (4,2-5,5) p1*, p2** Δ-20,4
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	83,9 (73,3- 91,2)	92,3 (80,5- 100,2) p1** Δ9,1	104,2 (88,0- 109,5) p1*, p2** Δ19,4	74,9 (62,6- 83,4)	86,2 (71,9- 95,5) p1** Δ13,1	96,7 (98,5- 126,0) p1**, p2** Δ22,5	78,7 (56,6- 100,5)	88,4 (63,5- 112,9) p1** Δ10,9	95,3 (74,5- 118,8) p1**, p2** Δ17,4	94,9 (82,2- 106,3)	111,7 (96,7- 125,1) p1** Δ15,0	112,4 (96,1- 126,9) p1**, p2** Δ15,6
АсАТ, ммоль/л	0,30 (0,26- 0,32)	0,28 (0,24- 0,30) p1** Δ-7,1	0,25 (0,22- 0,27) p1*, p2** Δ-20,0	0,23 (0,18- 0,26)	0,21 (0,16- 0,24) p1** Δ-9,5	0,21 (0,18- 0,24) p1**, p2** Δ-9,5	0,35 (0,17- 0,41)	0,33 (0,17- 0,38) p1** Δ-6,1	0,31 (0,16- 0,36) p1**, p2** Δ-12,9	0,27 (0,19- 0,32)	0,24 (0,17- 0,29) p1** Δ-12,5	0,23 (0,17- 0,27) p1**, p2** Δ-17,4

Продовження табл. 5.4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
АЛАТ, ммоль/л	0,31 (0,24- 0,37)	0,29 (0,23- 0,36) p1** Δ-6,8	0,26 (0,20- 0,33) p1**, p2** Δ-19,2	0,28 (0,21- 0,29)	0,27 (0,20- 0,28) p1** Δ-3,7	0,25 (0,18- 0,26) p1**, p2** Δ-12,0	0,41 (0,14- 0,51)	0,39 (0,14- 0,50) p1** Δ-5,1	0,36 (0,14- 0,47) p1**, p2** Δ-13,9	0,26 (0,18- 0,34)	0,24 (0,16- 0,31) p1** Δ-8,3	0,22 (0,16- 0,29) p1**, p2** Δ-18,2

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

## 5.2. Динаміка показників ST2 і МА у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією в процесі лікування

В ході дослідження проаналізовано вплив проведеного лікування на концентрацію ST2 серед пацієнтів із супутньою АГ (рис. 5.1).

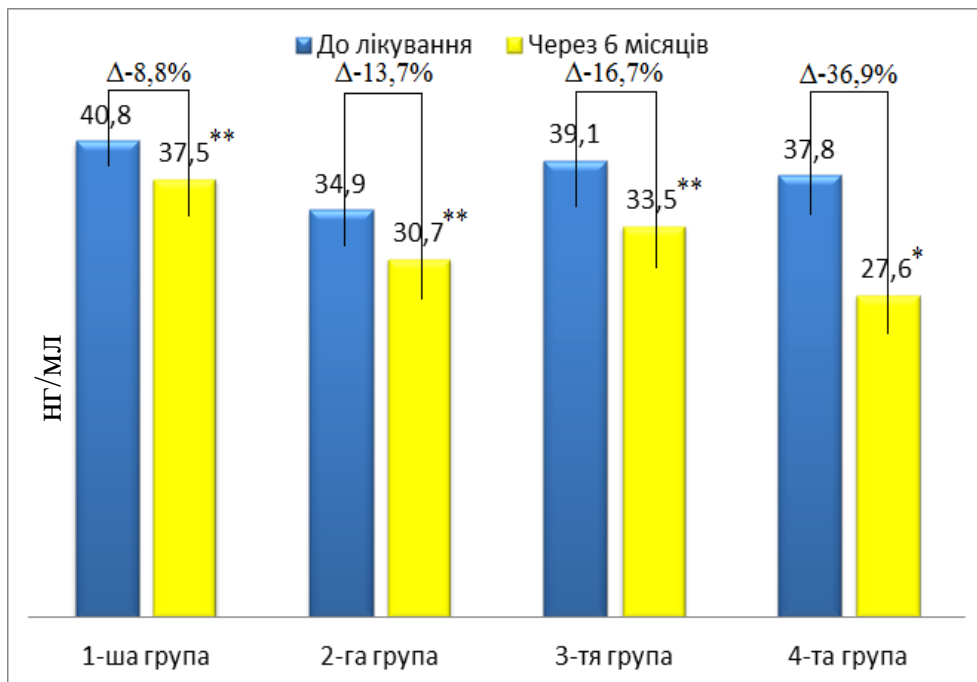


Рис. 5.1. Динаміка показника ST2 у хворих на СІХС із супутньою АГ під впливом різних методів лікування.

Примітка. Вірогідність різниці  $p$  – порівняно з показниками до лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ .

Згідно отриманих даних виявлено зниження даного показника у всіх групах хворих. Проте достовірним воно було тільки серед пацієнтів, яким в доповнення до стандартного лікування ми додавали комбінацію мельдонію і фолієвої кислоти.

Так, у групі базової терапії зниження ST2 через 6 місяців склало 8,8% з 40,8 (35,4-47,2) нг/мл до 37,5 (31,4-43,3) нг/мл ( $p > 0,05$ ). У групі фолієвої кислоти показник зменшився на 13,7% з 34,9 нг/мл (28,8-39,0) до 30,7 (24,2-32,1) нг/мл ( $p > 0,05$ ). У групі мельдонія з 39,1 (33,2-45,1) нг/мл до 33,5 (28,2-39,6) нг/мл ( $p > 0,05$ ). При комбінованому застосуванні досліджуваних препаратів

зафіксовано достовірне його зниження (на 36,9%) з 37,8 (31,8-42,1) нг/мл до 27,6 (22,8-33,5) нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Подібну динаміку зафіксовано при оцінці змін ST2 серед хворих на СІХС без супутньої АГ.

Згідно даних, поданих на рис. 5.2. зниження концентрації ST2 в групі стандартної терапії після 6 місяців лікування склало 9,8% з 39,2 (34,5-43,0) нг/мл до 35,7 (28,1-39,6) нг/мл ( $p > 0,05$ ). У хворих, яким додатково призначали фолієву кислоту цей показник зменшився на момент завершення дослідження на 10,0% з 30,7 (27,6-35,2) нг/мл до 27,9 (24,2-31,1) нг/мл ( $p > 0,05$ ). У групі мeldonія концентрація ST2 впала на 17,9% з 30,3 (24,5-34,1) нг/мл до 25,7 (22,1-28,6) нг/мл ( $p > 0,05$ ). У групі, де до стандартного лікування додавали фолієву кислоту з мeldonієм одночасно концентрація ST2 достовірно зменшилась на 26,5% з 36,8 (29,3-44,3) нг/мл до 29,1 (24,5-33,5) нг/мл ( $p < 0,05$ ).

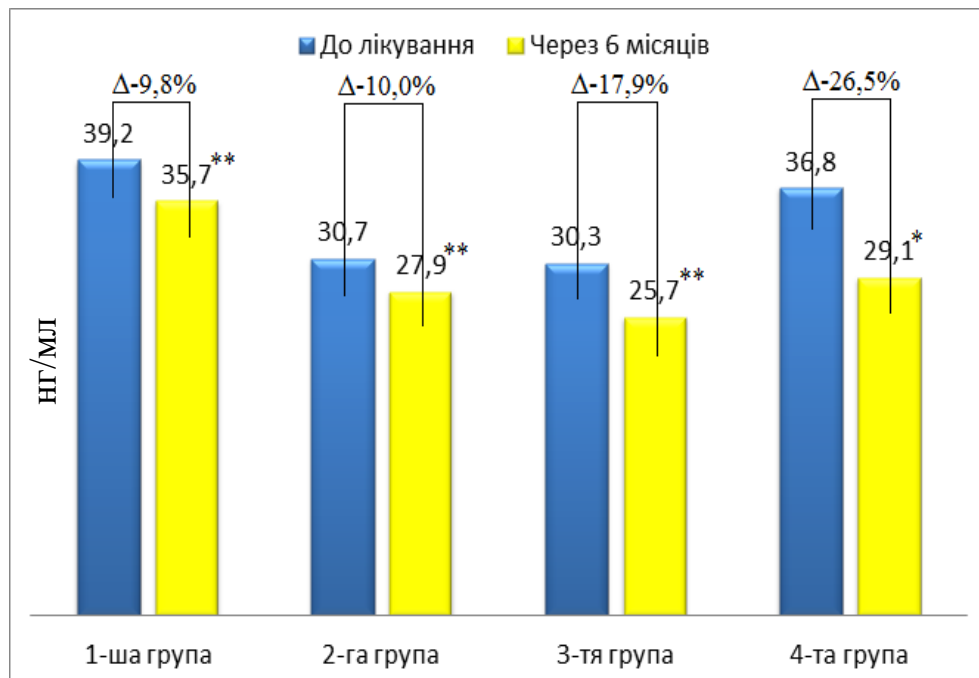


Рис. 5.2. Динаміка показника ST2 у хворих на СІХС без супутньої АГ під впливом різних методів лікування.

Примітка. Вірогідність різниці  $p$  – порівняно з показниками до лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ .

Додатково проаналізовано динаміку концентрації МА в сироватці крові пацієнтів на СІХС із супутньою АГ (табл. 5.5).

Згідно отриманих даних серед хворих усіх груп зафіксовано зниження даного показника.

Серед пацієнтів, які отримували тільки стандартне лікування МА на початку дослідження становив 6,1 (5,0-7,6) мкмоль/л, а після його завершення 5,6 (4,4-6,9) мкмоль/л.

При додаванні фолієвої кислоти констатовано достовірне зниження даного показника на 19,2% ( $p < 0,05$ ). Концентрація МА за 6 місяців лікування впала з 6,2 (4,9-7,3) мкмоль/л до 5,2 (4,2-6,3) мкмоль/л.

Зафіксовано достовірне зниження МА на 40,9% ( $p < 0,05$ ) в групі, де додатково застосовували мельдоній. Його використання в комплексі з базовою терапією дозволило знизити кількість малонового діальдегіду в сироватці пацієнтів з 6,2 (5,1-7,2) мкмоль/л до 4,4 (3,6-5,1) мкмоль/л через 6 місяців лікування.

Достовірне зниження даного показника на 84,4% ( $p < 0,05$ ) констатовано у групі, де окрім стандартної терапії додатково застосовували комбінацію фолієвої кислоти і мельдонію. Зниження МА відбувалось з 5,9 (4,9-6,8) мкмоль/л до 3,2 (2,7-3,8) мкмоль/л після лікування.

Таку саму динаміку спостерігали у хворих з СІХС без супутньої АГ (табл. 5.6).

У пацієнтів, які отримували тільки стандартне лікування, концентрація МА знижувалась на 7,8% ( $p > 0,05$ ) протягом 6 місяців з 5,5 (4,0-6,8) мкмоль/л до 5,1 (3,7-6,3) мкмоль/л. При додаванні фолієвої кислоти зменшення даного показника у групі фолієвої кислоти склало 14,9% ( $p > 0,05$ ) з 5,4 (4,2-6,4) мкмоль/л до 4,7 (3,7-5,6) мкмоль/л через 6 місяців терапії ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів при додаванні мельдонію відбулося зниження МА на 26,8% з 5,2 (4,2-6,3) мкмоль/л до 4,1 (3,3-4,9) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). При додаванні комбінації мельдонію і фолієвої кислоти до стандартного лікування зафіксоване достовірне зниження МА на 60,8% через 6 місяців такої терапії ( $p < 0,05$ ) – з 5,3 (4,3-6,3) мкмоль/л до 3,3 (2,6-4,0) мкмоль/л.

Таблиця 5.5

**Динаміка показників малонового діальдегіду (МА) у хворих з СІХС із супутньою АГ**

Показник	Базова терапія (n=20) Ме (LQ-UQ)		Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Ме (LQ-UQ)		Базова терапія + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)		Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)	
	До лікування	6 міс.	До лікування	6 міс.	До лікування	6 міс.	До лікування	6 міс.
МА мкмоль/л	6,1 (5,0-7,6)	5,6 (4,4-6,9) p>0,05 Δ-8,9	6,2 (4,9-7,3)	5,2 (4,2-6,3) p<0,05 Δ-19,2	6,2 (5,1-7,2)	4,4 (3,6-5,1) p<0,05 Δ-40,9	5,9 (4,9-6,8)	3,2 (2,7-3,8) p<0,05 Δ-84,4

Примітки. Вірогідність різниці показника порівняно з показниками до лікування; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Таблиця 5.6

**Динаміка показників малонового діальдегіду (МА) у хворих з СІХС без супутньої АГ**

Показник	Базова терапія (n=15) Ме (LQ-UQ)		Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Ме (LQ-UQ)		Базова терапія + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)		Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)	
	До лікування	6 міс.	До лікування	6 міс.	До лікування	6 міс.	До лікування	6 міс.
МА мкмоль/л	5,5 (4,0-6,8)	5,1 (3,7-6,3) p>0,05 Δ-7,8	5,4 (4,2-6,4)	4,7 (3,7-5,6) p>0,05 Δ-14,9	5,2 (4,2-6,3)	4,1 (3,3-4,9) p<0,05 Δ-26,8	5,3 (4,3-6,3)	3,3 (2,6-4,0) p<0,05 Δ-60,6

Примітки. Вірогідність різниці показника порівняно з показниками до лікування; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

### 5.3. Динаміка показників ліпідограми у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією

В ході дослідження оцінювався вплив запропонованої медикаментозної терапії на ліпідний спектр крові пацієнтів. Констатовано динаміку до зниження основних фракцій холестерину і тригліцеридів у всіх групах обстежених хворих, незалежно від наявності супутньої АГ. Застосування фолієвої кислоти і мeldonію забезпечувало додаткове зниження ЗХ, ТГ і ЛПНГ.

Результати змін ліпідного спектру у хворих на СІХС із супутньою АГ подані в таблиці 5.7. Виявлено, що достовірно значимі зміни абсолютно у всіх досліджуваних групах спостерігались при тривалості терапії протягом 6 місяців. Одного місяця лікування зазвичай не було достатньо для стабілізації ліпідного спектру крові.

Згідно отриманих даних констатовано, що рівень ЗХ у пацієнтів, які отримували тільки стандартну терапію знижувався протягом всього періоду лікування. Так, на початку дослідження його вихідний рівень склав 4,5 (3,2-5,9) ммоль/л, через 1 місяць він знизився до 4,4 (3,2-5,9) ммоль/л, а через 6 місяців до 4,1 (3,1-5,7) ммоль/л.

Подібна динаміка спостерігалась при додатковому застосуванні пацієнтами фолієвої кислоти. У даній групі хворих концентрація ЗХ в сироватці крові знижувалась з 4,7 (4,0-5,6) ммоль/л до 4,5 (3,9-5,4) ммоль/л і до 4,4 (3,7-5,3) ммоль/л відповідно. В групі хворих, котрим до стандартної терапії додавали мeldonій, зафіксовано достовірне зниження концентрації ЗХ. На початку дослідження його рівень склав 5,1 (3,7-6,1) ммоль/л, через 1 місяць – 5,0 (3,6-6,2) ммоль/л і 4,3 (3,1-5,8) ммоль/л на момент завершення роботи ( $p < 0,05$ ).

У групі хворих, які отримували одночасно фолієву кислоту і мeldonій, зниження концентрації ЗХ було наступним – з 4,8 (3,6-5,5) ммоль/л на старті обстежень до 4,6 (3,5-5,4) ммоль/л через 1 місяць і до 4,4 (3,6-5,3) ммоль/л у кінці дослідження.



Таблиця 5.7

## Динаміка показників ліпидограми під впливом терапії у хворих з СІХС із супутньою АГ

Показник	Базова терапія (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=20) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ЗХ, ммоль/л	4,5 (3,2-5,9)	4,4 (3,2-5,9) p1** Δ-1,1	4,1 (3,1-5,7) p1**, p2** Δ-7,7	4,7 (4,0-5,6)	4,5 (3,9-5,4) p1** Δ-4,4	4,4 (3,7-5,3) p1**, p2** Δ-6,8	5,1 (3,7-6,1)	5,0 (3,6-6,2) p1** Δ-1,1	4,3 (3,1-5,8) p1*, p2** Δ-14,4	4,8 (3,6-5,5)	4,6 (3,5-5,4) p1** Δ-4,3	4,4 (3,6-5,3) p1**, p2** Δ-9,1
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,3-2,4)	1,6 (1,3-2,4) p1** Δ-4,1	1,4 (1,2-2,1) p1**, p2** Δ-15,8	1,5 (1,0-1,7)	1,4 (1,0-1,6) p1** Δ-7,1	1,3 (1,1-1,6) p1**, p2** Δ-15,4	1,7 (1,4-2,5)	1,6 (1,3-2,3) p1** Δ-4,6	1,3 (1,2-1,9) p1**, p2** Δ-20,8	1,8 (0,9-2,3)	1,6 (0,9-2,1) p1** Δ-12,5	1,1 (0,8-1,2) p1*, p2** Δ-63,6
ЛПНГ, ммоль/л	1,9 (1,4-2,2)	1,8 (1,5-2,2) p1** Δ-2,6	1,6 (1,2-2,1) p1*, p2** Δ-13,4	2,0 (1,4-2,6)	1,9 (1,3-2,5) p1** Δ-5,3	1,7 (1,3-2,2) p1**, p2** Δ-17,6	2,0 (1,6-2,6)	1,9 (1,6-2,5) p1** Δ-7,2	1,7 (1,5-2,2) p1*, p2** Δ-17,9	2,0 (1,5-2,2)	1,8 (1,4-2,1) p1** Δ-11,1	1,6 (1,3-1,8) p1*, p2** Δ-25,0
ЛПВГ, ммоль/л	1,1 (0,8-1,4)	1,1 (0,8-1,4) p1** Δ0	1,2 (0,8-1,4) p1*, p2** Δ4,3	1,0 (0,9-1,2)	1,0 (0,9-1,2) p1** Δ0	1,2 (1,1-1,3) p1**, p2** Δ16,7	1,0 (0,70-1,3)	1,1 (0,80-1,3) p1** Δ2,8	1,1 (0,80-1,3) p1**, p2** Δ2,8	1,1 (1,0-1,2)	1,2 (1,0-1,3) p1** Δ7,5	1,2 (1,1-1,3) p1*, p2* Δ7,5

Продовження табл. 5.7.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
IA	3,1 (2,6- 4,6)	2,9 (2,3- 4,2) p1** Δ-6,4	2,7 (2,3-4,0) p1**, p2** Δ-12,9	3,5 (2,3- 4,7)	3,3 (2,1- 4,5) p1** Δ-6,1	2,8 (1,9-3,8) p1**, p2** Δ-25,0	3,6 (2,8- 4,6)	3,4 (2,7- 4,3) p1** Δ-5,5	2,9 (2,4-3,8) p1*, p2** Δ-24,1	3,3 (2,3- 3,7)	3,0 (2,0-3,4) p1** Δ-10,0	2,7 (2,0-3,2) p1*, p2** Δ-22,2

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

При аналізі динаміки концентрації ТГ, констатовано виражений ефект мельдонію та його комбінації з фолієвою кислотою в складі стандартного лікування.

Так, у групі хворих, котрим призначали стандартне лікування та при додаванні фолієвої кислоти концентрація тригліцеридів після 6 місяців лікування плавно знижувалась на 15,8% і 15,4% відповідно.

У групі мельдонія це зниження уже досягло 20,8% – з 1,7 (1,4-2,5) ммоль/л на початку дослідження до 1,3 (1,2-1,9) ммоль/л після його завершення.

Концентрація ТГ знизилась з 1,8 (0,9-2,3) ммоль/л до лікування до 1,6 (0,9-2,1) ммоль/л після 1 місяця прийому стандартних медикаментів в комбінації з фолієвою кислотою і мельдонієм та до 1,1 (0,8-1,2) ммоль/л через 6 місяців. Таким чином сумарне падіння ТГ достовірно склало 63,6% ( $p < 0,05$ ).

При аналізі рівня ЛПНГ виявлено, що у групі базової терапії даний показник знижувався з 1,9 (1,4-2,2) ммоль/л перед призначенням медикаментів до 1,8 (1,5-2,2) ммоль/л через 1 місяць і до 1,6 (1,2-2,1) ммоль/л через 6 місяців.

Таку ж динаміку зафіксовано при додаванні фолієвої кислоти або мельдонія. Тут сумарне зниження ЛПНГ протягом 6 місяців терапії склало 17,6% і 17,9% відповідно.

При одночасному застосуванні мельдонію і фолієвої кислоти в складі базової терапії вдалось знизити концентрацію ЛПНГ на 25% протягом 6 місяців – з 2,0 (1,5-2,2) ммоль/л до 1,6 (1,3-1,8) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Приріст концентрації ЛПВГ серед усіх досліджуваних груп був незначним – від 2,8% до 7,5%. Тим не менш, слід виділити групу пацієнтів, де в складі стандартного медикаментозного лікування додатково застосовували фолієву кислоту. Тут сумарне зростання кількості ЛПВГ в сироватці крові протягом 6 місяців застосування експериментальної терапії склало 16,7%.

Також зафіксовано зниження ІА у всіх досліджуваних групах. У групі базового лікування даний показник знижувався з 3,1 (2,6-4,6) до 2,9 (2,3-4,2) через 1 місяць і до 2,7 (2,3-4,0) через 6 місяців ( $\Delta$ -12,9%). При додаванні тільки

фолієвої кислоти – з 3,5 (2,3-4,7) до 3,3 (2,1-4,5) і до 2,8 (1,9-3,8) відповідно ( $\Delta$ -25,0%).

У групах обстежених при додаванні мельдонію і його комбінованого застосування з фолієвої кислотою сумарне достовірне зниження ІА протягом 6 місяців запропонованого лікування склало 24,1% і 22,2% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Результати змін ліпідного спектру у хворих на СІХС без супутньої АГ подані в таблиці 5.8.

Серед пацієнтів, які отримували стандартну терапію ЗХ знизився з 4,8 (3,6-5,9) ммоль/л на початку лікування до 4,6 (3,4-5,6) ммоль/л через 1 місяць і до 4,3 (3,3-5,1) ммоль/л через 6 місяців.

При додатковому застосуванні фолієвої кислоти даний показник зменшувався з 5,0 (4,1-6,0) ммоль/л до 4,8 (3,9-5,8) ммоль/л і до 4,5 (4,1-5,0) ммоль/л відповідно.

Серед пацієнтів, яким додатково призначали мельдоній, ЗХ знижувався з 4,2 (3,4-5,3) ммоль/л на початку лікування до 3,9 (3,1-4,9) ммоль/л після його завершення. Після одночасного застосування мельдонію і фолієвої кислоти в складі базового лікування сумарне зниження ЗХ через 6 місяців склало 50,0%. Показник поступово зменшувався протягом 1-ого місяця з 4,8 (3,2-5,9) ммоль/л до 4,5 (2,9-5,4) ммоль/л, а потім різко впав до 3,2 (3,1-3,4) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Подібну динаміку спостерігали і при аналізі змін концентрації ТГ у досліджуваних групах. Так, серед пацієнтів, котрі отримували стандартну терапію констатовано сумарне зниження показника на 14,1% протягом всього періоду дослідження.

У пацієнтів, котрим додавали фолієву кислоту або мельдоній аналогічне зниження протягом 6 місяців склало 16,7% та 21,1% відповідно.

У групі, де до стандартної терапії одночасно додавали мельдоній і фолієву кислоту зниження ТГ за весь період дослідження склало 90,0% ( $p < 0,05$ ). Показник зменшувався із 1,9 (0,9-2,2) ммоль/л на початку лікування до 1,8 (0,9-2,0) ммоль/л через 1 місяць і до 1,0 (0,9-1,2) ммоль/л через 6 місяців.

Таблиця 5.8

## Динаміка показників ліпідограми під впливом терапії у хворих з СІХС без супутньої АГ

Показник	Базова терапія (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)			Базова терапія + фолієва кислота + мельдоній (n=15) Ме (LQ-UQ)		
	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.	До ліку- вання	1 міс.	6 міс.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ЗХ, ммоль/л	4,8 (3,6- 5,9)	4,6 (3,4- 5,6) p1**, p2** Δ-4,8	4,3 (3,3-5,1) p1**, p2** Δ-9,8	5,0 (4,1- 6,0)	4,8 (3,9- 5,8) p1** Δ-4,2	4,5 (4,1-5,0) p1**, p2** Δ-11,1	4,2 (3,4- 5,3)	4,0 (3,1- 5,1) p1** Δ-3,8	3,9 (3,1-4,9) p1*, p2** Δ-5,9	4,8 (3,2- 5,9)	4,5 (2,9- 5,4) p1** Δ-6,7	3,2 (3,1-3,4) p1*, p2** Δ-50,0
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,1- 1,7)	1,4 (1,1- 1,6) p1** Δ-5,4	1,3 (1,0-1,6) p1**, p2** Δ-14,1	1,4 (0,8- 1,7)	1,4 (0,8- 1,7) p1** Δ0	1,2 (0,8-1,5) p1**, p2** Δ-16,7	1,2 (1,0- 1,6)	1,1 (0,8- 1,6) p1** Δ-5,9	0,9 (0,8-1,5) p1**, p2** Δ-21,1	1,9 (0,9- 2,2)	1,8 (0,9- 2,0) p1** Δ-5,6	1,0 (0,9-1,2) p1**, p2** Δ-90,0
ЛПНГ, ммоль/л	2,2 (1,4- 2,9)	2,1 (1,3- 2,8) p1** Δ-4,1	1,7 (1,3-2,5) p1**, p2** Δ-23,1	2,0 (1,4- 2,5)	1,9 (1,3- 2,4) p1** Δ-5,3	1,3 (1,1-1,4) p1*, p2** Δ-53,8	1,6 (1,2- 2,2)	1,4 (1,1- 2,2) p1** Δ-10,4	1,2 (1,0-2,1) p1*, p2** Δ-26,5	2,2 (1,5- 2,6)	2,0 (1,4- 2,4) p1** Δ-10,0	1,4 (1,2-1,7) p1*, p2** Δ-57,1
ЛПВГ, ммоль/л	1,3 (0,9- 1,5)	1,3 (0,9- 1,7) p1** Δ0	1,4 (0,9-1,8) p1**, p2** Δ3,8	1,1 (1,0- 1,3)	1,2 (1,1- 1,3) p1** Δ8,3	1,2 (1,1-1,4) p1**, p2** Δ8,3	1,2 (0,8- 1,3)	1,2 (0,8- 1,4) p1** Δ0	1,4 (0,9-1,5) p1*, p2* Δ16,1	1,2 (1,0- 1,3)	1,3 (1,1- 1,4) p1** Δ7,7	1,3 (1,2-1,4) p1*, p2** Δ7,7

Продовження табл. 5.8.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
IA	2,8 (2,3- 3,6)	2,5 (2,2- 3,1) p1** Δ-10,7	2,5 (2,2-3,1) p1**, p2** Δ-10,7	3,5 (2,3- 4,7)	3,5 (2,1- 4,7) p1** Δ0	2,8 (1,9-3,7) p1**, p2** Δ-25,0	2,6 (2,1- 3,6)	2,4 (2,0- 3,5) p1** Δ-7,6	2,3 (1,9-3,2) p1*, p2** Δ-11,5	3,2 (1,7- 4,0)	2,6 (1,4- 3,3) p1** Δ-23,1	1,4 (1,3-1,6) p1*, p2* Δ-128,5

Примітки. Вірогідність різниці p1 – порівняно з показниками до лікування, p2 – порівняно з показниками після 1 місяця лікування, \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p > 0,05$ ; Δ – приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

При оцінці динаміки концентрації ЛПНГ у групі базової терапії зафіксовано її зниження з 2,2 (1,4-2,9) ммоль/л до 2,1 (1,3-2,8) ммоль/л через 1 місяць стандартного лікування і до 1,7 (1,3-2,5) ммоль/л після його завершення. Серед хворих, яким додатково призначали фолієву кислоту цей показник зменшився з 2,0 (1,4-2,5) ммоль/л до 1,9 (1,3-2,4) ммоль/л і до 1,3 (1,1-1,4) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ). У групі обстежених, котрим призначали мельдоній і комбінацію обох досліджуваних препаратів констатовано достовірне зниження концентрації ЛПНГ протягом 6 місяців лікування на 26,5% і 57,1% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Серед хворих, які отримували виключно стандартну терапію ЛПВГ збільшувались з 1,3 (0,9-1,5) ммоль/л на старті дослідження до 1,4 (0,9-1,8) ммоль/л після його завершення. Сумарне зростання за 6 місяців склало 3,8%. В групі пацієнтів, яким додатково призначали фолієву кислоту зафіксували подібну динаміку – на 8,3%. Так, на початку дослідження ЛПВГ склав 1,1 (1,0-1,3) ммоль/л, а після його завершення – 1,2 (1,1-1,4) ммоль/л. Серед хворих, яким додатково призначали мельдоній зростання ЛПВГ на 16,1% протягом 6 місяців лікування було достовірним – з 1,2 (0,8-1,3) ммоль/л до 1,4 (0,9-1,5) ммоль/л. Таку ж картину спостерігали і в групі, де застосовували комбінацію мельдонія і фолієвої кислоти в складі базової терапії. Тут достовірне зростання показника склало 7,7% з 1,2 (1,0-1,3) ммоль/л до 1,3 (1,2-1,4) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Ми також проаналізували відношення шансів розвитку повторного ГКС у хворих з СІХС із супутньою АГ залежно від особливостей диференційної терапії (рис. 5.3).

Після аналізу шансів виникнення повторного ГКС встановлено, що використання фолієвої кислоти, мельдонію та їх комбінації на фоні стандартної терапії суттєво не впливало на шанси появи досліджуваної події через 1 місяць спостереження. У той же час, після оцінки шансів появи повторного ГКС у хворих із супутньою АГ після 6 місяців лікування зафіксовано, що використання фолієвої кислоти чи мельдонію не впливало на появу даної події, проте їх комбіноване використання на фоні базової терапії протягом 6 місяців достовірно знижувало ризик розвитку повторного ГКС ( $BP=0,27$ ;  $[DI=0,02-2,65]$ ) (рис. 5.4).

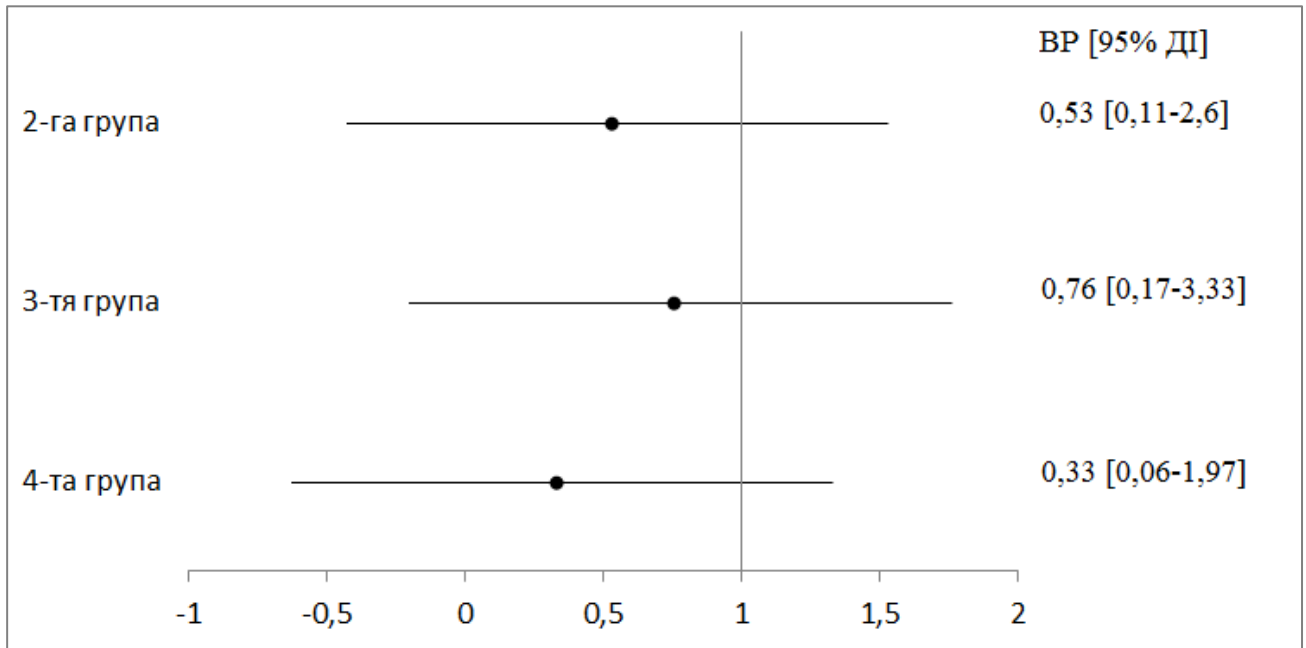


Рис. 5.3. Відносний ризик повторних ГКС у хворих з СІХС із супутньою АГ через 1 місяць запропонованого лікування.

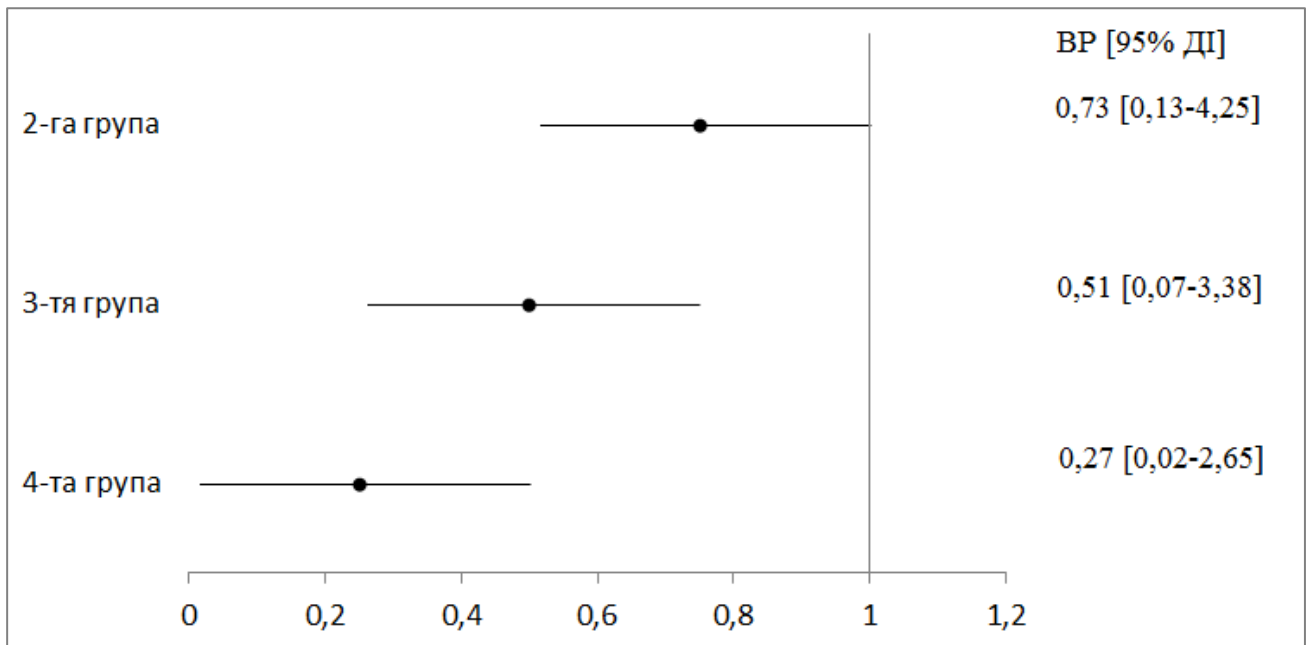


Рис. 5.4. Відносний ризик зниження повторних ГКС у хворих з СІХС із супутньою АГ через 6 місяців запропонованого лікування.



Отже, довготривале застосування фолієвої кислоти та мельдонію на фоні базової терапії у хворих з СІХС із супутньою АГ є доцільним у фокусі зменшення ризиків виникнення повторних ГКС у вище вказаному контингенті пацієнтів.

Результати лікування у хворих з СІХС не залежно від супутньої АГ засвідчили позитивний гіполіпідемічний ефект, який проявлявся як в зниженні ЗХ, ЛПНГ, ТГ і ІА, так і в підвищенні концентрації ЛПВГ в обстежених осіб. Запропоновані нами схеми лікування супроводжувались вірогідним зниженням концентрації ліпідів сироватки крові.

Можна зробити висновок, що запропоноване лікування є ефективним у пацієнтів з дисліпідемією, що проявляється у зниженні утворення атерогенних ЛПНГ та підвищення продукції ЛПВГ.

Застосування у хворих з СІХС незалежно від супутньої АГ, мельдонію та фолієвої кислоти, дозволяє вірогідно знизити рівень ST2 та МА, а отже і зменшити інтенсивність оксидативного стресу, декомпенсації серцевої діяльності та ризик нових епізодів ГКС.

Доведено, що додавання даних препаратів до стандартної терапії супроводжувалось найбільш вираженим зниженням рівнів ST2 та МА ( $p < 0,05$ ) серед пацієнтів із СІХС та супутньою АГ.

Зафіксовано, що додавання до базової терапії фолієвої кислоти та мельдонію супроводжувалось позитивною корекцією електролітного балансу крові обстежених пацієнтів, особливо серед пацієнтів із СІХС та супутньою артеріальною гіпертензією.

Тому застосування, поряд із базовою терапією, даних препаратів є доцільним для даного контингенту хворих.

Важливо відзначити, що покращення вивчених вище змін показників електролітного обміну, біохімічного аналізу крові, показників оксидативного стресу та ліпідного обміну відбувалось поступово і досягало свого максимуму через 6 місяців. Даний факт дозволяє стверджувати доцільність тривалого застосування комбінації мельдонію та фолієвої кислоти для посилення

ефективності базового лікування, профілактики можливих ускладнень та мінімізації ризиків дестабілізації стану пацієнтів.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Волинський Д. Перспективи застосування мельдонію та фолієвої кислоти для покращення стану пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. *Art Of Medicine Scientific and practical journal* [інтернет]. 2021; 5(4 (20)):13-9. Available from: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/714>. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.13> [5].
2. Волинський Д. Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії. *Lviv Clinical Bulletin*. 2021; 3(35) - 4(36): 50-7. <https://doi.org/10.25040/lkv2021.03-04.050> [4].
3. Волинський ДА. Особливості динаміки показників ліпідного спектру крові та даних ехокардіографії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією на фоні лікування мельдонієм. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі) (м. Київ, 26 березня 2021 року) [9].
4. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення ефективності антиангінальної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, заснована на доказах», 13-14 травня 2021 р. с.7-8 [6].
5. Волинський ДА. Зв'язок між змінами концентрації малонового діальдегіду та показниками ліпідного спектру крові у пацієнтів з стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 р., с.70). DOI:10.5281/zenodo.6814338 [8].

## АНАЛІЗ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання серцево-судинної системи залишаються однією з ключових проблем охорони здоров'я як в економічно розвинених країнах, так і в тих, котрі тільки розвиваються. Згідно даних ВООЗ, уже в дві прийдешні декади вони стануть основною причиною зниження працездатності населення, його інвалідації та зростання смертності [29, 63, 126].

Згідно даних європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) поширеність АГ станом на 2015 рік становила 1,13 мільярда пацієнтів [217]. Із цієї цифри понад 150 мільйонів пацієнтів проживає в центральній і східній Європі. Загальна поширеність АГ серед осіб працездатного віку переважає третину. Така ж тенденція спостерігається і в Україні. Згідно даних офіційної статистики в нашій державі зафіксовано 12,5 млн хворих на АГ [28, 60].

АГ – сучасна проблема кардіології, головна небезпека якої пов'язана з підвищенням ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій з боку уражених органів-мішеней. Відомо, що зростання АТ, яке не корегується медикаментозно, збільшує ризик інсульту в 3,7 рази, СН – в 4 рази, інфаркту ІМ – у 2 рази [22, 30].

Стійко підвищені рівні артеріального тиску щоденно впливають на кровоносні судини та органи-мішені, які вони безпосередньо живлять – мозок, серце, нирки, зокрема [84]. Доведеним є факт того, що частота смерті, як наслідку інсульту або ускладнення ішемічної хвороби серця лінійно збільшується уже при зростанні АТ з рівня 115/75 мм рт. ст. На кожні 20/10 мм рт. ст. приросту АТ від вказаного показника ризик смерті від серцево-судинних захворювань збільшується вдвічі. Це зумовлює високу соціально-медичну значимість заходів, спрямованих на зниження АТ серед населення [188].

Ще одним серйозним викликом на шляху терапії АГ залишається низька освіченість пацієнтів стосовно власного захворювання. Лише близько половини всіх хворих знають про те, що їхній рівень АТ є підвищеним. У той же час, повноцінне лікування з використанням правильно підібраних гіпотензивних

середників на постійній основі отримують всього близько 15% пацієнтів [3]. Все це сприяє прогресуванню важких форм АГ з ураженням органів-мішеней.

Враховуючи даний факт, стає очевидним, що кількість пацієнтів, які потенційно страждають від різних форм ІХС також є значно вищою у порівнянні з оприлюдненою статистикою. На жаль переважна більшість хворих звертаються за медичною допомогою уже в пізніх стадіях, коли наявні виражені клінічні прояви з явищами частого головного болю, дзвону у вухах, погіршення зору, стенокардії, внаслідок звуження коронарних судин тощо. Проте рання своєчасна діагностика АГ автоматично сприяла б зниженню кількості потенційних кандидатів на захворювання ІХС [134, 157, 175].

Фармакотерапевтичний підхід до пацієнта з артеріальною гіпертензією спрямований на стійке та тривале у часі зниження рівня АГ. Це, у першу чергу, сприяє зниженню ризиків розвитку серйозних ускладнень, а в другу – покращує якість повсякденного життя пацієнта. Ключовим завданням в процесі проведення антигіпертензивної терапії залишається досягнення цільових (оптимальних) значень АГ. Антигіпертензивна терапія дозволяє знизити ризик розвитку тяжкої гіпертонії на 90%, виникнення випадків серцевої недостатності на 53%, смерті від інсульту на 40%, смерті від серцево-судинних захворювань та загальної смертності на 13% [82, 217].

Описані вище проблеми залишаються невирішеними не тільки в Україні. Це світовий виклик, подолати який намагаються науковці і лікарі з різних країн [61, 110].

Закономірним наслідком неконтрольованого АГ стає ІХС. Це захворювання є одним з найпоширеніших хвороб ССС, як в Європі, так і в Україні. Незважаючи на те, що поширеність ІХС в популяції серед європейців і українців є приблизно подібною, зовсім інакшою є картина смертності від даного захворювання. Так, смертність на 100 тис. населення від ІХС серед чоловіків і жінок в 2015 році становила: Данія 388 і 253, Франція – 269 і 137, Німеччина – 266 і 169, Польща – 176 і 90, Україна – 1102 і 727 відповідно. Це робить ІХС лідером серед смертності українців [17, 194].

Враховуючи тісний взаємозв'язок АГ та ІХС в сучасних настановах по лікуванню цих захворювань науковці окремо визначають оптимальні шляхи ведення хворих з поєднаною патологією [159, 176, 191]. Проте єдиного уніфікованого підходу до терапії когорти пацієнтів з АГ та ІХС ще не розроблено.

Необхідно відзначити, що для ефективного лікування вказаних патологій важливим залишається їх виявлення на ранніх етапах. Це завдання залишається одним з провідних в сучасній клінічній практиці. Процес ранньої діагностики патологій серцево-судинної системи часто ускладнюється асимптомністю АГ та СІХС на початкових стадіях.

Базове обстеження у хворих із підозрою на ішемічну хворобу серця включає набір стандартних лабораторних аналізів, біохімічного дослідження крові, ЕКГ у спокої, ехокардіографію в спокої та (у окремих пацієнтів) рентген грудної клітки. Такий набір обстежень є оптимальним для проведення в амбулаторних умовах без залучення в процес високоспеціалізованих закладів охорони здоров'я. Додатково всім пацієнтам із підозрою на різні форми ІХС рекомендовано визначати рівень глікемії натще та глікований гемоглобін (HbA1c) [41].

У будь-якого пацієнта з підозрою на ІХС для встановлення профілю ризику та з'ясування необхідності лікування також слід оцінювати ліпідний профіль, в тому числі загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої густини, холестерин ліпопротеїнів низької густини і тригліцеридів [69, 163].

У патогенезі АГ одним із ключових факторів підвищення АТ залишається гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Для додаткової оцінки функції нирок слід кожному пацієнту з ІХС розраховувати швидкість клубочкової фільтрації. Рекомендовано також вимірювати концентрацію сечової кислоти, оскільки гіперурикемія є частим супутнім захворюванням, а також може впливати на функцію нирок і асоціюється з підвищенням АТ [127, 135].

Що стосується виявлення ІХС за допомогою ЕКГ, то парадигма діагностики ішемії міокарда існує вже понад століття і заснована на фіксації аномалій

реполяризації, переважно у вигляді депресій сегмента ST. Саме тому традиційна реєстрація ЕКГ у 12 стандартних відведеннях це базовий і незамінний діагностичний інструмент для початкового аналізу стану хворого з болем у грудній клітці і з підозрою на розвиток ішемії міокарда. Зустрічаються два сценарії клінічної оцінки: (I) пацієнт без симптомів болю чи дискомфорту в грудній клітці та (II) пацієнт із триваючими ангінальними симптомами. Перша ситуація є більш поширеною і складною для виявлення, оскільки у стані спокою в пацієнта фіксується ЕКГ без патологічних змін. Однак навіть за відсутності аномалій реполяризації, ЕКГ може продемонструвати непрямі ознаки ІХС, наприклад ознаки попереднього ІМ (патологічний зубець Q) або порушення провідності – найчастіше це блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) і порушення атріовентрикулярної провідності [79, 155].

Ультразвукове дослідження надає лікарю важливу інформацію про структуру і функціональну активність серця у конкретного пацієнта. Фракція викиду ЛШ часто є нормальною у пацієнтів із хронічними формами ІХС [86]. Знижена функція ЛШ та/або регіонарні аномалії руху стінки можуть збільшити підозру на ішемію і/або пошкодження міокарда [87].

Слід відзначити, що останнім часом в узгоджених міжнародних настановах окремо визначено найбільш сприятливі варіанти підходу до діагностики та лікування хворих з артеріальною гіпертензією [191] та стабільними формами ІХС [102]. Водночас, як не дивно, незалежних рекомендацій, які б стосувались строго визначеного алгоритму обстеження і лікування хворих з поширеним у клінічній практиці поєднанням АГ та ІХС поки що не існує. Винятком став консенсус, виданий у 2007 році групою американських експертів [173]. Очевидно, на цей час існує велика потреба в систематизації підходів до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ІХС, а також особливостей діагностики та лікування ІХС у пацієнтів з АГ [18, 204].

Поєднання АГ та ІХС є одним із найчастіших в сучасній кардіологічній практиці. Так, за даними реєстру REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), АГ у хворих на ІХС зустрічається навіть частіше, ніж

порушення ліпідного обміну – 80,3 та 77,0% випадків відповідно [58]. В основі такої розповсюженості лежить цілий ряд патогенетичних механізмів, зокрема ендотеліальна дисфункція.

Ендотеліальна дисфункція – один із недостатньо вивчених механізмів, який стоїть на перехресті патологічного генезу як АГ, так і ІХС. В основі даного процесу – порушення функціонування внутрішньої вистилки судин, яка забезпечує вазомоторний гомеостаз [39, 151].

Відомим є факт того, що організм підтримує нормальний рівень АТ, регулюючи насосну функцію серця і серцевий викид та периферичний опір судин. Активну роль в даному процесі відіграє їх внутрішня поверхня. Старіння кровоносних судин, наприклад жорсткість артерій, порушує таку регуляцію, що в перспективі веде до обов'язкового зростання АТ, яке прогресує з роками. В молодому віці здатність організму до відновлення не є умовно «необмеженою». Тим не менш, вчені стверджують, що може існувати певна точка «Х», розташована на траєкторії АТ перед початком гіпертензії. Відповідно до цієї гіпотези, стабільність АТ залишається контрольованою до моменту перетину умовної точки «Х». Після такої події відбувається зрив адаптаційних механізмів які утримували артеріальний тиск в нормі і спостерігається відносно різке прогресування АГ. Це може бути спричинене постійним впливом факторів ризику, які ведуть до прискореного старіння кровоносних судин, пошкодженням ендотелію з подальшим підвищенням АТ [54, 131].

Це, в свою чергу, порушує регуляцію системного АТ і підвищує ризик розвитку АГ [73]. На фоні прогресування такого каскаду реакцій погіршується кровопостачання органів і систем з прогресуванням ішемії, атеросклерозу і розвитком ІХС [167].

Дисфункція ендотелію, яка виникає під впливом різних факторів ризику (гіпоксії, надмірної концентрації катехоламінів, ангіотензину II, серотоніну, високого рівня АТ та прискорення ЧСС) характеризується перевагою вазоконстрикторних ендотелій-залежних впливів і підвищення тону судинної стінки. За сучасними уявленнями, дисфункція ендотелію є головним фактором

ризик, що зумовлює посилення проникнення ХС ЛПНГ в інтиму артерій, розвиток та прогресування АГ [24, 43, 65].

На фоні підвищеного артеріального тиску розвиток ендотеліальної дисфункції був доведений для периферичних, коронарних судин на рівні мікро- і макроциркуляції, а також для системи ренального кровообігу.

Малоновий діальдегід – це один із перспективних маркерів оцінки ступеня вираженості ендотеліальної дисфункції. Він відноситься до метаболітів, який синтезується після окиснення арахідонової кислоти та інших поліненасичених жирних кислот [23, 201].

Концентрація МА у сироватці крові корелює з рівнем загального холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) [55], що дозволяє розглядати його як потенційно атерогенну субстанцію [107], котра активно сприяє прогресуванню ІХС.

Біоактивні речовини, котрі утворюються внаслідок пероксидації утворюються в мітохондріях, плазматичній мембрані, ендоплазматичному ретикулумі та пероксисомах в результаті ферментативних реакцій та окиснення власних катехоламінів і гідрохінонів [147]. Цей процес практично завжди активізується при додатковій наявності у пацієнта ожиріння різного ступеня [125]. Учасниками пероксиного окиснення ліпідів є біоактивні ензими – ліпоксигенази, а також циклогенази та цитохром Р450 [49]. Даний факт пояснює, чому концентрація МА у плазмі крові тісно взаємопов'язана із рівнем жирів та їх фракцій, зокрема загального холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїнів дуже низької густини. Констатовано, що оксидативний стрес та активний вплив його метаболітів на стінки кровоносних судин відіграє вагомий роль в процесі розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця [55], оскільки малоновий діальдегід є потенційно атерогенною субстанцією [107], а взаємодія МА із фрагментами лізину веде до формування лізин-лізинових перехресних зв'язків, які були виявлені в апоВ-фракції окиснених ліпопротеїнів низької густини. Це в свою чергу порушує фізіологічну взаємодію ЛПНГ з макрофагами і веде до розвитку та прогресування атеросклеротичного ураження коронарних судин [55, 107].



Збільшення вмісту МА у крові є свідченням окисного стресу та ендотеліальної дисфункції. Його визначення в плазмі крові слід розглядати як перспективний метод діагностики як АГ, так і ІХС, особливо на етапі відсутності виражених клінічних проявів захворювання.

Ще одним біологічним маркером розвитку АГ та ІХС є ST2. Хоча дана субстанція асоціюється переважно із оцінкою стану пацієнтів з СН через патологічне ремоделювання міокарду, проте слід зауважити, що ГЛШ зі збільшенням об'єму серцевого м'язу також супроводжується біомеханічним розтягненням, що сприяє зростанню концентрації ST2 в крові. Це дозволяє розглядати в якості універсального маркера розвитку АГ та ІХС.

Несприятливі наслідки стійкого підвищення АТ, які ведуть до розвитку ішемічного або геморагічного інсульту, інфаркту міокарда чи серцевої недостатності, стають причиною переважної більшості смертельних випадків серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. На думку Whelton P. K. та Carey R. M. максимальну загрозу становить формуванням гіпертрофії лівого шлуночка. Автори в своїй роботі стверджують, що певну кількість випадків можна вважати наслідком безпосереднього пошкодження тканини міокарду. Констатовано, що зростання індексу маси міокарда лівого шлуночка на  $50 \text{ г/м}^2$  на пряму пов'язане зі збільшенням ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій на 50% [139, 215].

Цю думку також підтверджує робота Larson M.G. та колег (2012). Згідно їхніх результатів концентрація ST2 у плазмі крові серед хворих, котрі страждають на АГ з ГЛШ різного генезу достовірно вища, ніж у осіб без патологічних коливань АТ або інших СС захворювань [2, 78, 99].

Сучасне лікування ІХС та АГ препаратами гемодинамічної та нейрогормональної дії, суттєво покращують прогноз пацієнтів [129], знижуючи ризику розвитку грізних ускладнень та смерті [109].

Проте не завжди вдається повністю ліквідувати клінічні симптоми захворювань, що суттєво знижує якість повсякденного життя хворих [47, 48, 81].

Одним із ключових факторів, який заставляє науковців із усього світу постійно шукати нові методи зниження артеріального тиску у пацієнтів з СІХС є висока смертність та рівень інвалідизації хворих у даній категорії пацієнтів. Не секретом залишається той факт, що погано або зовсім неконтрольована АГ суттєво підвищує ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Враховуючи це, науковці постійно зосереджують увагу на тому, чи справді нижчий цільовий показник АТ є кращим для цієї категорії хворих.

Ключовою патогенетичною ланкою розвитку ІХС є ішемія, а також активація вільнорадикальних процесів в ішемізованій тканині, які руйнують клітинні структури. На фоні АГ додатково прогресує ендотеліальна дисфункція, яка ще більше зміщує баланс судинної регуляції з прогресуванням патологічних процесів. Одним із перспективних напрямків вирішення даної проблеми є застосування цитопротекторів. Ця група препаратів володіє антиоксидантними властивостями, а також позитивно впливає на функцію ендотелію з виділенням NO та корекцією дисфункції ендотеліоцитів. [113].

Так, мельдоній знижує інтенсивність перекисного окислення ліпідів і підвищує активність ендогенних антиоксидантів. Це знижує негативні наслідки окисного стресу з нормалізацією судинного тону. Він блокує окислення вільних жирних кислот (ВЖК) та обмежує їх транспорт через мембрани кардіоміоцитів. Крім того, він проявляє і інші судинні ефекти: зменшує периферичний опір судин, усуває вазоспазм, викликаний адреналіном і ангіотензином, підвищує чутливість до інсуліну, покращує метаболізм ліпідів.

Мельдоній оптимізує споживання кисню у клітинах шляхом стимуляції окислення глюкози та відновлює транспортування АТФ (аденозинтрифосфату) від місць його біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль). По суті, клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, а також оптимізується споживання цих речовин. Препарат має цілу низку плейотропних ефектів: підвищує чутливість до інсуліну, змінює метаболізм глюкози і ліпідів. Даний факт робить мельдоній перспективним для лікування пацієнтів із СІХС, яка супроводжується АГ II-III ступенів та іншими коморбідними станами [206,

209]. Даний факт робить мельдоній перспективним для лікування пацієнтів з ІХС, яка поєднується з АГ та іншими супутніми захворюваннями.

Фолієва кислота – один з маловивчених препаратів в парадигмі серцево-судинних захворювань. Тим не менш, у літературі вказано, що використання фолієвої кислоти пацієнтам із ССЗ покращує стан ендотеліальної функції [146, 216]. Також існують роботи, де автори довели, що у пацієнтів зі стабільною формою ІХС лікування з додатковим застосуванням помірних доз фолієвої кислоти на додаток до вітаміну В12 супроводжувався значним посиленням кровотоку по коронарних артеріях. На основі цього спостереження вони стверджують про позитивний вплив фолієвої кислоти на мікроциркуляцію в міокарді [59].

Тому існує гостра потреба в пошуку додаткових фармакологічних підходів для формування нових терапевтичних стратегій ведення пацієнтів з ІХС та АГ як в умовах стаціонарного, так і амбулаторного лікування.

Вище зазначені проблеми зумовили визначення мети нашої дисертаційної роботи – підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ шляхом вивчення клінічного перебігу, структурно-функціональних змін серця, показників ліпідного профілю, плазматичного рівня МА і ST2 та якості життя і розробка, на цій основі, схеми медикаментозного лікування таких хворих із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.

Відповідно до мети нами окреслені наступні завдання:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу та ремоделювання лівого шлуночка серця у хворих на стабільну ІХС за наявності супутньої АГ.
2. Дослідити концентрацію ST2, малонового діальдегіду та показники ліпідного спектру крові у хворих із стабільною ІХС та супутньою АГ.
3. Дослідити взаємозв'язки між наявністю АГ та якістю життя пацієнтів із стабільною ІХС.
4. Вивчити динаміку клінічного перебігу, показників ремоделювання ЛШ та якість життя хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ при застосуванні у лікуванні фолієвої кислоти та мельдонію.

5. Вивчити динаміку концентрації ST2, MA та показників ліпідного спектру крові в процесі лікування хворих на СІХС та супутню АГ із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.

6. Розробити методику застосування фолієвої кислоти та мельдонію у хворих на стабільну ІХС та супутньою АГ.

Для виконання поставлених завдань проведено комплексне обстеження хворих із використанням сучасних інформативних методів дослідження за спеціально розробленою структурою, формування груп хворих, визначенні критерії включення хворих у дослідження, проведено детальний аналіз результатів дослідження.

Поставленої мети дослідження досягнуто шляхом обстеження 140 пацієнтів із СІХС ФК II-III, які перенесли гострий інфаркт міокарда не раніше 12 місяців до моменту включення в дослідження, і з приводу якого їм було проведено ЧКВ із балонною ангіопластиком та стентуванням інфаркт-залежної судини в гострий період. Серед них 80 – із супутньою АГ III стадії та 60 – без супутньої АГ. Установлено однорідність включених у дослідження хворих за віком, статтю, тяжкістю перебігу захворювання, тривалістю постінфарктного періоду, напруженістю клінічних проявів. Кожна з цих двох великих груп поділялась на 4 підгрупи в залежності від отримуваного лікування. Хворі спостерігалися амбулаторно через 1 та 6 місяців після лікування.

Після оцінки особливостей клінічного перебігу ІХС встановлено, що наявність супутньої АГ суттєво погіршувала суб'єктивні симптоми пацієнтів до та після фізичних навантажень, дані інструментальних і лабораторних методів обстеження та якість життя хворих згідно результатів спеціалізованих опитувальників.

Найбільш значущими відмінностями були щодо серцебиття, головного болю та запаморочення. На ці симптоми страждали 45%, 56,25% та 62,5% хворих із АГ проти 13,75%, 19,6% і 31,4% без АГ відповідно.

Детальний аналіз особливостей ЕКГ дозволив зробити висновок, що серед хворих на СІХС із супутньою АГ достовірно частіше зустрічаються тільки ознаки ГЛШ.

У хворих на СІХС із супутньою АГ констатовано достовірне зростання інтенсивності задишки, стенокардії, запаморочення, появи депресії сегмента ST на ЕКГ після перенесеного фізичного навантаження. Зафіксовано тенденцію до зростання відчуття втоми, порушень серцевого ритму, ціанозу/блідості. Наявність супутньої АГ достовірно погіршував показники ТШХ у хворих на СІХС. Зменшення показника пройденої дистанції у пацієнтів обох груп супроводжувалось неадекватною відповіддю серцево-судинної системи, що проявлялось непропорційним зростанням ЧСС, САТ і ДАТ. Серед хворих на СІХС із супутньою АГ зафіксовано достовірне збільшення числа балів, які відображали індивідуальні відчуття втоми, задишки та болю в грудях за модифікованою шкалою Борга. У пацієнтів із супутньою АГ констатовано достовірно вищі значення ЗХ, ІА і зниження концентрації ЛПВГ в сироватці крові. Також у цих хворих зафіксовано тенденцію до зростання концентрації ТГ та ЛПДНГ.

Концентрація МА достовірно була вищою серед пацієнтів із супутньою АГ – 6,13 (5,01-7,39) мкмоль/л проти 5,39 (4,12-6,58) мкмоль/л. У цей же час, кількість ST2 в крові хворих обох груп була однаковою.

В ході дослідження встановлено слабкий прямий кореляційний зв'язок між концентрацією МА і рівнем ЛПНГ у плазмі пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ ( $r=0,2706$ ,  $p<0,05$ ). У хворих без АГ, навпаки, зафіксували слабкий зворотній кореляційний зв'язок між цими показниками ( $r= -0,0617$ ,  $p>0,05$ ).

Для покращення стану пацієнтів до стандартизованої медикаментозної терапії додатково включали фолієву кислоту, мельдоній або їх комбінацію. Вдалось виявити позитивний вплив обох середників на результати лікування, проте їх ефективність суттєво коливалась в залежності від досліджуваного показника.

Зокрема при аналізі клінічних ознак у стані спокою протягом всього періоду спостереження, не зафіксовано достовірно кращих результатів від додаткового призначення досліджуваних препаратів. Зменшення інтенсивності проявів патологічної симптоматики відбувалось пропорційно у всіх групах обстежених хворих не залежно від наявності супутньої АГ та використовуваних препаратів.

Аналіз ЕКГ серед обстежених пацієнтів продемонстрував користь застосування комбінації мельдонію і фолієвої кислоти у складі комбінованої терапії пацієнтів з ІХС незалежно від наявності супутньої АГ. Так, одночасне використання вказаних препаратів дозволило достовірно знизити кількість зафіксованих явищ ГЛШ. Комбінація фолієвої кислоти і мельдонію в складі стандартного лікування також забезпечило достовірне зниження кількості зафіксованих на ЕКГ вогнищевих рубцевих змін. Так, на початку дослідження вони фіксувались у 65% хворих даної групи, після 1 місяця – 55% а після 6 місяців застосування комбінації медикаментів – у 50%. Експериментальне лікування також дозволило зменшити кількість зареєстрованих інверсій зубця Т через 6 місяців у 6 разів.

Встановлено достовірне зниження явищ задишки, стенокардії, головкружіння та втоми після виконання фізичних навантажень у хворих із ІХС незалежно від наявності АГ, котрі приймали комбінацію фолієвої кислоти і мельдонію протягом 6 місяців.

При аналізі тесту із 6-ти хвилинною ходьбою зафіксовано достовірне зростання пройденої дистанції у всіх групах пацієнтів із супутньою АГ уже через 1 та 6 місяців. Проте інтенсивність приросту була суттєво вищою при застосуванні мельдонію та його комбінації з фолієвою кислотою. Так, додавання лиш мельдонію достовірно дозволило пацієнтам пройти на 22,9% довшу дистанцію після 6 місяців лікування, проти 10,2% на фоні базової терапії.

При одночасному застосуванні комбінації двох препаратів цей показник зростав на 29,9%. Окрім пройденої дистанції, спостерігали достовірне зниження інших показників – САТ, ДАТ та ЧСС після навантаження. Усі вони зменшувались на фоні застосування як окремо мельдонію, так і його комбінації із

фолієвою кислотою. Ці зміни були однаковими не залежно від наявності супутньої АГ.

Серед хворих без супутньої АГ комбіноване застосування мельдонію і фолієвої кислоти дозволило після 6 місяців лікування достовірно збільшити даний показник на 19,6% проти зростання на 13,3% на фоні традиційного лікування.

При аналізі шкали індивідуального сприйняття фізичного навантаження за модифікованою шкалою Борга встановлено достовірне зниження втоми, сприйняття навантаження, задишки, болю в грудях та сумарного балу серед пацієнтів із СІХС незалежно від наявності супутньої АГ, які в ході дослідження отримували комбінацію фолієвої кислоти та мельдонію. У той же час, на фоні базового лікування вдалось досягти зниження тільки втоми і болю в грудях.

Механізм позитивного впливу мельдонію базується на пригніченні окислення ВЖК. Ключовим результатом такого впливу є корекція дисфункції ендотелію, нормалізація судинного тонуусу та оптимізація споживання АТФ, кисню і поживних речовин [113].

«Кардіологічний» ефект фолієвої кислоти також базується на покращенні функції ендотелію шляхом інгібування активності оксидативного стресу [113]. Враховуючі ці факти ми очікували, що застосування цих медикаментів буде переважно впливати на показники функції серцево-судинної системи, які напряду залежать від судинного тонуусу та внутріклітинного обміну в міокарді. Описані вище дані підтверджують нашу гіпотезу.

Окрім того, використання досліджуваних препаратів сприяло достовірному покращенню ключових показників за шкалою індивідуального сприйняття навантаження (модифікована шкала Борга). Важливо відмітити, що такі зміни ми отримали, як при застосуванні препаратів на фоні базового лікування окремо, так і при їх комбінованому призначенні. Особливо це було відчутно у хворих із ІХС та супутньою АГ. Ми вважаємо що вірогідне зниження індивідуального сприйняття навантаження, болю в грудях, втоми серед пацієнтів із підвищеним АТ підтверджує перспективність застосування цитопротекторів та

антиоксидантів, як додаткових засобів у складі базової терапії. Серед пацієнтів без АГ достовірне зниження більшості показників фіксували тільки при комбінованому застосуванні мельдонію і фолієвої кислоти.

Враховуючи механізм дії досліджуваних препаратів, ми не очікували резонансних позитивних змін з боку структури самого міокарду. Результати ЕхоКГ, отримані в результаті обстеження хворих протягом 6 місяців лікування, частково підтвердили цю думку. Не вдалось отримати суттєвого покращення серед переважної більшості ехокардіографічних показників. Серед хворих із АГ виключенням є КСР, який достовірно знижувався на 7-10% після 6 місяців лікування мельдонієм або його комбінацією з фолієвою кислотою, ТЗСЛШд і ТЗСЛШс, які також достовірно знижувались на 17-26% після піврічного лікування вказаними препаратами. Також у процесі досліджуваної терапії зафіксовано вірогідне зниження ІММЛШ на 8-12% у пацієнтів незалежно від наявності супутньої АГ.

Оскільки фолієва кислота та мельдоній позитивно впливають на функцію ендотелію, закономірним є очікування стабілізації обміну речовин, зокрема показників ліпідограми. Згідно даних літератури оксидативний стрес відіграє суттєву роль в патогенезі ІХС, шляхом активізації атерогенних субстанцій [107].

Що стосується судинного тону, то процес хронічного пригнічення NO-синтази на фоні оксидативного стресу в експериментальних дослідженнях швидко викликав класичні органічні наслідки важкої та тривалої АГ, включно з атеросклеротичними і судинними органічними пошкодженнями [219].

В ході нашого дослідження встановлено, що застосування окремо мельдонію або його комбінації з фолієвою кислотою достовірно знижувало концентрацію ЗХ, ТГ, ЛПНГ та ІА на фоні зростання кількості ЛПВГ протягом 6 місяців терапії. Самостійне застосування фолієвої кислоти не давало вірогідної переваги над базовим підходом до лікування. Для нас не до кінця зрозумілим була зміна динаміки показників серед хворих в залежності від наявності АГ. Так, вірогідне зниження ЗХ у пацієнтів із АГ коливалось в межах 9-14% в залежності від обраного лікування, ТГ – 20-63%, ЛПНГ – 17,9-25% відповідно. В цей же час



серед пацієнтів без АГ ці ж показники знижувались на 5-50%, 21-90%, 26,5-57,1% відповідно. Даний факт потребує більш детального вивчення в майбутньому.

Аналіз показників біохімічного аналізу крові та електролітів плазми продемонстрував, що застосування досліджуваних препаратів практично не впливає на їх динаміку незалежно від супутньої АГ.

Іншу картину ми спостерігали стосовно концентрації МА. МА – результат окиснення арахідонової кислоти та інших поліненасичених жирних кислот [201]. У процесі метаболізму він перетворюється на діоксид вуглецю або входить в реакцію ДНК, фосфоліпідами, холестерином, протеїнами, провокуючи атерогенний та канцерогенний ефекти [125]. Саме тому на нашу думку застосування фолієвої кислоти та/або мельдонію повинно було б знижувати його кількість, тим самим зменшуючи активність оксидативного стресу.

Зафіксовано достовірне зниження концентрації МА незалежно від наявної АГ у хворих при додаванні лиш фолієвої кислоти до базової терапії на 14,9-19,2%, при додатковому застосуванні мельдонію на 26,8-40,9%, а при їх комбінації на 60,6-84,4% через 6 місяців лікування.

Ще одним перспективним маркером розвитку АГ та ІХС є ST2. Даний біомаркер експресується на міокардіальних клітинах і провокується біомеханічним розтягненням [164].

Оскільки більшість хворих на АГ страждають від ГЛШ, яка також супроводжується розтягненням міокарду, ми очікували, що застосування досліджуваних препаратів посприє стабілізації кількості даного показника в плазмі крові.

Однак в ході нашого 6-місячного дослідження ми виявили, що динаміка зменшення концентрації ST2 фактично не залежала від наявності супутньої АГ у перших трьох групах. Його кількість достовірно знижувалась тільки при комбінованому застосуванні фолієвої кислоти та мельдонію на 36,9% серед пацієнтів із АГ та на 26,5% серед тих, які не мали АГ.

Оскільки перебіг ІХС практично завжди супроводжується зниженням якості життя, вчені всього світу при розробці медикаментозних схем звертають увагу саме на покращення самопочуття пацієнтів [159, 176].

Якість життя – доволі суб'єктивний показник, який складно виміряти і стандартизувати. Для його оцінки традиційно застосовуються специфічні опитувальники. В ході дослідження для отримання максимально об'єктивної інформації ми проводили оцінку якості життя методом анкетування пацієнтів із застосуванням трьох розповсюджених опитувальників – SAQ, SF-36 та MacNEW.

Констатовано достовірне покращення якості життя пацієнтів із СІХС та супутньою АГ на фоні тривалого (6 місяців) застосування комбінації експериментальних препаратів. Згідно результатів, отриманих після заповнення опитувальника SAQ покращення якості життя за середнім показником протягом 6 місяців склало 24,1%. Серед хворих із СІХС без супутньої АГ показник зріс на 18,6% ( $p < 0,05$ ). Подібну тенденцію зафіксовано і за результатами оцінювання якості життя із використанням опитувальника SF-36. У хворих на СІХС незалежно від супутньої АГ констатовано достовірне зростання середнього фізичного та психічного показника в межах 25%.

За даними результатів оцінки якості життя хворих із застосуванням опитувальника MacNew зафіксовано його зростання протягом всього періоду лікування експериментальними медикаментами ( $p < 0,05$ ). Серед хворих із супутньою АГ приріст якості життя був удвічі більший у порівнянні із хворими на СІХС без супутньої АГ.

Після аналізу шансів виникнення повторного ГКС встановлено, що використання фолієвої кислоти, мельдонію та їх комбінації на фоні стандартної терапії суттєво не впливало на шанси появи досліджуваної події через 1 місяць спостереження. В той же час після оцінки шансів появи повторного ГКС у хворих із супутньою АГ після 6 місяців лікування зафіксовано, що використання фолієвої кислоти чи мельдонію не впливало на появу даної події, проте їх комбіноване використання на фоні базової терапії протягом 6 місяців достовірно знижувало ризик розвитку повторного ГКС ( $BP=0,27$ ;  $[DI=0,02-2,65]$ ).

Використання поєднання фолієвої кислоти та мельдонію у пацієнтів із ІХС та АГ покращувало перебіг захворювання.

Детальний аналіз отриманих даних дозволяє стверджувати про ефективність запропонованого нами лікування у пацієнтів з дисліпідемією, що проявляється у зниженні утворення ЛПНГ та ЗХ підвищенні синтезу ЛПВГ. Отримані результати засвідчили, що найвищу інтенсивність даних процесів спостерігали у хворих, які, поряд з базовою терапією отримували мельдоній та комбінацію досліджуваних нами лікарських засобів.

Застосування в комплексному лікуванні поєднання досліджуваних препаратів забезпечувало зниження КСР, ТЗСЛШд, ТЗСЛШс, ІММЛШ та ММЛШ, що означає зменшення впливу ішемії на міокард та зворотнє ремоделювання ЛШ.

Результати дослідження показали, що включення до лікувального комплексу фолієвої кислоти та мельдонію дозволяє значно посилити ефективність стандартної терапії, поступового підвищення толерантності до фізичних навантажень, а також зниження концентрації МА, ST2 у сироватці крові, які сприяють прогресуванню ендотеліальної дисфункції, яка безпосередньо впливає на патофізіологічні ланки прогресування АГ та ІХС.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичного завдання актуальної проблеми сучасної медицини, та кардіології зокрема, що полягає у покращенні якості життя хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією шляхом застосування на фоні стандартної терапії препаратів мельдонію та фолієвої кислоти та визначення їхнього впливу на клінічні, функціональні та біохімічні показники у таких хворих.

1. Стабільна ішемічна хвороба серця на фоні супутньої артеріальної гіпертензії характеризується вищим функціональним класом стенокардії, зниженою толерантністю до фізичного навантаження та погіршенням його індивідуального сприйняття, збільшенням індексу маси міокарда за відсутності суттєвих відмінностей об'ємних характеристик лівого шлуночка, частішою появою порушень ритму та провідності.

2. При наявності артеріальної гіпертензії у хворих із стабільною ішемічною хворобою серця має місце збільшення в сироватці крові малонового діальдегіду та ST2 ( $p < 0,05$ ). У даного контингенту хворих існує слабкий прямий кореляційний зв'язок між концентрацією малонового діальдегіду і рівнем ліпопротеїдів низької густини у плазмі ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ) та слабкий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 та індексом маси міокарда лівого шлуночка ( $r = 0,10$ ;  $p < 0,05$ ).

3. У хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією показник якості життя є нижчим у порівнянні з пацієнтами без артеріальної гіпертензії згідно шкали MacNew на 8%, SAQ – на 25%, а SF-36 – на 9%.

4. Застосування мельдонію на фоні стандартного лікування у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією супроводжується позитивним клінічним ефектом, зростанням толерантності до

фізичних навантажень, збільшенням фізичної спроможності хворих та покращенням індивідуального сприйняття навантаження.

5. Призначення фолієвої кислоти на фоні стандартного лікування у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією сприяє корекції показників ліпідного спектру, зниженню концентрації в сироватці крові малонового діальдегіду та ST2, що супроводжується позитивним клінічним ефектом.

6. Комбіноване застосування мельдонію та фолієвої кислоти дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця не залежно від наявності супутньої артеріальної гіпертензії, що проявляється у таких хворих формуванням нижчого функціонального класу стенокардії, збільшенням толерантності до фізичних навантажень, зменшенням випадків дестабілізації, покращенням показників якості життя.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. За наявності у хворого на стабільну ішемічну хворобу серця супутньої артеріальної гіпертензії необхідно враховувати закономірності коморбідної патології, а саме вищий функціональний клас стенокардії, зниження толерантності до фізичного навантаження та його індивідуальне сприйняття, наявність ознак ремоделювання лівого шлуночка.

2. Для оцінки процесів ремоделювання лівого шлуночка у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією, окрім визначення його функціональних показників, рекомендовано визначати в сироватці крові концентрацію біомаркера ST2.

3. На фоні стандартного медикаментозного лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією доцільно призначати препарати фолієвої кислоти (1 мг 1 раз на добу) та мельдонію (750 мг 1 раз на добу).

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Беловол АН, Князькова ИИ. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при сердечной недостаточности: что мы о них знаем и как должны использовать. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017;1:15-29.
2. Боднарчук СА, Андрійєвський ОГ. Сучасні аспекти лікування гіпертонічної хвороби, поєднаної з ішемічною хворобою серця. *Ліки України*. 2020; (1(237)): 28–32.
3. Васкес Абанто ХС. Артериальная гипертензия: знакомые понятия, новые перспективы. *Новости медицины и фармации*. 2015; 541: 11–8.
4. Волинський Д. Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії. *Lviv Clinical Bulletin*. 2021; 3(35) - 4(36): 50-7. <https://doi.org/10.25040/lkv2021.03-04.050>.
5. Волинський Д. Перспективи застосування мельдонію та фолієвої кислоти для покращення стану пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. *Art Of Medicine* [інтернет]. 2021; 5(4 (20)):13-9. Available from: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/714>. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.13>.
6. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення ефективності антиангінальної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, заснована на доказах», 13-14 травня 2021р. с.7-8.
7. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення якості життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021 р.), том 28, додаток 1. С. 5-6.
8. Волинський ДА. Зв'язок між змінами концентрації малонового

діальдегіду та показниками ліпідного спектру крові у пацієнтів з стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 року, с.70). DOI:10.5281/zenodo.6814338.

9. Волинський ДА. Особливості динаміки показників ліпідного спектру крові та даних ехокардіографії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією на фоні лікування мельдонієм. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі) (м. Київ, 26 березня 2021 року).

10. Волинський ДА, Вакалюк ІП, Деніна РВ. Особливості відновного періоду хворих з інфарктом міокарда та супутньою артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції: «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку». (м. Харків, 11-12 квітня 2019 року).

11. Воронков Л, Вайда Л, Паращенко Л, Ляшенко А, Ткач Н. Приверженность к лечению как ключевая предпосылка к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Опыт применения фиксированной комбинации левовращающего амлодипина и аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. *HYPERTENSION*. 2022; (1.33): 9–13.

12. Волинський ДА, Вакалюк ІП. Комбінований вплив мельдонію та фолієвої кислоти на якість життя пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця й супутньою артеріальною гіпертензією. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022; 3(4):5-12. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.5.

13. Гандзюк В. Динаміка захворюваності та поширеності серцево-судинних хвороб серед населення України на сучасному етапі: національний та регіональний аспекти. ВСГООЗ [інтернет]. 08, Грудень 2014 [cited 26, Жовтень 2022];(2). Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-gigieny/article/view/3376>.



14. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.
15. Голяченко ОМ. Демографічні процеси в Україні в роки незалежності. *Вісник наук. досліджень*. 2011; 4:38-41.
16. Горбась ІМ. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку. *Львівський клінічний вісник*. 2013; 3:45-8.
17. Горбась ІМ. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика [Інтернет] 2015. Available from: <https://health-ua.com/article/15840-shemchna-hvoroba-sertcyu-epdemologiya-statistika>.
18. Жарінов ОЙ. Лікування артеріальної гіпертензії з супутньою ішемічною хворобою серця. *Сучасні препарати та технології*. 2012; 2-3 (88-89):61-3.
19. Загородний М. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. *Практикуючий лікар*. 2013; 17-27.
20. Іванюк АВ, Орлова НМ. Хвороби системи кровообігу як причина втрати трудового потенціалу київської області. *ВСГООЗ [інтернет]*. 2021;(4):26-33. Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-gigieny/article/view/11906>.
21. Іпатов АВ, Коробкін ЮІ, Дроздова ІВ, Ханюкова Я, Сидорова МГ. Хвороби системи кровообігу: провідні тенденції динаміки інвалідності. *Український кардіологічний журнал*. 2012; 1: 36-41.
22. Коломонець МЮ. Коморбідність та поліморбідність у терапевтичній практиці. *Український медичний часопис*. 2012; 5: 140-3.
23. Кравчун ПГ, Шелест ОМ, Ковальова ЮО, Шелест БО. Цитокіновий профіль в динаміці лікування артеріальної гіпертензії. *Артеріальна гіпертензія*. 2014; 2:152-5.
24. Лутай МІ. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ. *Український кардіологічний журнал*. 2016; 4:17-28.

25. Медико-демографічна ситуація та основні показники медичної допомоги населенню в регіональному аспекті: 2012 рік. *Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України*. 2013; 190 с.

26. Наказ міністерства охорони здоров'я від 24 травня 2012 року № 384 уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «артеріальна гіпертензія».

27. Нестерак РВ, Вакалюк ІП, Григоришин РС, Совтус ВІ. Особливості гострого коронарного синдрому та серцевої недостатності у хворих Прикарпатського регіону. *Терапевтика*. 2022; 3(1):13-8.

28. Поспелов Д. Артеріальна гіпертензія і серцево-сосудистий ризик в практичній діяльності лікаря. *Український медичний часопис*. 2013; 2(94):25-7.

29. Радченко АД. Сучасні аспекти контролю артеріального тиску: достатньо чи рутинного вимірювання? (частина 1). *Артеріальна гіпертензія*. 2015; 1: 7–18.

30. Радченко ГД, Муштенко ЛО, Торбас ОО. Порівняння впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з ішемічною хворобою серця та без неї (результати дослідження EPINES). *Артеріальна гіпертензія*. 2016; 5: 11–26.

31. Середюк НМ, Абу Одех Фараж. Субклінічні пошкодження: жорсткість аорти, високий пульсовий тиск та інші фактори ризику в оцінці ефективності лікування стенокардії з артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*. 2010; 6:64-8.

32. Сіренко ЮМ. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення. *Проблеми безперервної мед. освіти та науки*. 2014; 2: 6-10.

33. Склярів ЄЯ. Рівень інтерлейкіну-6 у пацієнтів з есенційною гіпертензією у поєднанні з ожирінням при призначенні телмісартану або олмесартану в комплексній терапії з аторвастатином. *Буковинський медичний вісник*. 2016; 2: 162-5.

34. Соломенчук ТМ. Стратегія ангіопротекції при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію високого кардіоваскулярного. *Український медичний часопис*. 2012; 4 (90): 103-6.
35. Стаднік СМ, Лафаренко ВА, Пилипюк ВА. Роль системного запалення у морфогенезі ураження артеріальної системи. *Ліки України*. 2016; 3: 11-5.
36. Стрільчук Л. Малоновий діальдегід та його роль у патогенезі нестабільних форм ішемічної хвороби серця. *Медицина сьогодні і завтра*. 2020; 87(2): 20-5.
37. Терешкевич ЛП, Шумаков ВО, Малиновська ІЕ. Взаємозв'язок між показниками ендотеліальної функції та результатами фізичного навантаження в ранній післяінфарктний період. *Український кардіологічний журнал*. 2011; 2: 61-6.
38. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ Міністерства охорони здоров'я України №265 від 16 лютого 2021 р.).
39. Фуштей ІМ, Мочоний ВО, Сідь ЄВ. Стан імунозапальної відповіді та ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у процесі розвитку ішемічної хвороби серця. *Запорозьський медичинський журнал*. 2015; 4: 40-3.
40. Целуйко ВІ. Реалии лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты когортного исследования СИСТЕМА-2. *Український кардіологічний журнал*. 2018; 1: 13-20.
41. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020; 41(2): 255–323.
42. Abdallah HY, Fareed A, Abdelmaogood AKK, Allam S, Abdelgawad M,

Deen LATE. Introducing Circulating Vasculature-Related Transcripts as Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Mol Diagn Ther.* 2022 Dec 20. doi: 10.1007/s40291-022-00622-1.

43. Ala-Korpela M, Zhao S, Järvelin MR, Mäkinen VP, Ohukainen P. Apt interpretation of comprehensive lipoprotein data in large-scale epidemiology: disclosure of fundamental structural and metabolic relationships. *Int J Epidemiol.* 2022; 51(3): 996-1011. doi: 10.1093/ije/dyab156.

44. Alexim GA, Rocha LF, Dobri GP, Rosa Júnior ADS, Reis RTB, Nogueira ACC, et al. Clinical and economic impact of coronary artery bypass graft and percutaneous coronary intervention in young individuals with acute coronary syndromes and multivessel disease: A real-world comparison in a middle-income country. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Nov 10;9:1000-260. doi: 10.3389/fcvm.2022.1000260.

45. Alphin, Shan H, Stefan P, Joep S, Stig Z, Ann-Dorthe ON. The MacNew Heart Disease Health-Related Quality of Life Questionnaire: A Scandinavian Validation Study. *Social Indicators Research.* 2014; 122.

46. Ambrose JA, Singh M. "Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes". *F1000Prime Reports.* 2015. 7: 08.

47. Arian M, Valinejadi A, Soleimani M. Quality of Life in Heart Patients Receiving Telerehabilitation: An Overview with Meta-Analyses. *Iran J Public Health.* 2022 Nov;51(11):2388-2403. doi: 10.18502/ijph.v51i11.11157.

48. Aronow W, Frishman W. Contemporary Drug Treatment of Hypertension: Focus on Recent Guidelines. *Drugs.* 2018; 78(5): 567-76.

49. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014:360-438.

50. Bailey RL, Mills JL, Yetley EA, Gahche JJ, Pfeiffer CM, Dwyer JT, et al. Unmetabolized serum folic acid and its relation to folic acid intake from diet and supplements in a nationally representative sample of adults aged ≥60 years in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 383–9.

51. Bakillah A, Obeid KK, Al Subaiee M, Soliman AF, Al Arab M, Bashir SF, et al. Association of Advanced Lipoprotein Subpopulation Profiles with Insulin Resistance and Inflammation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2023 Jan 6; 12(2): 487. doi: 10.3390/jcm12020487.
52. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2143–52.
53. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018. 378: 1509–20.
54. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019. 74(6): 1232-65. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
55. Bastani A, Rajabi S, Daliran A, Saadat H, Karimi-Busheri F. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomed. Rep*. 2018; 9(4): 327-32.
56. Béchir M, Enseleit F, Chenevard R, Muntwyler J, Lüscher TF, Noll G. Folic Acid improves baroreceptor sensitivity in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005. 45(1): 44-8.
57. Bellet RN, Francis R, Jacob JS, Healy KM, Bartlett HJ, Adams HJ. Repeated six-minute walk tests for outcome measurement and exercise prescription in outpatient cardiac rehabilitation: a longitudinal study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012; 92(9): 1388-94.
58. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, 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. 7; 135(10): e146-e603.
59. Bleie Ø, Strand E, Ueland PM, Vollset SE, Refsum H, Igland J, et al. Coronary blood flow in patients with stable coronary artery disease treated long term with folic acid and vitamin B12. *Coron Artery Dis*. 2011; 22(4): 270-8.

60. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1503-16.
61. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, Villa P, Dozio D, Brambilla G, et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension.* 2014; 64: 1205–11.
62. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 168–75.
63. Bongartz LG, Soni S, Cramer MJ, Steendijk P, Gaillard CA, Verhaar MC, et al. Neuronal nitric oxide synthase-dependent amelioration of diastolic dysfunction in rats with chronic renocardiac syndrome. *Cardiorenal Med.* 2015; 5(1): 69-78.
64. Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ.* 2010; 182: 1295-300.
65. Boutari C, Rizos CV, Doumas M, Liamis G, Skoumas I, Rallidis L, et al. Prevalence of Diabetes and Its Association with Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Patients with Familial Hypercholesterolemia: An Analysis from the Hellenic Familial Hypercholesterolemia Registry (HELLAS-FH). *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 16(1): 44. doi: 10.3390/ph16010044.
66. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 338–41
67. Byrd JB, Zeng C, Tavel HM. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension. *Am. Heart J.* 2011; 162(2): 340–6.
68. Casey DP, Curry TB, Joyner MJ. Acute  $\beta$ -adrenergic blockade increases aortic wave reflection in young men and women: differing mechanisms between sexes. *Hypertension.* 2012; 59 (1): 145–50.
69. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37:2999-3058.
70. Zhang Z, Mahoney EM, Stables RH, Booth J, Nugara F, Spertus JA. Disease-specific health status after stent-assisted percutaneous coronary intervention

and coronary artery bypass surgery: one-year results from the Stent or Surgery trial. *Circulation*. 2003; 108(14): 1694-700.

71. Chan PS, Jones PG, Arnold SA, Spertus JA. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014; 7(5): 640-7.

72. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:2379–93.

73. Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev*. 2011; 91(1): 327-87.

74. Chockalingam A, Fodor JG. Treatment of raised blood pressure in the population. The Canadian experience. *Am. J. Hypertens*. 2010; 11: 747-9.

75. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310(9): 959-68.

76. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 905-14.

77. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2407–15.

78. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS. Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin. Chem*. 2012; 58(12): 1673–81.

79. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2003; 108: 1263-77.

80. Collet C, Collison D, Mizukami T, McCartney P, Sonck J, Ford T, et al. Differential Improvement in Angina and Health-Related Quality of Life After PCI in Focal and Diffuse Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(24): 2506-18. doi: 10.1016/j.jcin.2022.09.048.
81. Cordeiro ALL, da Silva Miranda A, de Almeida HM, Santos P. Quality of Life in Patients With Heart Failure Assisted By Telerehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Telerehabil.* 2022; 14(1): e6456. doi: 10.5195/ijt.2022.6456.
82. Corrao G, Nicotra F, Parodi A. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension.* 2011; 58: 566-72.
83. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCORDER study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 248-55.
84. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, et al. Prevalence and correlates of multiple organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit.* 2008;13: 7–13
85. Dallongeville J, De Bacquer D, Heidrich J, De Backer G, Prugger C, Kotseva K, et al. EUROASPIRE Study Group. Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. *Heart.* 2010; 96(21): 1744-9.
86. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J.* 2003; 24: 532-40.
87. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ.* 2006; 332: 262-7.
88. Denys A. Volynskyi. Influence of Meldonium on the Quality of Life of



Patients with Coronary Artery Disease and Concomitant Arterial Hypertension During the Recovery Treatment Period After Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Balneol.* 2021; 4(166): 289-94. DOI:10.36740/ABAL202104107.

89. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL; Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension.* 2012; 59(1): 14-21.

90. Ebbing M, Bleie Ø, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteinelowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 300: 795–804.

91. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. "Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease". *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; (1): CD001561.

92. Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, et al. ADVISE II Study Group. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8: 824-33.

93. Etman W, Loutfi M, Ahmed K, Eltahan S, Rayan A. Outcome of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Patients With Intermediate SYNTAX II Score. *Curr Probl Cardiol.* 2023; 48(2): 101-12. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101512.

94. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387(10022): 957-67.

95. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2008; 51: 55–61

96. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010; 56: 56–61.
97. Fan X, Wang X, She J, Niu X, Luo Y, Xi W, et al. Higher serum triglyceride can predict recurrent coronary revascularization events in patients undergoing percutaneous coronary intervention with baseline LDL-C <55 mg/dL. *J Investig Med*. 2023; 71(1): 47-52. doi: 10.1136/jim-2022-002401.
98. Radaideh Q, Shamma NW, Daher GE, Rachwan RJ. Medical and Revascularization Management of Stable Ischemic Heart Disease: An Overview. *Int J Angiol*. 2021; 30(1): 83-90.
99. Farcaş AD, Anton FP, Goidescu CM. Serum soluble ST2 and diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Disease Markers*. 2017; 2714095: 1–8.
100. Flammer AJ, Lüscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140: w13122.
101. Fogari R, Preti P, Zoppi A, Corradi L, Pasotti C, Rinaldi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide combination versus nifedipine GITS on ambulatory blood pressure and sympathetic activation. *Am J Hypertens*. 2005; 18(5): 577-83.
102. Fox K, Garcia MA, Ardissino D. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2006; 27: 1341–81.
103. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369: 1892–903
104. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012; 344: e3485.
105. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Aversa M, et al. "Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights,

role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society". *European Heart Journal*. 2021. 42(47): 4791–806.

106. Gureev AP, Sadovnikova IS, Shaforostova EA, Starkov AA, Popov VN. Mildronate protects heart mtDNA from oxidative stress toxicity induced by exhaustive physical exercise. *Arch Biochem Biophys*. 2021; 705:108892.

107. Ho E, Galougahi KK, Liu CC, Bhindi R, Fiqtree GA. Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol*. 2013; 1(1): 483-91.

108. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011; 342: d3621.

109. Huang QF, Sheng CS, Li Y, Dou Y, Zheng MS, Zhu ZM, et al. Amlodipine Morning Blood Pressure Surge Study (ARMORS) Investigators. A randomized controlled trial on the blood pressure-lowering effect of amlodipine and nifedipine-GITS in sustained hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(5): 648-57.

110. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017; 35: 677–88

111. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med*. 2001; 345(7): 479-86.

112. Imamura T, Hori M, Narang N, Ueno H, Kinugawa K. Prognostic Implication of Small Dense LDL-Cholesterol Levels following Acute Coronary Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(1): 158. doi: 10.3390/medicina59010158.

113. Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vasc. Pharm*. 2018; 100: 1-19.

114. Investigators ABC-H, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014; 32: 2332–40.
115. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:1253-61.
116. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012; 33(6): 734-44.
117. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363 (9426): 2022–31.
118. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2012; 109: 685–92.
119. Kaul S, Zadeh AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 914–23.
120. Kawashima S. The two faces of endothelial nitric oxide synthase in the pathophysiology of atherosclerosis. *Endothelium*. 2004; 11(2): 99-107.
121. Wadie B, Shaheen S, Nashat E. Quality of life assessment after coronary artery revascularization using coronary revascularization outcome questionnaire in ischemic egyptian patients. *Med. J. Cairo Univ*. 2013; 81(1): 1–5.
122. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290(7): 898-904.

123. Kishi T, Hirooka Y, Konno S. Angiotensin II receptor blockers improve endothelial dysfunction associated with sympathetic hyperactivity in metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2012; 30(8): 1646-55.
124. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020; 41(3): 407–77.
125. Kompella P, Vasquez KM. Obesity and cancer: A mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability. *Mol. Carcinog*. 2019; 58(9): 1531-50.
126. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension*. 2011; 58(5): 804-10.
127. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IA, Schellings MW, Leiner T, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1269-75.
128. Law MR. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338: b1665
129. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R and Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002; 360: 1903-13.
130. Li M, Duan L, Cai Y, Hao B, Chen J, Li H, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) for cardiovascular events in coronary artery disease patients with and without diabetes mellitus. *Cardiov Diabetol*. 2021; 20: 49. doi: 10.1186/s12933-021-01244-3
131. Liu C, Zu C, Meng Q, Li R, Zhang Y, He P, et al. Inflection Points in

Blood Pressure Trajectories Preceding Hypertension Onset in Different Age Groups. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12(2): e028472. doi: 10.1161/JAHA.122.028472.

132. Liu R, Liu L, Wei C, Li D. IL-33/ST2 immunobiology in coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 990-1007. doi: 10.3389/fcvm.2022.990007.

133. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1567–77.

134. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension.* 2005; 45: 493–8.

135. Madsen DM, Diederichsen ACP, Hosbond SE, Gerke O, Mickley H. Diagnostic and prognostic value of a careful symptom evaluation and high sensitive troponin in patients with suspected stable angina pectoris without prior cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2017; 258: 131-7.

136. Manfredi R, Verdoia M, Compagnucci P, Barbarossa A, Stronati G, Casella M, et al. Angina in 2022: Current Perspectives. *J Clin Med.* 2022; 11(23): 68-91. doi: 10.3390/jcm11236891.

137. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372 (9638): 547–53.

138. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care.* 2014; 37 (6): 1721–8

139. Marino L, Concistrè A, Suppa M, Galardo G, Rosa A, Bertazzoni G, et al. Prognostic Role of sST2 in Acute Heart Failure and COVID-19 Infection-A Narrative Review on Pathophysiology and Clinical Prospective. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(15): 823-0. doi: 10.3390/ijms23158230.

140. Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, Bittl JA, Cohen MG, Safirstein J, et al. Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Genomic and Precision Medicine. An update on radial artery access and best practices for transradial coronary angiography and intervention in acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018; 11: e000035.
141. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.* 2014; 25(8): 713-24.
142. Mebazaa A, Yilmaz MB. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine European. *Journal Heart Failure.* 2015; 17(6): 544-58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/18790844>
143. Mehta PK, Wei J, Wenger NK . "Ischemic heart disease in women: a focus on risk factors". *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2015; 25(2): 140–51.
144. Mancini G, Hartigan P, Shaw L. Predicting Outcome in the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). *J Am Coll Cardiol Intv.* 2014; 7(2): 195–201.
145. Miyata M, Ikeda Y, Nakamura S, Sasaki T, Abe S, Minagoe S, et al. Kagoshima Collaborate Trial in Metabolic Syndrome (KACT-MetS) Investigators. Effects of valsartan on fibrinolysis in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Circ J.* 2012; 76(4): 843-51.
146. Moat SJ, Lang D, McDowell IF, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem.* 2004; 15: 64–79.
147. Moldovan L, Moldovan NI. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology.* 2004; 122(4): 395-412.
148. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14(3): 241–7.

149. Moser M, Brown CM, Rose CH. Hypertension in pregnancy: is it time for a new approach to treatment? *J Hypertens*. 2012; 30: 1092-100.
150. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones DW, Taler SJ, Wright JT Jr, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*. 2018; 137(2): 109-18.
151. Münzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2010; 31: 2741–8.
152. Munzel T, Sinning C, Post F. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann. Med*. 2008; 40: 180-96.
153. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17: 1321-60.
154. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017; 389(10064): 37-55.
155. Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF, et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011; 27: 777-85.
156. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension*. 2016; 67: 63–9
157. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens*. 2013; 31: 455–67.
158. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Hypertension in chronic



kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles. *Hypertension*. 2016; 67: 1102–10.

159. Pargaonkar VS, Tremmel JA, Schnittger I, Khandelwal A. Effect of ranolazine on symptom and quality of life in patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease: A case control study. *Int J Cardiol*. 2020; 309: 8-13.

160. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J. Korean Med. Sci*. 2015; 30: 1213–25.

161. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting–enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N. Engl. J. Med*. 2004; 2004(351): 2058–68.

162. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM. A calcium antagonist vs a non–calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(21): 2805–16.

163. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-81.

164. Piper SE, Sherwood RA, Amin-Youssef GF. Serial soluble ST2 for the monitoring of pharmacologically opti-mised chronic stable heart failure. *Int. J. Cardiol*. 2015; 178: 284–91.

165. Piper MA, Evans CV, Burda BU, Margolis KL, O’Connor E, Whitlock EP. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 192–204.

166. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med.* 2012; 30: 1042-47.
167. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F. The renin-angiotensin system: a target and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis and hypertension of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012; 302(6): 1219-30
168. Råmunddal T, Holck EN, Karim S, Eftekhari A, Escaned J, Ioanes D, et al. International randomized trial on the effect of revascularization or optimal medical therapy of chronic total coronary occlusions with myocardial ischemia - ISCHEMIA-CTO trial - rationale and design. *Am Heart J.* 2022; 257: 41-50. doi: 10.1016/j.ahj.2022.11.016.
169. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet.* 2014; 383: 1899–1911.
170. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J.* 2018; 40: 1426-35.
171. Reriani MK, Flammer AJ, Jama A, Lerman LO, Lerman A. Novel functional risk factors for the prediction of cardiovascular events in vulnerable patients following acute coronary syndrome. *Circ J.* 2012; 76: 778–83
172. Riccio DA, Schoenfisch MH. Nitric oxide release: part I. Macromolecular scaffolds. *Chem. Soc. Rev.* 2012; 41: 3731-44
173. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP. Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2007; 115: 2761–88.
174. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart

Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(6): 1372–1407.

175. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 2279–89.

176. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(13): e009174.

177. Safyannikov N, Bureneva O, and Landau I. The analyzer of malonic dialdehyde level in blood based on the method of derivative spectrophotometry. *AIP Conference Proceedings*. 2019; 2140: 20-62.

178. Saruta T, Ogihara T, Saito I. Comparison of olmesartan combined with a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients (COLM Study): safety and tolerability. *Hypertens*. 2015; 39(3): 132–6

179. Savic D, Ball V, Holzner L, et al. Hyperpolarized magnetic resonance shows that the anti-ischemic drug meldonium leads to increased flux through pyruvate dehydrogenase in vivo resulting in improved post-ischemic function in the diabetic heart. *NMR Biomed*. 2021; e4471. doi:10.1002/nbm.4471.

180. Schnyder G, Roffi M, Pin R. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1593–600.

181. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005; 111: 1777–83.

182. Sekimoto T, Koba S, Mori H, Sakai R, Arai T, Yokota Y, et al Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Residual Risk for Rapid Progression of Non-Culprit Coronary Lesion in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28(11): 1161-74. doi: 10.5551/jat.60152.

183. Shahin Y, Gofus J, Harrer J, Šorm Z, Voborník M, Čermáková E, et al.

Impact of smoking on the outcomes of minimally invasive direct coronary artery bypass. *J Cardiothorac Surg.* 2023; 18(1): 43. doi: 10.1186/s13019-023-02104-9.

184. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1561-75.

185. Silva BR, Pernomian L, Bendhack LM. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Front Physiol.* 2012; 3: 441.

186. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI Scientific Documents Committee. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 1191-1204.

187. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens.* 2018; 36: 472–8.

188. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens.* 2016; 34: 1665–77.

189. Strijdom H, Chamane N, Lochner A. Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. *Cardiovasc. J. Afr.* 2009; 20: 303-10.

190. Tahir A, Martinez PJ, Ahmad F, Fisher-Hoch SP, McCormick J, Gay JL, et al. An evaluation of lipid profile and pro-inflammatory cytokines as determinants of cardiovascular disease in those with diabetes: a study on a Mexican American cohort. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 24-35. doi: 10.1038/s41598-021-81730-6.

191. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension . *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1462–536.

192. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, Spertus JA. Interpretation of the Seattle Angina Questionnaire as an Outcome Measure in Clinical Trials and Clinical Care: A Review. *JAMA Cardiol.* 2021; 6(5): 593–9.
193. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014; 32(12): 2285-95.
194. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J.* 2018; 39(7):508-79.
195. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens.* 2012; 30: 1065–74.
196. Torok J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension. *Physiol. Res.* 2008; 57: 813-25.
197. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012; 10: 4-18
198. Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens. Res.* 2011; 34: 5-14
199. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL, et al. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 792–9.
200. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022 Feb 22; 145(8): e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.
201. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges. *Anal. Biochem.* 2017; 524: 13-30.

202. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; 317(7160): 703–13.

203. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al. Investigators of the Registre Français de la FFR3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014; 129: 173-85.

204. Varian FL, Parker WAE, Fotheringham J, Storey RF. Treatment inequity in antiplatelet therapy for ischaemic heart disease in patients with advanced chronic kidney disease: releasing the evidence vacuum. *Platelets*. 2023; 34(1): 2154-330. doi: 10.1080/09537104.2022.2154330.

205. Vekic J, Zeljkovic A, Cicero AFG, Janez A, Stoian AP, Sonmez A. Atherosclerosis Development and Progression: The Role of Atherogenic Small, Dense LDL. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(2): 299. doi: 10.3390/medicina58020299.

206. Vilskersts R, Kigitovica D, Korzh S, Videja M, Vilks K, Cirule H, et al. Protective Effects of Meldonium in Experimental Models of Cardiovascular Complications with a Potential Application in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1): 45. doi: 10.3390/ijms23010045.

207. Vilskersts R, Kigitovica D, Korzh S, Videja M, Vilks K, Cirule H, Skride A, Makrecka-Kuka M, Liepinsh E, Dambrova M. Protective Effects of Meldonium in Experimental Models of Cardiovascular Complications with a Potential Application in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (1): 45.

208. Volynskyi D, Vakaliuk I. Use of meldonium in the treatment of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension. *EUREKA: Health Sciences*. 2019; 6: 9-14. URL: <http://eu-jr.eu> DOI: 10.21303/2504-5679.2019.001018.

209. Wang D, Liu F, Yang W, Sun Y, Wang X, Sui X, et al. Meldonium Ameliorates Hypoxia-Induced Lung Injury and Oxidative Stress by Regulating Platelet-Type Phosphofructokinase-Mediated Glycolysis. *Front Pharmacol*. 2022; 13:

863451. doi: 10.3389/fphar.2022.863451.

210. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. (GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. 388 (10053): 1459–544.

211. Wang TJ, Wollert KS, Larson MG. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012; 126: 1596–604.

212. Ware, John MA, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: a User's Manual. 1993. 8. 23-8.

213. Wei P, Liu L, Wang X, Zong B, Liu X, Zhang M, et al. Expression of soluble ST2 in patients with essential hypertension and its relationship with left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail*. 2022. 5: 17-29. doi: 10.1002/ehf2.14147.

214. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(7): 677–87.

215. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/PCNA. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71 (6): e13–e115.

216. Willems FF, Aengevaeren WRM, Boers GHJ, Blom HJ, Verheugt FWA. Coronary endothelial function in hyperhomocysteinemia: improvement after treatment with folic acid and cobalamin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 766–72.

217. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension

of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; 39(33): 3021–104.

218. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 11: CD002003.

219. Wong WT, Wong SL, Tian XY, Huang Y. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 55(4): 300-7.

220. Xanthakis V, Larson MG, Wollert KC. Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: implications for screening. *J. Am. Heart Assoc*. 2013; 2(6): e000399.

221. Xie X, Atkins E, Lv J. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10017): 435–43.

222. Yang T, Jiang Y, Hao Y, Zhou S, Xu X, Qu B, et al. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens Res*. 2017; 40(1): 79-86.

223. Ząbczyk M, Ariëns RAS, Undas A. Fibrin clot properties in cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical practice. *Cardiovasc Res*. 2023; 2: cvad017. doi: 10.1093/cvr/cvad017.

224. Zhang J, Chen Z, Ma M, He Y. Soluble ST2 in coronary artery disease: Clinical biomarkers and treatment guidance. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 924461. doi: 10.3389/fcvm.2022.924461.

225. Zhang Q, Hu M, Ma S. Association of Soluble Suppression of Tumorigenicity with No-Reflow Phenomenon and Long-Term Prognosis in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28(12): 1289-97. doi: 10.5551/jat.59832.

226. Zhao H, Li M, Wang L. Angiotensin II induces TSLP via an AT1 receptor, promoting Th17 differentiation. *Cell Physiol Biochem*. 2012; 30(6): 1383-97.



## Додаток А

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Volynskyi D, Vakaliuk I. Use of meldonium in the treatment of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension. *EUREKA: Health Sciences*. 2019; 6: 9-14. URL: <http://eu-jr.eu> DOI: 10.21303/2504-5679.2019.001018. (Дисертант провів підбір пацієнтів, провів із пацієнтами проби з дозованим фізичним навантаженням, провів статистичні обрахунки, підготував роботу до друку. Співавтор професор Вакалюк І. П. надав консультативну допомогу та здійснив редакційні правки).
2. Denys A. Volynskyi. Influence of Meldonium on the Quality of Life of Patients with Coronary Artery Disease and Concomitant Arterial Hypertension During the Recovery Treatment Period After Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Balneol*. 2021; LXIII (4(166)):289-94. DOI:10.36740/ABAL202104107.
3. Волинський Д. Перспективи застосування мельдонію та фолієвої кислоти для покращення стану пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. *Art Of Medicine Scientific and practical journal [інтернет]*. 2021; 5(4(20)):13-9. Available from: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/714>. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.13>.
4. Волинський Д. Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії. *Lviv Clinical Bulletin*. 2021; 3(35) - 4(36): 50-7. <https://doi.org/10.25040/lkv2021.03-04.050>.
5. Волинський ДА, Вакалюк ІП. Комбінований вплив мельдонію та фолієвої кислоти на якість життя пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця й супутньою артеріальною гіпертензією. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022; 3(4):5-12. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.5.

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Волинський ДА, Вакалюк ІП, Деніна РВ. Особливості відновного періоду хворих з інфарктом міокарда та супутньою артеріальною гіпертензією. Матеріали науково-практичної конференції: «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку». (м. Харків, 11-12 квітня 2019 року). *(Дисертант провів підбір пацієнтів, провів із пацієнтами проби з дозованим фізичним навантаженням, провів статистичні обрахунки, підготував роботу до друку. Співавтор професор Вакалюк І. П. надав консультативну допомогу та здійснив редакційні правки. Співавтор Деніна Р.В. надала допомогу щодо дизайну публікації та її структури).*

2. Волинський ДА. Особливості динаміки показників ліпідного спектру крові та даних ехокардіографії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією на фоні лікування мельдонієм. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» (в онлайн режимі) (м. Київ, 26 березня 2021 року).

3. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення якості життя пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021 р.), том 28, додаток 1. С. 5-6.

4. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення ефективності антиангінальної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, заснована на доказах», 13-14 травня 2021р. с.7-8.

5. Волинський ДА. Зв'язок між змінами концентрації малонового діальдегіду та показниками ліпідного спектру крові у пацієнтів з стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 року, с.70). DOI:10.5281/zenodo.6814338.

## Додаток А1

### Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення та результати дисертаційної роботи представлені на:

- Науковій практичній конференції «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» (Харків, 11-12 квітня 2019 р., форма участі – *публікація тез*).
- Науковій практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 3.0» в онлайн режимі (Київ, 26 березня 2021 р., форма участі – *публікація тез*).
- XXII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021 р., форма участі – *стендова доповідь, публікація тез*).
- Науковій практичній конференції з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, заснована на доказах» (Івано-Франківськ, 13-14 травня 2021 р., форма участі – доповідь і публікація тез).
- Науковій практичній конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 4.0» (м. Київ, 30 травня 2022 р., форма участі – *публікація тез*).

## Додаток Б1

ЗАТВЕРДЖУЮ

ДУ „Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України“

(назва лікувального закладу)

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

«26» квітня

2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Закономірності ведення та лікування хворих із ішемічною хворобою серця зі стабільною стенокардією навантаження та супутньою артеріальною гіпертензією після перенесеного перкутанного коронарного втручання»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ  
вул. Галицька 2, 76000.  
(заклад-розробник)
3. Джерело впровадження: Волинський Д. А. Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії. Lviv Clinical Bulletin. 2021, 3(35) - 4(36): 50-57  
<https://doi.org/10.25040/lkv2021.03-04.050>.
4. Де і коли впроваджено відділення ішемічної хвороби серця ДУ „Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України“
5. Впроваджено згідно плану впровадження закладу розробника ІФНМУ
6. Термін впровадження з 24.01.22 по 22.04. 2022 року.
7. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка 18 (вісімнадцять)
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними в джерелі інформації
9.

Показники	За даними розробника	Установа, яка проводила впровадження
Зниження рівня загального холестерину	на 15 %	14 %
Зниження рівня ЛПНГ	на 15 %	18 %
Зменшення кількості ангінозних приступів на день	на 50%	54 %
10. Зауваження, пропозиції не вносяться

Відповідальний за впровадження:

Михайло Оврах Т.Т.

## Додаток Б2

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. «Клініко-патогенетичні закономірності відновного періоду після перкутанного коронарного втручання у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією»  
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ  
вул. Галицька 2, 76000.  
 (заклад-розробник)
3. Джерело впровадження: Denys A. Volynskyi. Influence of Meldonium on the Quality of Life of Patients with Coronary Artery Disease and Concomitant Arterial Hypertension During the Recovery Treatment Period After Percutaneous Coronary Intervention. Acta Balneol. TOM LXIII, Nr 4(166):2021:289-294. DOI:10.36740/ABAL202104107.
4. Де і коли впроваджено відділеня хронічної ішемічної хвороби серця ІУНП, Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр ІРФОР<sup>4</sup>
5. Впроваджено згідно плану впровадження закладу розробка ІРФОРМЧ
6. Термін впровадження з 10.01 по 15.03 2022 року.
7. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка 15 (п'ятнадцять)
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними в джерелі інформації \_\_\_\_\_
9.
 

Показники	За даними розробника	Установа, яка проводила впровадження
Зростання якості життя за SF-36	на 25 %	на 31 %
Зростання якості життя за SAQ	на 20 %	на 18 %
10. Зауваження, пропозиції не вносились

Відповідальний

за

впровадження:

Керницький С.В.[Підпис]



## Додаток БЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

КНП „ОКА

(назва лікувального закладу)

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 19 » лютого 2022 р.

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ  
ОБЛАСНОЇ РАДИ

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Клініко-патогенетичні закономірності відновного періоду після перкутанного коронарного втручання у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією»  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ  
вул. Галицька 2, 76000.  
(заклад-розробник)
3. Джерело впровадження: Denys A. Volynskyi. Influence of Meldonium on the Quality of Life of Patients with Coronary Artery Disease and Concomitant Arterial Hypertension During the Recovery Treatment Period After Percutaneous Coronary Intervention. Acta Balneol. TOM LXIII, Nr 4(166):2021:289-294. DOI:10.36740/ABAL202104107.
4. Де і коли впроваджено відслення ревматології КНП  
„ Обласна клінічна лікарня ІФОР "
5. Впроваджено розробка згідно плану впровадження закладу ІФНМУ
6. Термін впровадження з 26.01 по 20.04 2022 року.
7. Загальна кількість хворих, яким застосована запропонована розробка 9 (дев'ять)
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями викладеними в джерелі інформації
9.

Показники	За даними розробника	Установа, яка провела впровадження
Зростання якості життя за SF-36	на 25 %	на 20 %
Зростання якості життя за SAQ	на 20 %	на 21 %
10. Зауваження, пропозиції не вносяться

Відповідальний

за

впровадження:

Заврува ВалентинаГурович ОМ

## Додаток Б4



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перша проректорка ІФНМУ  
Ганна ЄРСТЕНІУК

«08» вересня 2020

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Закономірності ведення та лікування хворих із ішемічною хворобою серця зі стабільною стенокардією навантаження та супутньою артеріальною гіпертензією із застосуванням мельдонію після перенесеного перкутанного коронарного втручання».
2. **Заклад-розробник, Автор:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства, асистент Волинський Денис Андрійович.
3. **Джерело інформації:** Volynskyi D, Vakaliuk I. Use of meldonium in the treatment of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension. EUREKA: Health Sciences. 2019 Nov 30; 6: 9-14. URL: <http://eu-jr.eu> DOI: 10.21303/2504-5679.2019.001018.

Перспективи застосування мельдонію та фолієвої кислоти для покращення стану пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Д.А. Волинський. "Art of Medicine" - 4(20) жовтень-грудень, 2021. С. 13-19.

4. **Назва установи, де відбулось впровадження:** Кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства. Івано-Франківський національний медичний університет. вул. Гетьмана Мазепа, 114, м. Івано-Франківськ, 76018.
5. **Форма впровадження:** навчально-педагогічний процес.
6. **Впроваджено в навчальний процес при викладанні:** дисципліни «Внутрішня медицина М5 Змістовий модуль/ Кардіологія» для студентів 6-ого курсу,

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., проф., завідувач кафедри  
внутрішньої медицини №2 та  
медсестринства

Нестор СЕРЕДІУК