

УДК 616.12-009.72-085.22

Соломенчук Т. М., д-р мед. наук, професор

Слаба Н. А., канд. мед. наук, доцент

Чнгрян Г. В., канд. мед. наук, асистент

Процько В. В., аспірант

Бедзай А. О., аспірант

Кафедра сімейної медицини факультету післядипломної освіти,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Оптимізація лікування хворих на прогресуючу стенокардію: можливості метаболічної терапії

РЕЗЮМЕ

Мета. Вивчити ефективність і переносимість метаболічної фармакотерапії в комплексі стандартного лікування пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС) на основі аналізу динаміки її клінічного перебігу, показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Матеріали та методи. У дослідження включено 65 пацієнтів із НС у віці 43–76 років (середній вік – $59,6 \pm 1,2$ років): 43 (66,2 %) чоловіки та 22 (33,8 %) жінки, яких було рандомізовано для консервативного лікування. На початку дослідження (у першу добу госпіталізації) та через два тижні всім пацієнтам проводили ДМАТ, визначали рівні у плазмі крові ендотеліну (ЕТ-1) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS), малонового диальдегіду (МДА) та церулоплазміну (ЦП). Пацієнти I групи (n = 33) на тлі стандартної фармакотерапії НС отримували фіксовану комбінацію γ -бутиробетаїну (γ -ББ) дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор, «Олайнфарм», Латвія) по 2 капсули двічі на добу, хворі II групи (n = 32) – мельдонію дигідрат (Мілдронат, «Гріндекс», Латвія) по 500 мг двічі на добу.

Результати. У пацієнтів із НС у період її маніфестації виявляють виражену системну ендотеліальну дисфункцію та високу активність процесів вільнорадикального окислення (зниження активності eNOS і підвищення рівнів ЕТ-1, МДА та ЦП), наслідком чого є встановлені під час ДМАТ ознаки підвищеної реактивності судин і системної дезадаптації механізмів регуляції артеріального тиску (АТ) (підвищення варіабельності АТ, збільшення величини ранкового наростання (ВН) АТ, недостатнє нічне зниження АТ і майже вдвічі вищі рівні показника «навантаження тиском» – індексу часу (ІЧ) у нічний час). Двотижневе лікування пацієнтів із НС фіксованою комбінацією мельдонію з γ -ББ (I група) порівняно з монотерапією мельдонієм (II група) істотно пришвидшує процеси відновлення функції ендотелію та зниження активності ПОЛ, про що свідчить більш інтенсивна (приблизно в 2–4 рази) позитивна динаміка середніх рівнів ЕТ-1 (на 22,54 % у I групі ($15,93 \pm 0,89 - 12,34 \pm 0,70$ пг/мл, $p < 0,05$) проти 11,02 % у II групі ($14,25 \pm 1,28 - 12,68 \pm 0,77$ пг/мл, $p > 0,05$)); eNOS (на 19,12 % у I групі ($189,12 \pm 11,69 - 233,82 \pm 14,05$ пг/мл, $p < 0,05$) проти 4,47 % у II групі ($201,53 \pm 12,26 - 210,96 \pm 9,23$ пг/мл, $p > 0,05$)), МДА і ЦП відповідно на 11,67 % ($p < 0,05$) і 6,23 % ($p < 0,05$) у I групі проти 8,2 % ($p < 0,05$) і 0,74 % ($p > 0,05$) у II групі. Коли не було вираженого впливу на середні рівні показників центральної гемодинаміки – систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і частоти серцевих скорочень, прийом фіксованої комбінації мельдонію з γ -ББ призводив до більш суттєвої порівняно з монотерапією мельдонієм оптимізації середніх значень показників «навантаження тиском» під час ДМАТ (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ВН САТ, ВН ДАТ, варіабельності САТ і ДАТ, добового індексу) та швидшого клінічного антишемічного ефекту, про що свідчить у 2,5 рази менша частота рецидивів ангінозних приступів, зниження ризику виникнення порушень ритму серця та скорочення термінів госпіталізації з приводу НС майже на 2 дні.

Висновки. Прийом пацієнтами із НС на тлі стандартної фармакотерапії фіксованої комбінації мельдонію з γ -ББ істотно пришвидшує в них процеси відновлення функції ендотелію та зниження активності ПОЛ, сприяючи зменшенню периферичного опору, збалансуванню судинного тонуусу, стабілізації системного та регіонарного кровообігу, що виявляється швидшою позитивною динамікою середніх значень показників «навантаження тиском» під час ДМАТ, істотним покращенням клінічного перебігу НС і скороченням термінів госпіталізації.

Ключові слова: нестабільна стенокардія, мельдоніум, γ -бутиробетаїн, добове моніторування артеріального тиску.

Одним із найактуальніших завдань сучасної кардіології залишається проблема поліпшення ефективності лікування пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) через їх значну поширеність і несприятливу прогностичну значущість. Особливу увагу фахівці приділяють оптимізації ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), зокрема з нестабільною стенокардією (НС), з метою запобігання розвитку важких кардіоваскулярних ускладнень, включно з високим ризиком смерті.

Точних вітчизняних статистичних даних щодо поширеності НС немає. Однак, за даними американського Національного статистичного комітету, у США щорічно госпіталізують понад 1 млн хворих на НС. У європейських країнах (Франція, Німеччина, Італія, Іспанія) таких пацієнтів налічується близько 750 тисяч осіб. Інфаркт міокарда (ІМ) і раптова смерть за НС розвиваються приблизно в 10–15 % випадків, що майже втричі частіше, ніж за стабільної стенокардії. Госпітальна летальність сягає 3–4 %, трансформація в ІМ на госпітальному етапі – 6–8 %. Нефатальний ІМ виникає в 12–14 % хворих, а смертність упродовж року реєструють у 9–12 % хворих. Через 5 років у хворих із нестабільним перебігом ІХС маніфестує в ІМ 22–39 % випадків, у тому числі у фатальний – у 58 % із них [2].

У дестабілізації ІХС і розвитку НС бере участь багато механізмів, серед яких ключову патогенетичну роль відіграє дисфункція ендотелію. Її наслідком є зниження продукції вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних і протизапальних чинників (насамперед оксиду азоту (NO), простагліцинів, тканинного активатору плазміногену, ендотелій-гіперполяризуючого фактору тощо) – з одного боку, підвищення синтезу вазоспастичних, прозапальних і протромботичних чинників (ендотеліну (ET-1), супероксид-аніону, тромбоксану A₂, інгібітора тканинного активатору плазміногену) – з іншого, що сприяє втраті ендотелієм своїх захисних властивостей, активізації атеросклеротичних і запальних процесів, розвитку стійкого вазоспазму, дестабілізації атеросклеротичних бляшок та їх розриву, тромбоутворенню з наступним ураженням тканин міокарда [2].

У процесі клінічного спостереження та лікування пацієнтів із НС у госпітальних умовах важливою є оцінка ризику важких ускладнень і вибір відповідної терапії з метою його максимального зниження. Згідно з даними дослідження PURSUIT [19], отриманими в результаті проведення регресійного багатого факторного аналізу, створено модель ризиків, в яку разом із віком, маркерами некрозу міокарда, депресією сегменту ST тощо включено такі гемодинамічні показники, як частота серцевих скорочень (ЧСС), рівень «офісного» артеріального тиску (АТ). Параметри добового моніторування АТ (ДМАТ) мають сильніший зв'язок із частотою розвитку ускладнень і фатальних подій, ніж «офісний» брахіальний АТ. Сильним предиктором коронарних подій та інсульту

ту є варіабельність систолічного АТ. Результати ДМАТ дозволяють також більш адекватно оцінювати ефективність призначеної фармакотерапії [23, 13, 14], у тому числі за НС, спрямованої на максимально можливе зниження ймовірності розвитку фатальних і нефатальних ускладнень шляхом використання низки терапевтичних заходів, що покращують стан системного та коронарного кровообігу. Доведено, що в пацієнтів із м'якою артеріальною гіпертензією (АГ) і високою варіабельністю АТ (ВАТ) частота розвитку ІМ та інсульту достовірно вища, ніж у хворих зі стабільно вищим середнім рівнем АТ, але меншою його варіабельністю [31, 20, 30]. У доступній фаховій літературі трапляються поодинокі публікації, присвячені вивченню динаміки основних показників ДМАТ у пацієнтів із НС залежно від її перебігу, наявності супутніх коморбідних станів і призначеної фармакотерапії.

Під час лікування хворих із ГКС традиційно переважає гемодинамічна стратегія терапії, покликана якнайшвидше відновити порушене кровопостачання міокарда. Однак разом із вазоспастичними та прокоагуляційними процесами в коронарних артеріях на рівні кардіоміоцитів (КМЦ) виникають патологічні (часто незворотні) метаболічні зміни, кінцевим результатом яких є пошкодження та руйнування клітин міокарда [2]. Метаболічні розлади в КМЦ можуть поглиблюватися і після відновлення кровопостачання в ішемізованих ділянках міокарда внаслідок так званого «синдрому реперфузії». Нездатність клітин швидко використовувати інтенсивний потік кисню, утилізувати його в умовах спровокованого ішемією метаболічного дисбалансу в КМЦ призводить до інтенсивного накопичення активних прооксидантних сполук і вільних радикалів, активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), деструкції мембран і руйнування клітин. Тому комплекс терапії гострих ішемічних уражень міокарда повинен поєднувати дві терапевтичні стратегії: гемодинамічну та метаболічну. Остання покликана покращити енергетичне забезпечення клітин міокарда шляхом корекції та збалансування процесів утворення, використання та передавання енергії [1, 5], і може бути використана з метою посилення антиангінальної терапії за ГКС [2].

Одним із найбільш відомих метаболічних лікувальних засобів (ЛЗ) є мельдоній [1, 6], ефективність і безпеку якого було вивчено у хворих із різними клінічними формами ІХС: стабільною стенокардією (MILSS I) [21], інфарктом міокарда [10], після аортокоронарного шунтування [4] тощо. Фармакологічна дія мельдонію пов'язана з блокадою ферменту γ -бутиробетатінгідроксилази, який регулює синтез карнітину з ендогенного γ -бутиробетатіну (γ -ББ). У результаті в мітохондріях зменшується концентрація недоокислених жирних кислот, посилюється гліколіз і ефективніше використовується кисень, накопичується ендогенний γ -ББ. Подібно до ацетилхоліну, він впливає на відповідні рецептори в ендотелії, підвищує біосинтез NO та викликає вазодилатацію. Певним недоліком дії мельдонію є недостатня швидкість процесу накопичення ендогенного γ -ББ. У осіб із виразним атеросклеротичним процесом і тривалим анамнезом ІХС запаси ендогенного γ -ББ суттєво виснажені [5, 15].

Нині арсенал ЛЗ метаболічної дії поповнився цитопротекторним препаратом Капikor, що є фіксованою комбінацією мельдонію та γ -ББ. Додавання γ -ББ одночасно з пригніченням його перетворення в карнітин призводить до інтенсифікації процесу синтезу NO в ендотелії та прискореного розвитку низки NO-залежних ефектів: антиоксидантного, антиагрегантного, антикоагулянтного, вазодилатуючого тощо. Завдяки синергічності дії мельдонію та γ -ББ їх фіксована комбінація дозволяє швидко збалансувати процеси доставки та

використання кисню в тканинах міокарду, мозку та інших органів-мішеней, досягати швидкого та стійкого антиішемічного ефекту [5, 15] і виявляти виражені ангіопротективні властивості. Передбачається, що прямий і опосередкований вплив цього препарату на стан і функцію артерій (особливо дрібних) може сприяти позитивним змінам основних гемодинамічних параметрів ДМАТ і суттєво покращувати клінічний перебіг НС.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – вивчити ефективність і переносимість метаболічної фармакотерапії в комплексі стандартного лікування пацієнтів із нестабільною (прогресуючою) стенокардією на основі аналізу динаміки її клінічного перебігу, показників ДМАТ, циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та ПОЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 65 пацієнтів із нестабільною (прогресуючою) стенокардією у віці 43–76 років (середній вік – $59,6 \pm 1,2$ років): 43 (66,2 %) чоловіки та 22 (33,8 %) жінки, яких було рандомізовано для консервативного лікування. Супутню АГ мали 70,8 % хворих, ІМ у анамнезі – 36,9 %, надмірну вагу тіла або ожиріння – 63,1 %, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – 12,3 %. У дослідження не включали пацієнтів із важкою та злоякісною АГ, важкою серцевою недостатністю (III–IV функціональний клас за NYHA), вадами серця, декомпенованим ЦД, тяжкими захворюваннями печінки та органів кровотворення. На початку дослідження (у першу добу госпіталізації) та через два тижні всім пацієнтам проводили ДМАТ і визначали рівні циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та ПОЛ.

Добове моніторування АТ здійснювали за допомогою осцилометричного апарату ВАТ 41-1 (Україна) з плечовою манжеткою. Моніторування АТ тривало протягом 24 годин. Інтервал між вимірами АТ у денний час (06:00–21:59) складав 15 хвилин, а в нічний (22:00–05:59) – 30 хвилин. Аналізували такі показники ДМАТ: середньодобовий, середньоденний, середьнонічний систолічний АТ (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ); максимальні та мінімальні значення АТ за вказані проміжки часу; середньодобовий пульсовий АТ; ступінь нічного зниження АТ за добовим індексом (ДІ); індекс часу (ІЧ); варіабельність АТ (окремо для нічного та денного періодів). Добовий індекс у межах 10–20 % розцінювали як нормальний тип нічної зміни АТ (добовий профіль АТ типу «dipper»), менше 10 % – як недостатнє зниження АТ (типу «non-dipper»), більше 20 % – надмірне зниження нічного АТ (типу «over-dipper»), менше 0 – підвищення нічного АТ (типу «night-peaker») [3, 7, 12]. З урахуванням дискомфорту [23] для пацієнтів, пов'язаного з роботою апарату для ДМАТ (повторюване інтенсивне стискання манжетою плеча, шум і т. п.) перше дослідження добового профілю АТ здійснювали після проведення всіх необхідних діагностично-лікувальних заходів (згідно з протоколами надання допомоги за ГКС), знеболення та відносної стабілізації самопочуття хворого.

Стан функції ендотелію досліджували шляхом визначення рівнів у плазмі крові ET-1 і ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Уміст у крові ET-1 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою аналізатора Immunochem-2100 з використанням реактивів фірми Cloud-Clone Corp. (США), eNOS – з використанням реагентів компанії Wuhan Eiaab Science Co., Ltd (Китай). Активність ПОЛ встановлювали за рівнями малонowego диальдегіду (МДА), що визначали за методом Гаврилова В. В. і Коробейнікової Е. Н.,

і церулоплазміну (ЦП) – за методом Ревіна Н. у модифікації Бестужева С. В. і Колб В. Г.

Усі хворі отримували стандартну фармакотерапію НС, яка містила антикоагулянти, антиагреганти, інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, статини, блокатори β -адренорецепторів тощо. Залежно від призначеної додатково метаболічної терапії методом випадкової вибірки було сформовано дві групи хворих. Першу групу ($n = 33$) склали пацієнти яким до стандартної терапії додавали фіксовану комбінацію γ -ББ дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор, «Олайнфарм», Латвія) по 2 капсули двічі на добу; другу групу ($n = 32$) – пацієнти, які на тлі стандартного лікування отримували мельдонію дигідрат (Мілдронат, «Гріндекс», Латвія) по 500 мг двічі на добу.

Ефективність і безпеку терапії оцінювали як відсоток змін (Δ (%)) середніх рівнів перелічених вище показників між їх вихідними величинами та рівнями, визначеними через 2 тижні лікування. Переносимість запропонованої терапії визначали за частотою виникнення та характером побічних ефектів протягом усього періоду спостереження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм STATISTICA (версія 6.0). Достовірність відмінностей між групами за кількісними ознаками оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (у разі нормального розподілу) та критерію Вілкоксона – Манна – Уїтні (у разі розподілів, відмінних від нормального). Відмінності вважалися достовірними за рівня значимості $> 95\%$ ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На початку дослідження у двох групах обстежених хворих спостерігали підвищення окремих показників ДМАТ, які відображають пресорне навантаження на артеріальну стінку. Середньодобові та середньоденні рівні САТ/ДАТ у двох групах хворих не перевищували допустимих значень (таблиця 1), бо на момент проведення першого ДМАТ пацієнти вже отримували необхідну фармакотерапію НС, що містила гіпотензивні, знеболювальні, заспокійливі ЛЗ тощо. Середній пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) коливався в межах вищих за оптимальні значення: $48,08 \pm 2,06$ мм рт. ст. (уночі) – $50,07 \pm 1,78$ мм рт. ст. (вдень) у хворих I групи, відповідно $46,24 \pm 3,11$ мм рт. ст. – $48,11 \pm 1,74$ мм рт. ст. – у пацієнтів II групи. На сьогодні нормативів для ПАТ остаточно не встановлено, однак доведено, що чим вище цей показник, тим гірше прогноз у хворого [11]. Деякі автори вважають оптимальним рівень офісного ПАТ < 50 мм рт. ст., середньодобового ПАТ < 45 мм рт. ст. [3].

На початку дослідження у хворих обох груп реєструвались вищі за цільові значення ($< 120/70$ мм рт. ст.) середні рівні нічного САТ і особливо – нічного ДАТ (відповідно $121,38 \pm 2,98 / 73,31 \pm 2,78$ (I група) і $122,42 \pm 2,99 / 76,17 \pm 3,87$ мм рт. ст. (II група) ($p > 0,05$)), що свідчило про підвищення загального периферичного судинного опору, переважно в нічний час. Останнє підтверджується також і переважанням показника індексу часу (ІЧ) для ДАТ перед аналогічним показником для САТ (таблиця 2). Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями перевищення ІЧ понад 25% у лікованих хворих на АГ є показником поганого контролю АТ [3, 7, 12], що у випадку розвитку НС пояснюється симпатичною гіперактивністю на тлі вираженої системної ендотеліальної дисфункції та збільшення периферичного судинного опору. Підвищений рівень ДАТ та ІЧ САТ/ДАТ, особливо в нічний час, визнано одним із факторів ризику розвитку повторних епізодів НС або нефатального ІМ [9].

Таблиця 1

Динаміка середніх рівнів САТ, ДАТ, ПАТ і ЧСС у I і II групах пацієнтів із НС до початку лікування та через 2 тижні спостереження

Показники	I група (n = 33)			II група (n = 32)		
	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)
Середньодобові показники						
САТ, мм рт. ст.	124,49 ± 2,15	115,48 ± 1,79*	-7,1	125,69 ± 2,31	117,66 ± 3,28*	-6,3
ДАТ, мм рт. ст.	74,50 ± 1,58	69,19 ± 1,45*	-7,2	77,58 ± 2,13	70,47 ± 1,89*	-9,2
ПАТ, мм рт. ст.	49,99 ± 1,69	46,28 ± 1,70*	-7,4	48,11 ± 1,74	47,19 ± 2,55	-1,9
ЧСС, уд./хв.	73,91 ± 1,85	72,94 ± 2,03	-1,31	71,96 ± 2,41	70,08 ± 2,27	-2,61
Середньоденні показники						
САТ, мм рт. ст.	126,27 ± 2,28	118,34 ± 1,86*	-6,3	126,17 ± 2,57	118,13 ± 3,39*	-6,4
ДАТ, мм рт. ст.	76,19 ± 1,69	70,88 ± 1,66*	-6,9	78,58 ± 2,19	71,33 ± 1,96*	-9,2
ПАТ, мм рт. ст.	50,07 ± 1,78	47,45 ± 1,65	-5,2	47,58 ± 1,60	46,80 ± 2,56	-1,6
ЧСС, уд./хв.	75,89 ± 2,21	75,22 ± 2,18	-0,88	73,83 ± 2,51	72,47 ± 2,65	-1,84
Середньонічні показники						
САТ, мм рт. ст.	121,38 ± 2,98	110,59 ± 2,16*	-8,9	122,42 ± 2,99	115,03 ± 3,51*	-6,1
ДАТ, мм рт. ст.	73,31 ± 2,78	65,76 ± 2,01*	-10,3	76,17 ± 3,87	69,01 ± 2,44*	-9,4
ПАТ, мм рт. ст.	48,08 ± 2,06	44,82 ± 2,49*	-6,8	46,24 ± 3,11	46,03 ± 3,08	-0,5
ЧСС, уд./хв.	64,99 ± 1,80	64,67 ± 2,46	-0,49	63,85 ± 1,92	62,39 ± 2,36	-2,29

Примітка. *p < 0,05, достовірність різниці між початком і 2 тижнем лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників «навантаження тиском» у I і II групах пацієнтів із НС до початку лікування та через 2 тижні спостереження

Показники	I група (n = 33)			II група (n = 32)		
	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)
Середньодобові показники						
ІЧ САТ, %	27,97 ± 3,60	19,86 ± 4,75*	-28,9	30,63 ± 5,84	27,21 ± 4,35	-11,2
ІЧ ДАТ, %	28,31 ± 5,99	16,32 ± 5,67**	-42,4	33,01 ± 5,38	27,06 ± 6,47*	-18,0
Вар. САТ, мм рт. ст.	20,02 ± 6,69	14,61 ± 7,53*	-27,0	19,16 ± 4,79	16,53 ± 5,75	-13,7
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	14,82 ± 5,72	12,17 ± 6,50	-17,9	15,72 ± 6,18	14,50 ± 4,58	-7,8
ВН САТ, мм рт. ст.	64,84 ± 7,41	46,91 ± 5,84*	-27,7	57,22 ± 6,56	57,15 ± 6,12	-0,1
ВН ДАТ, мм рт. ст.	38,84 ± 8,13	33,91 ± 7,46*	-12,7	37,98 ± 6,63	35,52 ± 4,29	-6,5
ΔІ САТ, %	3,88 ± 1,96	6,56 ± 2,14*	40,8	2,98 ± 2,29	2,94 ± 1,66	-1,3
ΔІ ДАТ, %	3,78 ± 2,76	7,24 ± 2,98*	47,8	3,07 ± 2,59	3,25 ± 2,27	5,5
Середньоденні показники						
ІЧ САТ, %	26,05 ± 5,32	18,33 ± 6,91*	-29,6	28,85 ± 4,56	25,33 ± 5,83	-12,2
ІЧ ДАТ, %	20,59 ± 3,99	8,43 ± 2,08**	-59,1	23,05 ± 5,09	16,43 ± 6,44*	-28,7
Вар. САТ, мм рт. ст.	21,94 ± 6,82	16,81 ± 5,39*	-23,4	20,39 ± 6,73	18,60 ± 5,59	-8,9
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	16,25 ± 5,74	12,63 ± 4,08*	22,3	17,62 ± 5,26	15,39 ± 3,18	-12,7
Середньонічні показники						
ІЧ САТ, %	32,36 ± 5,81	23,64 ± 4,63*	-26,9	34,01 ± 6,82	29,93 ± 5,61	-11,9
ІЧ ДАТ, %	39,86 ± 6,45	21,84 ± 6,07*	-45,2	43,95 ± 7,64	37,13 ± 9,22	-15,5
Вар. САТ, мм рт. ст.	18,45 ± 3,23	13,72 ± 3,10*	-25,6	17,73 ± 2,76	15,51 ± 3,42	-12,5
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	13,19 ± 4,65	11,55 ± 3,51	-12,4	13,16 ± 3,39	12,98 ± 3,89	-1,4

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,01, достовірність різниці між початком і 2 тижнем лікування; Вар. – варіабельність; ВН – величина ранкового наростання.

Відомо, що в осіб із недостатнім (< 10 %) зниженням САТ/ДАТ у нічні години (або нічною гіпертензією) істотно зростає ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема смертності від гострих форм ІХС. Профіль «non-dipper» незалежно пов'язаний із серйозними ураженнями органів-мішеней (гіпертрофією лівого шлуночка, вираженою альбумінурією, перенесеним інсультом, ІМ, ЦД тощо) [25], у хворих на ІХС – з важкістю нападів стенокардії [9], виразністю стенозів коронарних артерій [29], ендотеліальною дисфункцією та гіперкоагуляцією [27]. На початку дослідження в 78,8 % пацієнтів із НС I групи та в 75,0 % II групи реєстрували недостатнє зниження САТ і/або ДАТ під час сну (< 10 %).

Вищі за припустимі значення середні рівні варіабельності АТ, визначені у хворих двох груп на початку дослідження, слугують додатковим підтвердженням нестабільності показників кардіогемодинаміки за НС, пов'язаних із порушенням скоротливої здатності міокарда внаслідок гострого погіршення коронарного кровообігу та підвищенням периферичного судинного опору. Варіабельність АТ асоціюється з парасимпатично-симпатичним дисбалансом, порушенням продукції NO, підвищенням агрегації тромбоцитів і, відповідно, зростанням ризику тромботичних серцево-судинних ускладнень [22, 26, 32, 18]. У пацієнтів I і II груп варіабельність САТ/ДАТ на початку дослідження істотно перевищувала припустимі значення: коливання САТ у денний і нічний час < 15 мм рт. ст., для ДАТ < 14 мм рт. ст. у денний і < 12 мм рт. ст. у нічний час.

Величина ранкового підйому АТ, або ВН АТ, у період від 4 до 10 години ранку, коли спостерігається різке його зростання від мінімальних нічних до максимальних денних рівнів, для САТ не повинна перевищувати 56,5 мм рт. ст., для ДАТ – 36 мм рт. ст. За результатами низки досліджень, надмірне зростання АТ зранку пов'язано з істотним збільшенням ризику кардіоваскулярних ускладнень [28], особливо в осіб із ГКС. В обох групах пацієнтів із НС спостерігали вищі за припустимі значення ВН АТ, що є наслідком надмірної симптоадrenalovої активності та системної дизрегуляції АТ, характерних для розвитку ГКС.

Таким чином, встановлені на початку дослідження результати ДМАТ демонструють виражений дисбаланс механізмів серцево-судинної регуляції в період маніфестації НС у хворих обох груп. Підвищення варіабельності та швидкості ранкового наростання АТ, недостатнє нічне зниження АТ і майже вдвічі вищі рівні показника «навантаження тиском» (ІЧ у нічний час, що реєструються навіть на тлі стандартної невідкладної фармакотерапії) свідчать про високий ступінь активності симпатичної нервової системи, стійке зростання периферичного судинного опору та дезадаптацію механізмів регуляції АТ за НС. Головним патогенетичним підґрунтям виявлених порушень добового профілю АТ є уражена системна ендотеліальна дисфункція.

Доведено, що дисфункція ендотелію може бути самостійним чинником розвитку системних і регіонарних розладів кровообігу, які супроводжуються процесами ангіоспазму та тромбоутворення, що є в основі розвитку ГКС, зокрема НС. З іншого боку, ішемія, спровокована порушеннями кровообігу, сприяє поглибленню дисфункції ендотелію, дизрегуляції тону артерій і збільшенню периферичного опору. Нами проведено оцінку стану ендотеліальної дисфункції в обстежених пацієнтів шляхом визначення активності її основних циркулюючих маркерів: ET-1 і eNOS. Зокрема, підвищений рівень ET-1 на початку спостереження було виявлено в усіх учасників дослідження, а його середнє значення в обох групах майже вдвічі перевищувало найвищу межу референтного рівня для цього показника (4,40–7,87 пг/мл) і становило $15,93 \pm 0,89$ пг/мл у I групі та $14,25 \pm 1,28$ пг/мл – у II групі ($p > 0,05$) (таблиця 3). Відомо, що ET-1 вико-

нує роль головного вазоконстрикторного пептиду, активність якого в 10 разів перевищує таку для ангіотензину II. В умовах ішемії, коли його концентрація різко зростає та суттєво перевищує фізіологічний рівень, він стимулює стійку вазоконстрикцію та сприяє збільшенню периферичного опору [16]. На відміну від ET-1, активність експресії eNOS виявилася низькою в осіб обох груп і відповідала найнижчим припустимим значенням (180,0–350,0 пг/мл): 189,12 ± 11,69 пг/мл (I група) і 201,53 ± 12,26 пг/мл (II група), $p > 0,05$. Найважливішою причиною зниження активності eNOS та інших проявів ендотеліальної дисфункції є оксидативний стрес, виразність якого істотно зростає за ГКС. Пошкодження ендотелію вільними радикалами, дисліпідемія, гемодинамічні фактори (стрес зсуву та розтягнення), гіперглікемія, екзогенні й ендогенні інтоксикації, вікові зміни тощо посилюють активне утворення вільних радикалів і процеси ПОЛ, які перешкоджають експресії eNOS на відповідних рецепторах, інактивують NO та знижують сприйнятливість тканин до нього [1, 17]. У хворих із НС обох груп на початку дослідження рівні МДА і ЦП – основних показників ПОЛ – виявилися підвищеними та становили відповідно: МДА – 0,60 ± 0,01 нмоль/мг (I група) і 0,61 ± 0,018 нмоль/мг (II група), $p > 0,05$; ЦП – 410,57 ± 12,88 мг/л (I група) і 391,55 ± 12,58 мг/л (II група), $p > 0,05$. Таким чином, отримані результати свідчать про високу активність вільнорадикальних процесів і виразність ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із НС у період її маніфестації, наслідком якої є виявлені під час ДМАТ ознаки підвищеної реактивності судин і системної дезадаптації механізмів регуляції АТ.

Таблиця 3
Динаміка середніх рівнів циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та показників ПОЛ у I і II групах пацієнтів із НС до початку лікування та через 2 тижні спостереження

Показники	Референтні значення	I група (n = 33)		
		1 доба	14 доба	Δ (%)
ET-1, пг/мл	4,40–7,87	15,93 ± 0,89	12,34 ± 0,70*	22,54
eNOS, пг/мл	180–350	189,12 ± 11,69	233,82 ± 14,05*	19,12
МДА, нмоль/мг	0,21–0,45	0,60 ± 0,01	0,53 ± 0,01*	-11,67
ЦП, мг/л	300,0–380,0	410,57 ± 12,88	384,98 ± 10,03*	-6,23
Показники	Референтні значення	II група (n = 32)		
		1 доба	14 доба	Δ (%)
ET-1, пг/мл	4,40–7,87	14,25 ± 1,28	12,68 ± 0,77	11,02
eNOS, пг/мл	180–350	201,53 ± 12,26	210,96 ± 9,23	4,47
МДА, нмоль/мг	0,21–0,45	0,61 ± 0,018	0,56 ± 0,01*	-8,2
ЦП, мг/л	300,0–380,0	391,55 ± 12,58	388,66 ± 15,37	-0,74

Примітка. * $p < 0,05$, достовірність різниці між початком і 2 тижнем лікування.

Нами проаналізовано двотижневу динаміку змін показників ДМАТ разом зі змінами рівнів циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції (ET-1 і eNOS) і показників ПОЛ у хворих на НС, яким у комплексі зі стандартною фармакотерапією призначали або фіксовану комбінацію γ-бутиробетайну дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор) (I група), або мельдонію дигідрат (Мілдронат) (II група).

Порівняно з хворими II групи, у пацієнтів I групи через 2 тижні лікування констатовано більш інтенсивне зменшення активності вільнорадикального

окислення та відповідно – ефективніше відновлення функції ендотелію, що виявлялося більш виразною достовірною позитивною динамікою середніх рівнів показників ПОЛ і циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції. Рівні МДА та ЦП у пацієнтів I групи знизилися достовірно та більш інтенсивно, ніж у II групі. Зменшення активності оксидативного стресу супроводжувалося відповідним зниженням виразності ендотеліальної дисфункції в обох групах. При цьому концентрація у крові ET-1 у I групі достовірно знизилася на 22,54 % ($p < 0,05$), а експресія eNOS зросла на 19,12 % ($p < 0,05$). Водночас у II групі динаміка зазначених показників характеризувалася лише певною позитивною тенденцією, не досягаючи при цьому рівня достовірності: вміст ET-1 знизився на 11,02 % ($p > 0,05$), рівень eNOS збільшився на 4,47 % ($p > 0,05$). Таким чином, лікування фіксованою комбінацією мельдонію з γ -ББ, порівняно з мельдонієм, пришвидшує та інтенсифікує процеси відновлення функції ендотелію, сприяючи зменшенню периферичного опору та збалансуванню судинного тонуусу, про що свідчать зміни показників ДМАТ у динаміці спостереження.

Аналіз динаміки показників ДМАТ на тлі двотижневого лікування засвідчив помірне зниження середніх значень добового, денного та нічного рівнів САТ і ДАТ приблизно на 6–10 % у пацієнтів обох груп (див. таблицю 1), при чому без досягнення достовірної різниці між ними. На відміну від хворих II групи, у яких не зареєстровано суттєвих змін ПАТ ($\Delta = 0,5$ –1,9 %), у пацієнтів I групи спостерігали достовірне зниження добового рівня ПАТ на 7,4 % (до $46,28 \pm 1,70$ мм рт. ст.), переважно за рахунок нічного компонента. Наприкінці дослідження у хворих I групи середній рівень нічного ПАТ виявився нижчим за 45 мм рт. ст. ($44,82 \pm 2,49$ мм рт. ст.), що може свідчити про ефективніше лікування та покращення прогнозу. Зниження ПАТ пов'язують переважно із застосуванням агресивнішої ангіопротективної терапії [11, 24], яку в нашому дослідженні отримували саме пацієнти I групи.

У цій же групі хворих констатовано також і суттєвішу позитивну динаміку інших показників ДМАТ, насамперед маркерів «навантаження тиском». Зокрема, добові рівні ІЧ САТ і ДАТ у хворих I групи достовірно знизилися, відповідно на 28,9 % ($p < 0,05$) і 42,4 % ($p < 0,05$) – удвічі інтенсивніше, ніж аналогічні показники в II групі, де ІЧ САТ зменшився на 11,2 % ($p > 0,05$), а ІЧ ДАТ – на 18,0 % ($p < 0,05$). Подібні зміни зареєстровано нами під час аналізу двотижневої динаміки денного та нічного ІЧ САТ і ДАТ (див. таблицю 2). Величина ранкового підйому АТ, яка на старті дослідження перевищувала припустимі значення в обох групах хворих із НС (ВН САТ $> 56,5$ мм рт. ст. і ВН ДАТ > 36 мм рт. ст.), наприкінці періоду спостереження достовірно зменшилася лише в I групі: ВН САТ – на 27,7 %, ВН ДАТ – на 12,7 %. У II групі ВН САТ практично не змінилася ($\Delta = -0,1$ %), а ВН ДАТ знизилася лише на 6,5 %. Зниження істотно підвищених на початку дослідження показників добової, денної та нічної варіабельності САТ і ДАТ упродовж двотижневого лікування зареєстровано в обох групах хворих. Проте в пацієнтів I групи спостерігалось майже вдвічі більш інтенсивне та переважно достовірне зменшення середніх значень цих показників порівняно з хворими II групи. Зокрема, добова варіабельність САТ і ДАТ у I групі знизилася, відповідно на 27,0 і 17,9 % ($p > 0,05$), у II групі – на 13,7 і 7,8 % ($p > 0,05$); денна варіабельність САТ і ДАТ – на 23,4 і 22,3 % ($p < 0,05$) у I групі та на 8,7 і 12,7 % ($p > 0,05$) – у II групі; нічна відповідно на 25,6 і 12,4 % ($p > 0,05$) у I групі та на 12,4 і 1,4% ($p > 0,05$) – у II групі. Наприкінці дослідження лише у хворих I групи середні рівні денної та нічної варіабельності ДАТ ($12,63 \pm 4,08$ і $11,55 \pm 3,51$ %) і нічної варіабельності САТ ($13,72 \pm 3,10$ %) не перевищували

припустимих значень: для ДАТ > 14 мм рт. ст. у денний час і > 12 мм рт. ст. – у нічний час, для САТ у денний і нічний час > 15 мм рт. ст.

Важливим позитивним результатом лікування пацієнтів I групи стало також достовірне зростання добового індексу – ступеня зниження САТ і ДАТ вночі порівняно з їх денними рівнями. Зокрема, ДІ САТ і ДІ ДАТ хоча й не досягли цільового значення (> 10 %), але зросли більше ніж на 40 % і досягли відповідно $6,56 \pm 2,14$ % ($p < 0,05$) і $7,24 \pm 2,98$ % ($p < 0,05$). У хворих II групи істотних змін цих показників упродовж двох тижнів спостереження не відбулося (див. таблицю 2). Нами не виявлено суттєвої різниці в динаміці середніх рівнів ЧСС у хворих обох груп і між групами (див. таблицю 1).

Отже, якщо не було вираженого впливу на середні рівні показників центральної гемодинаміки – САТ, ДАТ і ЧСС [6, 8] – прийом фіксованої комбінації мельдонію з γ -ББ (I група) приводив до більш суттєвої, порівняно з монотерапією мельдонієм (II група), оптимізації середніх значень показників «навантаження тиском» (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ВН САТ, ВН ДАТ, варіабельність САТ, варіабельність ДАТ, ДІ), які характеризують переважно стан регуляції кровообігу на рівні мікроциркуляторного русла: зміни периферичного судинного опору, функціональну здатність ендотелію, баланс вазоконстрикторів і вазодилаторів, рівновагу парасимпатично-симпатичних реакцій тощо. Більш виражені позитивні зміни окремих параметрів ДМАТ є наслідком здатності препарату Капікор швидко знижувати периферичний опір судин і збалансовувати судинорухові механізми регуляції АТ за рахунок активації eNOS і посилення синтезу NO γ -бутиробетайном, який входить до складу цього ЛЗ, з негайною реалізацією позитивних NO-залежних ефектів: зниження активності вільнорадикального окислення, сприяння процесам вазорелаксації, стабілізації системного та регіонарного (коронарного) кровообігу, покращення тканинної (насамперед міокардіальної) перфузії тощо [15].

Поєднання сприятливих ефектів ендотеліопротектора γ -ББ із перевагами дії цитопротектора мельдонію дозволяє не тільки суттєво збільшувати толерантність до фізичного навантаження та поліпшувати якість життя хворих зі стабільними формами ІХС [6], а і позитивно впливати на перебіг НС, пришвидшуючи стабілізацію стану пацієнтів із гострим порушенням коронарного кровообігу. Нами встановлено, що вже на 2–3 добу госпіталізації в пацієнтів I групи в 2,5 рази рідше виникали рецидиви ангінозних нападів (2 (6,06 %) випадків (I група) проти 5 (15,63 %) (II група), $p < 0,05$). При цьому зменшувалася необхідність використовувати додаткове знеболення, у тому числі наркотичні анальгетики. Знижувався ризик виникнення порушень ритму серця. Відомо, що переключення нормального метаболізму на анаеробний в умовах ішемії міокарда супроводжується накопиченням надлишку вільних жирних кислот, сприяє дестабілізації біоелектричної активності КМЦ і збільшує ризик розвитку порушень серцевого ритму. У деяких дослідженнях продемонстровано антиаритмічну ефективність мельдонію внаслідок його стабілізуючого впливу на підвищену збудливість міокарда, у тому числі викликану дисбалансом симпато-парасимпатичних впливів на серце [1]. Додавання γ -ББ дозволяє істотно покращити вищеперезані мембраностабілізуючі ефекти мельдонію. На відміну від пацієнтів II групи, у хворих I групи впродовж усього терміну лікування не було зареєстровано жодного епізоду надшлуночкової тахікардії (0 (I група) проти 2 (6,25 %) випадків (II група), $p < 0,05$). Приблизно на 38,5 % була нижчою і частота реєстрації шлуночкової екстрасистолії (7 (21,2 %) (I група) проти 11 (34,38 %) (II група), $p < 0,05$). При цьому стабілізація стану пацієнтів із НС і переведення у стабільну форму ІХС у

хворих I групи відбувалися швидше, ніж у II групі ($8,48 \pm 0,14$ день (I група) проти $10,28 \pm 0,17$ день (II група), $p < 0,05$), відповідно майже на 2 дні зменшувалася і термін госпіталізації хворих.

Лікування Капікором хворі з НС переносять задовільно. У жодного з обстежених не зареєстровано побічних ефектів, які б потребували відміни цих препаратів.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із НС у період її маніфестації виявляють виражену системну ендотеліальну дисфункцію та високу активність процесів вільнорадикального окислення (зниження активності eNOS і підвищений рівень ET-1, МДА та ЦП), наслідком чого є встановлені під час ДМАТ ознаки підвищеної реактивності судин і системної дезадаптації механізмів регуляції АТ (підвищення варіабельності АТ, швидкості ранкового наростання АТ, недостатнє нічне зниження АТ і майже вдвічі вищі рівні показника «навантаження тиском» – ІЧ у нічний час).

2. Двотижневе лікування пацієнтів із НС фіксованою комбінацією мельдонію з γ -ББ, порівняно з монотерапією мельдонієм, істотно пришвидшує процеси відновлення функції ендотелію та зниження активності ПОЛ, про що свідчить більш інтенсивна (приблизно в 2–4 рази) позитивна динаміка середніх рівнів ET-1, eNOS, МДА та ЦП.

3. Якщо не було вираженого впливу на середні рівні показників центральної гемодинаміки – САТ, ДАТ і ЧСС – прийом фіксованої комбінації мельдонію з γ -ББ призводив до більш суттєвої, порівняно з монотерапією мельдонієм, оптимізації середніх значень показників «навантаження тиском» (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ВН САТ, ВН ДАТ, варіабельності САТ, варіабельності ДАТ, ДІ тощо) внаслідок його здатності швидко знижувати периферичний опір судин і збалансовувати судинорухові механізми регуляції АТ шляхом активації eNOS, посилення синтезу NO та негайної реалізації його позитивних NO-залежних ефектів.

4. Порівняно з мельдонієм, застосування фіксованої комбінації мельдонію з γ -ББ дозволяє досягати швидкого клінічного антишемічного ефекту, про що свідчить у 2,5 рази менша частота рецидивів ангінозних нападів, зниження ризику виникнення порушень ритму серця та скорочення термінів госпіталізації з приводу НС майже на 2 дні.

Solomenchuk T. M., Doctor of Medical Science, Professor

Slaba N. A., Candidate of Medical Science, Assistant Professor

Chngjrjan G. V., Candidate of Medical Science, Teaching Assistant

Protsko V. V., post-graduate student

Bedzay A. O., post-graduate student

Department of Family Medicine Faculty of Postgraduated Education,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The optimization of treatment unstable angina: possibilities of metabolic therapy

SUMMARY

Objective. To study the efficacy and tolerability of metabolic pharmacotherapy in combination of standard treatment in patients with unstable angina (UA) by analyzing the dynamics of its clinical course, indicators

of daily monitoring of blood pressure (DMBP), circulating markers of endothelial dysfunction and lipid peroxidation (LPO).

Materials and methods. The study included 65 patients with UA aged 43–76 years (mean age 59.6 ± 1.2): 43 (66.2 %) men and 22 (33.8 %) women who were randomized to conservative treatment. At baseline (first day of hospitalization) and after two weeks for all patients was carried DMBP, determined the level in the blood plasma endothelin (ET-1) and endothelial NO-synthase (eNOS), malonic dialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP). The I group patients ($n = 33$) on a background of standard pharmacotherapy with UA received a fixed combination of γ -butyrobetayine (γ -BB) dihydrate (60 mg) and meldoniyu dihydrate (180 mg) (Kapikor, “Olaynfarm”, Latvia) 2 capsules 2 times a day, the II group patients ($n = 32$) – meldonium dihydrate (Mildronat, “Hrindeks”, Latvia) 500 mg twice a day.

Results. In patients with UA during its manifestation period finding pronounced systemic endothelial dysfunction and high activity processes of free radical oxidation (reduced activity eNOS and increased levels of ET-1, MDA and CP), consequence of that its the signs with DMBP of increased reactivity of blood vessels and systemic disadaptation regulatory mechanisms BP (BP variability increase, increase the value a morning rise (MR) BP, insufficient the night BP lowering and almost twice as high level indicator “pressure load” – time index (TI) at night). The patients with UA two weeks treatment fixed combination of meldonium and γ -BB (I group), respectively with monotherapy of meldonium (II group), significantly accelerates the recovery processes of endothelial function and decrease of LPO, as evidenced by more intense (about 2–4 times) positive dynamics of mean levels of ET-1 (22.54 % in the I group ($15.93 \pm 0.89 - 12.34 \pm 0.70$ pg/ml, $p < 0.05$) compared with 11.02 % in the II group ($14.25 \pm 1.28 - 12.68 \pm 0.77$ pg/ml, $p > 0.05$); eNOS (to 19.12 % in the I group ($189.12 \pm 11.69 - 233.82 \pm 14.05$ pg/ml, $p < 0.05$) compared with 4.47 % in the II group ($201.53 \pm 12.26 - 210.96 \pm 9.23$ pg/ml, $p > 0.05$), MDA and CP, respectively, 11.67 % ($p < 0.05$) and 6.23 % ($p < 0.05$) in the I group vs. 8.2 % ($p < 0.05$) and 0.74 % ($p > 0.05$) in the II group. Without a pronounced effect on the average level indicators of central hemodynamics – systolic blood pressure (SBP), diastolic (DBP) and heart rate, receiving fixed combination of meldonium with γ -BB resulted in more significant compared to meldonium monotherapy, optimization of average values of “pressure load” at the DMBP (TI SBP, TI DBP, MR SBP, MR DBP, variability SBP and DBP, daily index) and rapid clinical anti-ischemic effect, as evidenced by 2.5 times received recurrence of anginal episodes, reduced risk of violations heart rate and shortening the hospitalization of UA almost 2 days.

Conclusions. Admission of patients with unstable angina on a fixed combination of meldonium with γ -BB significantly accelerates the recovery of endothelial function and decreases the activity of LPO. It helps to reduce the peripheral resistance, balancing of vascular tone as well as stabilization of regional and systemic blood flow. This in turn translates into improved average “pressure load” in daily BP monitoring, thus significantly improving the clinical course of the UA and shortening the period of hospitalization.

Keywords: unstable angina, meldonium, γ -butyrobetayine, daily monitoring of blood pressure.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Беловол А. Н. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Ліки України. – 2012. – №1 (157). – С. 48–53.
2. Гелис Л. Г. Основные аспекты патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ / Л. Г. Гелис // Медицинские новости. – 2003. – № 9. – С. 27–32.
3. Гечко М. М. Значення добового моніторингу артеріального тиску у практиці сімейного лікаря / М. М. Гечко, К. І. Чубірко, І. В. Чопей // Методичні рекомендації. – Ужгород : [б. в.], 2013. – 24 с.
4. Гордеев И. Г. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната / И. Г. Гордеев, Е. Е. Лучинкина, С. В. Херай // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2 (76). – С. 54–58.
5. Зупанец И. А. Значение элементов синергической политропности в механизме реализации фармакологического потенциала препарата Капикор / И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко // Therapia. – 2015. – № 5 (98). – С. 48–50.

6. Корж А. Н. Возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у больных хронической ишемической болезнью сердца / А. Н. Корж, С. В. Краснокутский, Н. Н. Васык // Серце і судини. – 2015. – № 2. – С. 50–55.
7. Краснов Л. А. Суточное мониторирование артериального давления. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине / Л. А. Краснов, В. П. Олейник. – Х. : Нац. аэрокосм. ун-т им. Н. Е. Жуковского «Харьк. авиац. ин-т», 2014. – 56 с.
8. Кузнецова А. В. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функциональное состояние больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа / А. В. Кузнецова, А. Т. Тепляков // Фарматека. – 2007. – № 3. – С. 81–84.
9. Полковникова Т. Г. Особенности суточного профиля артериального давления у больных нестабильной стенокардией / Т. Г. Полковникова, Л. И. Гапон, Е. П. Гуляева // Медицинская наука и образование Урала. – 2005. – № 2. – С. 104–105.
10. Посненкова О. М. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде / О. М. Посненкова, А. Р. Киселев, В. А. Шварц // Concilium medicum. – 2010. – № 5. – С. 94–98.
11. Радченко Г. Д. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2 (4). – С. 37–43.
12. Рогоза А. Н. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии / А. Н. Рогоза, М. В. Агалцов, М. В. Сергеева. – Нижний Новгород : ДЕКОМ, 2005. – С. 64.
13. Соломенчук Т. М. Оцінка добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні застосування комбінованої антигіпертензивної терапії / Т. М. Соломенчук, Н. А. Слаба // Здоров'я України. – 2013. – № 6. – С. 34–35.
14. Соломенчук Т. М. Тривожно-депресивні розлади і контроль артеріальної гіпертензії: можливості фітотерапії / Т. М. Соломенчук, Н. А. Слаба, О. Ю. Климкович [та ін.] // Ліки України. – 2014. – № 7–8 (183–184). – С. 91–96.
15. Сьяксте Н. И. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Капикора – оригинального регулятора эндотелиальной функции / Н. И. Сьяксте, М. Я. Дзинтаре, И. Я. Калвиньш // Медичні перспективи. – 2012. – № 2. – С. 4–13.
16. Титов В. Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин / В. Н. Титов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 71–85.
17. Тюренков И. Н. Изучение влияния сулодексиды на эндотелий-зависимую вазодилатацию мозговых сосудов у животных со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецац [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 3 (52). – С. 12–15.
18. Blacher J. Blood pressure variability: cardiovascular risk integrator or independent risk factor? / J. Blacher, M. E. Safar, C. Ly, [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2015. – Vol. 29. – No. 2. – P. 122–126.
19. Boersma E. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: Results from an international trial of 9461 patients / E. Boersma, K. S. Pieper, E. W. Steyerberg, [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – No. 6. – P. 2557–2567.
20. Bliziotis I. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis / I. Bliziotis, A. Destounis, G. Stergiou // Journal of Human Hypertension. – 2012. – Vol. 30. – P. 1289–1299.
21. Dzerve V. A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I» / V. Dzerve, MILSS I Study Group // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47. – No. 10. – P. 544–551.
22. Eto M. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability / M. Eto, K. Toba, M. Akishita, [et al.] // Hypertension Research. – 2003. – Vol. 26. – No. 12. – P. 991–998.
23. Grossman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension / E. Grossman // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36. – P. 307–311.
24. Jolda-Mydłowska B. Pulse pressure as a prognostic indicator of organ damage in patients with essential hypertension / B. Jolda-Mydłowska, M. Kobusiak-Prokopowicz, A. Stawuta, [et al.] // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 2004. – Vol. 111. – No. 5. – P. 527–535.

25. Ohkubo T. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study / T. Ohkubo, A. Hozawa, J. Yamaguchi, [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20. – P. 2183–2189.
26. Kazuomi K. Morning surge and variability in blood pressure. A new therapeutic target? / K. Kazuomi // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 485–486.
27. Lee K. W. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction / K. W. Lee, A. D. Blann, G. Y. Lip // *American Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol. 18. – No. 1. – P. 104–115.
28. Li Y. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations / Y. Li, L. Thijs, T. W. Hansen, [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – No. 4. – P. 1040–1048.
29. Mousa T. Association of blunted nighttime blood pressure dipping with coronary artery stenosis in men / T. Mousa, M. A. El-Sayed, A. K. Motawea, [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2004. – Vol. 17. – No. 10. – P. 977–980.
30. Rothwell P. M. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension / P. M. Rothwell, S. C. Howard, E. Dolan, [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9718). – P. 895–905.
31. Staessen J. A. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension / J. A. Staessen, L. Thijs, R. Fagard, [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 1999. – Vol. 282 (6). – No. 11. – P. 539–546.
32. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Rapicetta C., Reboldi G. (2007) Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension / P. Verdecchia, F. Angeli, R. Gattobigio, [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol. 20. – P. 154–161.

REFERENCES

1. Belovol A. N., Knyazkova I. I. (2012) Terapevticheskiy potentsial meldoniya pri ostrom koronarnom sindrome [The therapeutic potential of meldonium in acute coronary syndrome]. *Lily Ukrainy*, vol. 157, no. 1, pp. 48–53. (in Russ.)
2. Gelis L. G. (2003) Osnovnye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya ostrogo koronarnogo sindroma bez stoykogo podema segmenta ST na EKG [The main aspects of the pathogenesis, diagnosis and treatment of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation on the electrocardiogram]. *Meditsinskie novosti*, vol. 9, pp. 27–32. (in Russ.)
3. Ghechko M. M., Chubirko K. I., Chopei I. V. (2013) *Znachennja dobovogo monitoruvannya arterialnogo tysku u praktyci simejnogo likarja* [The value of daily monitoring of blood pressure in the practice of family doctor]. Uzhorod, 24 p. (in Ukr.)
4. Gordeev I. G., Luchinkina Ye. Ye., Khegay S. V. (2009) Korrektsiya disfunktsii miokarda u bolnykh stabilnoy stenokardiy, podvergshikhsya koronarnoy revaskulyarizatsii, na fone priema tsitoprotektora mildronata [Correction of myocardial dysfunction in patients with stable angina undergoing coronary revascularization against reception cytoprotection mildronate]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, vol. 76, no. 2, pp. 54–58. (in Russ.)
5. Zupanets I. A., Shebeko S. K., Otrishko I. A. (2015) Znachenie elementov sinergicheskoy politropnosti v mekhanizme realizatsii farmakologicheskogo potentsiala preparata Kapikor [The value of the elements in a synergetic polytropic pharmacological mechanism of realization of the potential of the drug Kapikor]. *Therapia*, vol. 98, no. 5, pp. 48–50. (in Russ.)
6. Korzh A. N., Krasnokutskiy S. V., Vaskiv N. N. (2015) Vozmozhnosti medikamentoznoy korrektsii disfunktsii endoteliya u bolnykh khronicheskoy ishemicheskoy boleznyu serdtsa [The possibilities of pharmacological correction of endothelial dysfunction in patients with chronic ischemic heart disease]. *Sertse i sudyny*, vol. 2, pp. 50–55. (in Russ.)
7. Krasnov L. A., Oleynik V. P. (2014) *Sutochnoe monitorirovanie arterialnogo davleniya. Tekhnicheskie sredstva elektronnoy i kompyuternoy diagnostiki v meditsine* [Daily blood pressure monitoring. Technical means of electronic and computer diagnostics in medicine]. Kharkiv: National Aerospace University named after N. E. Zhukovsky, 56 p. (in Russ.)
8. Kuznetsova A. V., Tepliyakov A. T. (2007) Otsenka vliyaniya Kardionata na effektivnost antianginalnoy terapii i funktsionalnoe sostoyanie bolnykh IBS v sochetanii s arterialnoy gipertenziey, assotsirovannoy s sakharnym diabetom 2-go tipa [Assessment of the influence efficiency of Kardionat on the antianginal therapy and functional status of patients with coronary heart disease combined with arterial hypertension associated with type-2 diabetes]. *Farmateka*, vol. 3, pp. 81–84. (in Russ.)
9. Polkovnikova T. G., Gapon L. I., Gulyaeva Ye. P. (2005) Osobennosti sutochnogo profilya arterialnogo davleniya u bolnykh nestabilnoy stenokardiy [Peculiarities of the daily blood pressure profile in patients with unstable angina].

Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala, vol. 2, pp. 104–105. (in Russ.)

10. Posnenkova O. M., Kiselev A. R., Shvarts V. A. (2010) Vliyaniye terapii preparatom Kardionat na kachestvo zhizni u bolnykh ostrym infarktomyokarda s podemom segmenta ST v rannem postinfarktomyokardnom periode [The influence of therapy with Kardionat on the quality of life in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation in the early postinfarction period]. *Concilium medicum*, vol. 5, pp. 94–98. (in Russ.)

11. Radchenko Gh. D., Sirenko Ju. M. (2009) Pul'sovoy arterial'nyy tysk ta indeks zhorstkosti aorty: vplyv na proghnoz u paciyentiv z arterial'noyu ghipertenzijeyu, jaki projshly likuvannya u specializovanomu viddilenni (rezul'taty 5-richnogho retrospektyvnogho sposterezhennja) [Pulse pressure and arterial stiffness index aorta: impact on prognosis in patients with hypertension who received treatment in a specialized unit (the results of 5-year retrospective observation)]. *Arterialna hipertenziia*, vol. 4, no. 2, pp. 37–43. (in Ukr.)

12. Rogoza A. N., Agaltsov M. V., Sergeeva M. V. (2005) *Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya: varianty vrachebnykh zaklyucheniy i kommentarii* [Daily blood pressure monitoring: the options medical opinions and comments]. Nizhny Novgorod: DEKOM, p. 64 (in Russ.)

13. Solomenchuk T. M., Slaba N. A. (2013) Ocinka dobovoho profilju arterial'nogo tysku u paciyentiv z arterial'noyu ghipertenzijeyu na foni zastosuvannya kombinovanoj antyhipertenzivnoy terapiji [Evaluation of daily blood pressure in hypertensive patients during treatment with antihypertensive combination therapy]. *Zdorovia Ukrainy*, vol. 6, pp. 34–35. (in Ukr.)

14. Solomenchuk T. M., Slaba N. A., Klymkovych O. Yu., Protsko V. V., Besedina A. S. (2014) Tryvogno-depresyivni rozlady i control arterial'noyi ghipertenziji: moglivosti phitoterapiji [Anxiety-depressive disorder and control of arterial hypertension: opportunities of phytotherapy]. *Liky Ukrainy*, vol. 7–8, pp. 91–96. (in Ukr.)

15. Syakste N. I., Dzintare M. Ya., Kalvinsh I. Ya. (2012) Rol induksii NO v mekhanizme deystviya tsitoprotektora Kapikora – original'nogo regulatorya endotelial'noy funktsii [The role of NO in the induction mechanism in action cytoprotector Kapikor – as a as original regulator of endothelial function]. *Medychni perspektivy*, vol. 17, no. 2, pp. 4–13. (in Russ.)

16. Titov V. N. (2008) Anatomicheskie i funktsionalnye osnovy endoteliiy-zavisimoy vazodilatatsii, oksid azota i endotelin [Anatomical and functional bases of endothelium-dependent vasodilation, the nitric oxide and endothelin]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, vol. 1, pp. 71–85. (in Russ.)

17. Tyurenkov I. N., Voronkov A. V., Slietsans A. A. (2011) Izuchenie vliyaniya sulodeksida na endoteliiy-zavisimuyu vazodilatatsiyu mozgovykh sosudov u zhivotnykh so streptozototsin-indutsirovannym sakharnym diabetom [Studying of influence of sulodexide in the endothelium-dependent vasodilation of cerebral vessels in animals with streptozototsin induced diabetes]. *Sakharnyy diabet*, vol. 52, no. 3, pp. 12–15. (in Russ.)

18. Blacher J., Safar M. E., Ly C., Szabo de Edelenyi F., Hercberg S., Galan P. (2015) Blood pressure variability: cardiovascular risk integrator or independent risk factor? *Journal of Human Hypertension*, vol. 29, no. 2, pp. 122–126.

19. Boersma E., Pieper K. S., Steyerberg E. W., Wilcox R. G., Chang W. C., Lee K. L., Akkerhuis K. M., Harrington R. A., Deckers J. W., Armstrong P. W., Lincoff A. M., Califf R. M., Topol E. J., Simoons M. L. (2000) Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*, vol. 101 (22), no. 6, pp. 2557–2567.

20. Bliiziotis I., Destounis A., Stergiou G. (2012) Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Hypertension*, vol. 30, pp. 1289–1299.

21. Dzerve V., MILSS I Study Group (2011) A dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with mildronate: a clinical trial «MILSS I». *Medicina (Kaunas)*, vol. 47, no. 10, pp. 544–551.

22. Eto M., Toba K., Akishita M., Kozaki K., Watanabe T., Kim S., Hashimoto M., Sudoh N., Yoshizumi M., Ouchi Y. (2003) Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertension Research*, vol. 26, no. 12, pp. 991–998.

23. Grossman E. (2013) Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Diabetes Care*, vol. 36, pp. 307–311.

24. Jolda-Mydlowska B., Kobusiak-Prokopowicz M., Slawuta A., Witkowska M. (2004) Pulse pressure as a prognostic indicator of organ damage in patients with essential hypertension. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, vol. 111, no. 5, pp. 527–535.

25. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J., Kikuya M., Ohmori K., Michimata M., Matsubara M., Hashimoto J., Hoshi H., Araki T., Tsuji I., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y. (2002) Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *Journal of Hypertension*, vol. 20, pp. 2183–2189.

-
26. Kazuomi K. (2005) Morning surge and variability in blood pressure. A new therapeutic target? *Hypertension*, vol. 45, pp. 485–486.
27. Lee K. W., Blann A. D., Lip G. Y. (2005) High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. *American Journal of Hypertension*, vol. 18, no. 1, pp. 104–115.
28. Li Y., Thijs L., Hansen T. W., Kikuya M., Boggia J., Richart T., Metoki H., Ohkubo T., Torp-Pedersen C., Kuznetsova T., Stolarz-Skrzypek K., Tikhonoff V., Malyutina S., Casiglia E., Nikitin Y., Sandoya E., Kawecka-Jaszcz K., Ibsen H., Imai Y., Wang J., Staessen J. A. (2010) Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*, vol. 55, no. 4, pp. 1040–1048.
29. Mousa T., El-Sayed M. A., Motawea A. K., Salama M. A., Elhendy A. (2004) Association of blunted nighttime blood pressure dipping with coronary artery stenosis in men. *American Journal of Hypertension*, vol. 17, no. 10, pp. 977–980.
30. Rothwell P. M., Howard S. C., Dolan E., O'Brien E., Dobson J. E., Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R. (2010) Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*, vol. 375, pp. 895–905.
31. Staessen J. A., Thijs L., Fagard R., O'Brien E. T., Clement D., de Leeuw P. W., Mancia G., Nachev C., Palatini P., Parati G., Tuomilehto J., Webster J. (1999) Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Journal of the American Medical Association*, vol. 282, no. 11, pp. 539–546.
32. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Rapicetta C., Reboldi G. (2007) Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *American Journal of Hypertension*, vol. 20, pp. 154–161.

Статья поступила в редакцию 17.05.2016 г.