

Ефективність кардіометаболічної терапії при лікуванні гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST у жінок у перименопаузі

Т.М. Соломенчук, В.В. Процько, О.В. Восух, Х.М. Хамуляк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Гострі форми ішемічної хвороби серця (ІХС) є однією з найактуальніших проблем у структурі захворюваності та летальності, особливо серед жінок перименопаузального періоду. Особливу зацікавленість викликають підходи до медикаментозної корекції гострої ішемії міокарда, що виникає на тлі необструктивних уражень чи інтактних вінцевих артерій.

Мета дослідження: вивчення ефективності фіксованої комбінації мельдонію з γ -бутиробетайном (γ -ББ) у складі оптимальної фармакотерапії ГКСбелST.

Матеріали та методи. Обстежено 81 жінку з ГКСбелST пери- та постменопаузального періоду віком 39–69 років (середній вік – $50,26 \pm 1,24$ року). Пацієнткам проводили оцінку основних параметрів добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), визначали рівні жіночих статевих гормонів (естрадіол, фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) та лютеїнізуючий гормон (ЛГ)), циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліальна NO-синтаза (eNOS), ендотелін-1 (ЕТ-1)), показники системного запалення (СРП) та ПОЛ (малоновий диальдегід (МДА), церулоплазмін (ЦП)), основні показники ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну на початку дослідження у першу добу госпіталізації та через 2 тиж стаціонарного лікування. Пацієнтки були розподілені на дві групи. У 1-у групу ($n=29$) увійшли жінки (середній вік – $51,26 \pm 1,82$ року), яким до стандартної ОМТ додавали фіксовану комбінацію γ -ББ дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор, «Олайнфарм», Латвія) по 2 капсули 2 рази на добу; у 2-у групу ($n=52$) – хворі на ГКСбелST жінки (середній вік – $49,64 \pm 1,12$ року), які отримували лише стандартний комплекс ОМТ.

Результати. У першу добу госпіталізації пацієнток з ГКСбелST виявлено зниження eNOS та підвищення ЕТ-1, МДА, ЦП і СРП, порівняно з практично здоровими особами, при ДМАТ – підвищення варіабельності АТ (VarAT), величина наростання АТ (ВН АТ), індекс часу (ІЧ) у нічний час та недостатнє нічне зниження АТ. Порівняно з жінками 2-ї групи двотижневе лікування пацієнток 1-ї групи істотноше пришвидшує відновлення функції ендотелію. Вміст eNOS збільшився у 1-й групі на 22,13% (з $191,76 \pm 7,67$ до $234,82 \pm 17,26$ пг/мл; $p < 0,05$) проти зниження на -4,92% у 2-й групі (з $212,31 \pm 10,45$ до $201,86 \pm 8,39$ пг/мл; $p > 0,05$), знизилась рівні ЕТ-1 (на 23,45% у 1-й групі (з $15,31 \pm 0,60$ до $11,71 \pm 0,68$ пг/мл; $p < 0,05$) проти 11,69% у 2-й групі (з $13,62 \pm 1,23$ до $12,02 \pm 0,69$ пг/мл; $p > 0,05$); СРП – на 32,73% (з $5,53 \pm 0,73$ до $3,72 \pm 0,82$ мг/л, $p < 0,05$) проти 13,11% у 2-й групі (з $5,72 \pm 0,37$ до $4,97 \pm 0,94$ мг/л; $p < 0,05$); МДА – на 10,22% (з $0,65 \pm 0,01$ до $0,58 \pm 0,01$; $p < 0,05$) у 1-й групі проти 7,36% (з $0,67 \pm 0,02$ до $0,62 \pm 0,01$ нмоль/мг; $p < 0,05$) у 2-й групі. Аналіз показників, які характеризують метаболічний статус пацієнток з ГКСбелST у динаміці спостереження, тобто ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну, функції печінки і нирок, свідчить про те, що рівні більшості з них достовірно не змінювались у процесі лікування у хворих жінок двох груп. Водночас у пацієнток 1-ї групи зареєстрована більш виражена позитивна тенденція змін рівнів деяких показників,

зокрема – зниження вмісту атерогенних фракцій ліпідів та збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). У 1-й групі виявлено достовірне зниження показників «навантаження тиском» (ІЧ, ВН, Var АТ), збільшення добового індексу та швидшу позитивну клінічну динаміку (у 2,5 рази менший ризик рецидивів ангінозних приступів та аритмій), термін госпіталізації з приводу ГКСбелST менший майже на 1,5 дні. Також встановлено достовірне зростання на 20,8% концентрації естрадіолу в крові у хворих жінок з ГКСбелST 1-ї групи ($26,04 \pm 4,69$ – $32,89 \pm 6,21$ пг/мл; $p < 0,05$), у той час як у пацієнток 2-ї групи, навпаки, виявлено негативну динаміку цього показника (-15,2%), хоча і без достовірної різниці, порівняно з вихідними його рівнями на початку спостереження (з $24,26 \pm 5,27$ до $20,56 \pm 4,32$ пг/мл; $p > 0,05$).

Заключення. Додавання до лікування ГКСбелST у жінок фіксованої комбінації мельдонію з γ -ББ істотно пришвидшує відновлення функції ендотелію та сприяє зменшенню периферичного опору, збалансовує судинний тонус, стабілізує системний і регіонарний кровоток, що виявляється швидшою позитивною динамікою показників «навантаження тиском», покращенням клінічного перебігу НС та скороченням термінів госпіталізації. У жінок, які приймали комбінацію мельдонію з γ -ББ додатково до стандартної ОМТ, реєструється достовірна позитивна динаміка вмісту в крові жіночих статевих гормонів, зокрема естрадіолу (на 20,8%), що може бути наслідком сприятливого впливу мельдонію з γ -ББ на мікроциркуляцію яєчників.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, жінки, перименопауза, ендотеліальна дисфункція, Капікор.

Відомо, що гострі форми ішемічної хвороби серця (ІХС) залишаються основною причиною захворюваності та смертності в світі як серед чоловіків, так і серед жінок [1]. Донедавна гендерні особливості ІХС залишалися недооціненими. Тому сучасні знання про перебіг і принципи лікування різних форм ІХС переважно базуються на результатах досліджень, у яких більшість (до 70–85%) становили чоловіки. Отримані в них дані не завжди можна екстраполювати на осіб жіночої статі з ІХС, зокрема з гострим коронарним синдромом (ГКС), враховуючи особливості його виникнення, перебігу, прогнозу та підходів до лікування. Вважають, що труднощі у діагностиці та гендерні розбіжності в оцінюванні ризику у жінок з ГКС без елевації сегмента ST (ГКСбелST) можуть бути причиною запізненого початку реперфузії і лікування в цілому, що веде до зростання летальності серед пацієнток молодого та середнього віку [2].

Сучасна література виділяє наступні патофізіологічні механізми розвитку гострих коронарних подій у жінок:

- тромбоз після розриву чи ерозії атеросклеротичної бляшки,
- спонтанна дисекція та розшарування коронарної артерії,
- вазоспазм.

Окремо виділяють стрес-індуковану кардіоміопатію, або синдром Такотсубо, та мікроvasкулярну дисфункцію [3].

Це явище характерне, у першу чергу, для відносно молодих жінок. В його основі лежить дисфункція ендотелію, гіперактивність гладкої мускулатури артерій, дисбаланс вегетативної нервової системи [4, 5]. Серед інших причин мікроvasкулярних порушень називають рарифікацію капілярної сітки та патологічну звивистість коронарних артерій (КА). Ендотеліальна дисфункція (ЕД) на рівні дрібних судин призводить до порушення перфузії міокарда і, як наслідок – ішемічних пошкоджень міокарда [6]. Естрогендефіцит вважається ключовою ланкою розвитку мікроvasкулярної ІХС у жінок у перименопаузі. Він призводить до важкої ЕД і пов'язаних з нею процесів, таких, як:

- втрата еластичності судинної стінки,
- дисфункція гладком'язових клітин,
- підвищення активності системного запалення,
- порушення гемостазу та гіперкоагуляція,
- вазоспазм,
- набряк судинної стінки та обструкція просвіту дрібних артерій,
- периваскулярний фіброз,
- пригнічення ангиогенезу та порушення міокардіальної мікроперфузії тощо.

Навіть при незначних атеросклеротичних ураженнях, які непомітні на КАГ, перелічені зміни призводять до розвитку тяжких форм ІХС та їх ускладнень. Непрямими ознаками мікроvasкулярної ІХС під час КАГ можуть бути повільне заповнення та вивільнення контрасту з коронарного русла (контрастування артерій протягом більше 7–8 систол), сповільнення коронарного кровотоку, нерівність контурів дистальних сегментів вінцевих артерій та їх локальні екстазії [6]. Одним з сучасних методів виявлення коронарних мікроциркуляторних розладів у хворих з клінікою ГКС на тлі «інтактних» вінцевих артерій є визначення часу заповнення коронарного синусу (coronary sinus filling time – CSFT), який у них виявляється значно довшим, ніж у тих пацієнтів, причиною ГКС у яких є обструктивний стенозуючий коронарсклероз [7, 8].

Система ЕД є також і головним патогенетичним підґрунтям порушень добового профілю артеріального тиску (АТ). Доведено, що вона може бути самостійним чинником розвитку системних і регіонарних розладів кровообігу, які супроводжуються процесами ангіоспазму і тромбоутворення, що лежать в основі розвитку ГКС, зокрема – ГКСбелСТ. З іншого боку, ішемія, спровокована порушеннями кровотоку, зумовлює поглиблення ЕД, що призводить до розладів регуляції тонуусу артерій, збільшення периферичного опору та замикання «хибного кола» дисбалансу механізмів серцево-судинної (СС) регуляції у хворих з ГКС.

Водночас результати численних досліджень засвідчили, що у хворих надвисокого СС-ризик (у т. ч. з ГКС) розвиток тяжких ускладнень тісно корелює не стільки із середніми рівнями «офісного» АТ, скільки зі змінами всіх параметрів добового моніторингу АТ (ДМАТ), що характеризують стан системного і регіонарного кровообігу. Доведено, що середні 24-годинні значення АТ мають сильніший зв'язок із частотою розвитку ускладнень та фатальних подій, ніж «офісний» брахіальний АТ. Дані низки мета-аналізів продемонстрували, що порівняно з «офісним» АТ параметри ДМАТ у цілому є більш чутливим маркером як ризику розвитку ІХС, так і смерті від її ускладнень. Результати ДМАТ дозволяють також більш адекватно оцінювати ефективність призначеної фармакотерапії, у т. ч. ГКСбелСТ, яка спрямована на максимально можливе зниження ймовірності розвитку фатальних і нефатальних ускладнень шляхом використання низки терапевтичних заходів, що покращують стан системного і коронарного кровообігу [9, 10, 11].

Одним із найактуальніших завдань сучасної кардіології і надалі залишається проблема поліпшення ефективності лі-

кування пацієнток з гострими формами ІХС, що виникають, у тому числі, на фоні необструктивних чи інтактних коронарних артерій внаслідок мікроvasкулярних уражень та ЕД. Ендотелій, як ендокринний орган, виробляє низку біологічно активних речовин, які беруть участь у регуляції тонуусу судин, запобіганні їх патологічного ремоделювання, підтриманні балансу між процесами гемокоагуляції і фібринолізу, про- і протизапальних впливів, що дозволяє підтримувати нормальний гомеостаз. Порушення функції ендотелію призводить до дисбалансу зазначених вище процесів [12, 13, 14, 15]. Відбувається зниження продукції вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних і протизапальних чинників (насамперед NO, простагліцинів, тканинного активатора плазміногену, ендотелій-гіперполяризуючого фактора тощо) з одного боку, і підвищення синтезу вазоспастичних, прозапальних і протромботичних чинників (ЕТ-1, супероксид-аніону, тромбоксану А2, інгібітора тканинного активатора плазміногену) – з іншого, що сприяє втраті ендотелієм своїх захисних властивостей, активації атеросклеротичних і запальних процесів, розвитку стійкого вазоспазму, дестабілізації атеросклеротичних бляшок та їх розриву, тромбоутворення та ураження тканин міокарда [16].

Крім того, метаболічні розлади в кардіоміоцитах (КМЦ) можуть поглиблюватись також і після відновлення кровопостачання в ішемізованих ділянках міокарда, що описується в літературі як синдром 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 та вільних радикалів, активації ПОЛ, деструкції мембран і руйнування клітин.

Тому цілком очевидним є те, що комплексна терапія ГКСбелСТ повинна поєднувати дві комплементарні терапевтичні стратегії: гемодинамічну і цитопротекторну. Остання покликана покращити енергетичне забезпечення клітин міокарда шляхом корекції процесів утворення, використання і передачі енергії [17, 18] та може використовуватись з метою посилення ефективності антиангінальної терапії при ГКС [16].

Отже, стандартний комплекс лікувальних заходів при ГКСбелСТ у жінок необхідно посилювати ЛЗ, здатними до цитопротекції в умовах спровокованого гострою ішемією оксидантного стресу на тлі вираженої ендотеліальної дисфункції. Одним із найбільш відомих з них є мельдоній [17, 19]. Висока антиішемічна ефективність й безпека мельдонію спостерігається у хворих з різними клінічними формами ІХС: стабільною стенокардією (MILSS I) [20], ІМ [21], після АКШ [22] тощо. Фармакологічна дія мельдонію пов'язана з блокуванням ферменту γ -бутиробетаїн-(γ -ББ)-гідроксилази, який регулює синтез карнітину з ендогенного γ -бутиробетаїну (γ -ББ). Як наслідок, відбувається пригнічення утворення карнітину, зниження транспорту довголанцюгових жирних кислот через мембрану КМЦ, запобігання накопичення в мітохондріях недоокиснених жирних кислот, посилення гліколізу та ефективніше використання кисню. Важливим наслідком блокади γ -ББ-гідроксилази є також ефект поступового накопичення ендогенного γ -ББ, який, подібно до ацетилхоліну, може впливати на відповідні рецептори в ендотелії артерій та підвищувати біосинтез NO, викликаючи вазодилатацію. Водночас певним недоліком дії мельдонію є недостатня швидкість процесу накопичення ендогенного γ -ББ та відповідно – розвитку описаного вище ефекту вазодилатації. До того ж, в осіб з вираженим атеросклеротичним процесом, тривалим анамнезом ІХС, у жінок у постменопаузі запаси ендогенного γ -ББ суттєво виснажені [18, 23].

На сьогодні арсенал лікарських засобів (ЛЗ) з цитопротекторною дією поповнився комбінованим препаратом Капікор, який включає мельдоній та γ -ББ в одній капсулі. Модифікова-

ний препарат дозволяє вже з перших днів виявляти одночасно і цитопротекторну, і вазодилатуючу активність. Додавання γ -ББ на тлі пригнічення його перетворення в карнітин, призводить до швидкого накопичення γ -ББ у крові, інтенсифікації процесу стимуляції ним синтезу NO в ендотелії та до прискореного розвитку низки NO-залежних ефектів: антиоксидантного, антиагрегантного, антикоагулянтного, вазодилатуючого тощо. Доведено, що завдяки синергічності дії мельдонію і γ -ББ, їх фіксована комбінація дозволяє швидко збалансувати процеси доставки і використання кисню в тканинах міокарду, мозку та інших органів-мішеней, досягати швидкого і стійкого антиішемічного ефекту [18, 23]. При цьому стійкий антиішемічний ефект досягається в коротші терміни, оскільки відсутній більш ніж тижневий період накопичення необхідної кількості ендogenous γ -ББ. Здатність комбінації мельдонію та γ -ББ відновлювати функцію ендотелію – головного структурного елементу артеріальних судин мікроциркуляторної ланки кровообігу, свідчить також і про його виражені ангіопротективні властивості. Прямий та опосередкований вплив цього препарату на стан та функцію артерій (особливо дрібних) може сприяти позитивним змінам основних гемодинамічних параметрів, суттєво покращувати клінічний перебіг ГКСбелСТ і відповідно – прогноз пацієнтів.

Ефективна корекція ЕД шляхом використання ЛЗ, здатних виявляти в умовах спровокованого гострою ішемією оксидантного стресу подвійну активність – цитопротективну (щодо ендотелію та міокарду) і вазодилатуючу, дозволяє істотно зменшувати ризик ускладнень ГКС та прискорювати стабілізацію стану пацієнта. Комбінація мельдонію та γ -ББ може швидко знижувати периферичний опір судин і збалансувати судинорухові механізми регуляції АТ за рахунок активації eNOS і посилення синтезу NO з негайною реалізацією позитивних NO-залежних ефектів:

- зниження активності вільнорадикального окиснення,
- вазорелаксація,
- стабілізація системного і регіонарного (коронарного) кровотоку,
- покращення тканинної, насамперед – міокардіальної перфузії,
- зменшення рівнів показників навантаження тиском тощо [23].

Поєднання сприятливих ефектів ендотеліопротектора γ -ББ з дією цитопротектора мельдонію дозволяє не тільки суттєво збільшувати толерантність до фізичного навантаження і поліпшувати якість життя хворих зі стабільними формами ІХС [24], але й позитивно впливати на перебіг ГКС, пришвидшуючи стабілізацію стану пацієнтів з гострим порушенням коронарного кровообігу, особливо у жінок на тлі естрогенodefіціту з мікроваскулярними причинами ГКСбелСТ.

Мета дослідження: вивчення ефективності та переносимості ендотеліо- та кардіоцитопротективної фармакотерапії у комплексі стандартного лікування пацієнток з ГКСбелСТ на основі аналізу динаміки його клінічного перебігу, показників ДМАТ, циркулюючих маркерів ЕД, системного запалення, вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну, ПОЛ, а також динаміки рівнів жіночих статевих гормонів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 81 пацієнтку з ГКСбелСТ пері- та постменопаузального періоду віком 39–69 років (середній вік – $54,78 \pm 1,88$ року), які були госпіталізовані в інфарктне відділення комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова з приводу ГКСбелСТ. Діагноз верифіковано на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень (ЕКГ, КАГ) згідно з рекомендаціями робочої групи ESC з лікування ГКСбелСТ [25], національних рекомендацій Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Гострий коронар-

ний синдром без елевачії сегмента ST (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога)» та наказу МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі без елевачії сегмента ST» [26].

Основними критеріями відбору хворих жінок з ГКСбелСТ у перименопаузі були наявність нейровегетативних, обмінно-ендокринних та психоемоційних ознак перименопаузального періоду, верифікованих за індексом менопаузи Купермана в модифікації Є.В. Уварової (ММІ) більше 12 балів [27].

Пацієнтки були розподілені на дві групи. У 1-у групу увійшли 29 жінок (середній вік – $56,26 \pm 1,82$ року), яким до стандартного комплексу оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ), що включала потрібну антитромботичну терапію, статини, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, нітрати, додавали фіксовану комбінацію γ -ББ дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор, «Олайнфарм», Латвія) по 2 капсули 2 рази на добу; у 2-у групу – 52 пацієнтки (середній вік – $52,64 \pm 1,12$ року), які отримували лише ОМТ.

На початку дослідження (у першу добу госпіталізації) та в динаміці через 2 тиж стаціонарного лікування всім пацієнткам визначали рівні жіночих статевих гормонів, основні показники ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну, показники ДМАТ та циркулюючих маркерів ЕД та ПОЛ.

Баланс жіночих статевих гормонів оцінювали шляхом визначення рівнів естрадіолу, фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) методом імуноферментного аналізу та обчислення співвідношення (ЛГ/ФСГ) [28]. Стан ліпідного обміну оцінювали шляхом визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцеридів (ТГ). Рівень ЗХС визначали за методом С.С. Allain et al. (1974), у модифікації фірми LabSystems, Finland) [29]. Дослідження ліпопротеїнів сироватки крові проводили методом електрофорезу [30]. Визначення ТГ проводили методом окиснення гліцерину до формальдегіду (М.Д. Fletcher, 1968, у модифікації фірми Lachema (Чехія)). Оцінювання стану вуглеводного обміну здійснювали шляхом визначення рівня глікемії натще (ммоль/л) та глюкозильованого гемоглобіну (HbA1c) методом К.Н. Gabbay et al. (1979) з використанням стандартних наборів реактивів фірми Lachema (Чехія) [31]. Спектрофотометричним методом визначали вміст у крові сечової кислоти (СК) за Marimont, London (1965) у модифікації А.М. Горячківського [32]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) обчислювали за формулою Кокрофта–Голта [33].

Активність системного запалення досліджували шляхом визначення рівнів С-реактивного протеїну (СРП) та загального фібриногену (ФГ) у сироватці крові високочутливим імунотурбідиметричним методом Р.А. Рутберга на мікроаналізаторі ФП-901 (Фінляндія) за допомогою набору реагентів фірми «PLIVA-Lachema Diagnostika» (Чехія) [34]. ПОЛ досліджували шляхом визначення рівня у крові малонового діальдегіду (МДА), антиоксидантний захист – за вмістом церулоплазміну (ЦП). МДА визначали в реакції з тіобарбітуровою кислотою за методом Е.Н. Коробейникова [35]. Рівень ЦП визначали методом Ревіна у модифікації С.В. Бестужева і В.Г. Колба (1982) [32]. Лабораторні показники ендотеліальної функції вивчали за допомогою визначення у сироватці крові рівнів ендотеліну (ЕТ-1) та eNOS (NO-синтази). ЕТ-1 визначали за допомогою стандартних реактивів фірми Cloud-Clone Corp (США), активність eNOS – реактивів компанії WUHAN EIAAB SCIENCE CO.,

Ltd (Китай) імуноферментним методом із застосуванням спектрофотометрії [36].

ДМАТ тривалістю 24 год здійснювали за допомогою осцилометричного апарату ВАТ41-1 (Україна, Київ) з плечовою манжеткою на початку госпіталізації та через 2 тиж лікування. Інтервал між вимірами АТ у денний час (6:00–21:59) становив 15 хв, а в нічний (22:00–5:59) – 30 хв. Були проаналізовані наступні показники:

- середньодобовий, середньоденний, середньонічний систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний (ДАТ) та пульсовий (ПАТ);
- частота серцевих скорочень (ЧСС);
- добовий індекс (ДІ);
- індекс часу (ІЧ);
- варіабельність АТ (ВАР АТ),
- величина наростання (ВН) [37, 38, 39].

Для оцінювання стану коронарних артерій пацієнткам проводили селективну КАГ з допомогою ангиокомплексу Аxiom Artis компанії Siemens (Model No 10144179) (Німеччина).

У дослідження не включали жінок фертильного та старечого віку, пацієнок з перенесеним в анамнезі АКІШ чи ендovasкулярним коронарним втручанням, злоякісною артеріальною гіпертензією (АГ), тяжкою серцевою недостатністю (СН) (III–IV ФК за NYHA), вадами серця, постійною формою фібриляції передсердь, декомпенсованим цукровим діабетом (ЦД), тяжкими захворюваннями печінки, нирок та органів кровотворення, важкими формами захворювань легень, а також жінок з верифікованими онкологічними захворюваннями.

Для статистичного опрацювання отриманих результатів дослідження застосовували програми Microsoft Excel 2016 і Statistica 10. Усі параметри мали гаусівський розподіл, тому отримані результати наведені у формі середніх арифметичних показників та їх похибок ($M \pm m$). Для порівняння показників між групами застосовували параметричний критерій Стьюдента. Достовірною вважалася різниця при $p < 0,05$ [40]. Ефективність і безпеку додаткової метаболічної терапії оцінювали як відсоток змін (Δ ,%) середніх рівнів показників між їх вихідними величинами та рівнями, визначеними через 2 тиж лікування.

Переносимість запропонованої терапії визначалась за частотою виникнення і характером побічних ефектів протягом усього періоду спостереження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами КАГ встановлено, що у кожній третій (34,6%) жінки з ГКСбелСТ не було виявлено стенозів вінцевих артерій. У двох третин (67,3%) обстежених жінок реєстрували порушення коронарної мікроциркуляції, що виявлялося сповільненням коронарного кровотоку, запізненим вивільненням контрасту (більше 6–7 систол) [6] та збільшення часу заповнення коронарного синуса (CSFT – $5,09 \pm 0,26$ с) при КАГ [7, 8].

На початку дослідження результати ДМАТ демонстрували виражений дисбаланс механізмів серцево-судинної регуляції у період маніфестації ГКСбелСТ у пацієнок обох груп. Підвищення ВАР АТ та швидкості ранкового наростання АТ, недостатнє нічне зниження АТ та майже вдвічі вищі рівні показника «навантаження тиском» – ІЧ у нічний час, що реєструвалися навіть після призначення невідкладної фармакотерапії (гіпотензивної, знеболюючої, антиагрегантної, заспокійливої тощо), свідчили про високий ступінь активності симпатичної нервової системи, стійке зростання периферичного судинного опору і дезадаптацію механізмів регуляції АТ при ГКС. Аналіз динаміки показників ДМАТ через 2 тиж лікування засвідчив помірне зниження середніх значень добового, денного і нічного рівнів САТ і ДАТ на 6–19% у пацієнок обох груп без досягнення достовірної різниці між ними (табл. 1).

Водночас на відміну від жінок 2-ї групи, у яких не зареєстровано суттєвих змін ПАТ ($\Delta = 1,0–1,9\%$), у пацієнок 1-ї групи спостерігалось істотніше достовірне зниження добового рівня ПАТ на 7,05% (до $48,60 \pm 1,81$ мм рт.ст.), переважно за рахунок його нічного компоненту. Наприкінці дослідження у хворих 1-ї групи середній рівень нічного ПАТ виявився нижчим за 45 мм рт.ст. ($44,50 \pm 2,19$ мм рт.ст.) (табл. 1), що може свідчити про ефективніше цитопротективне лікування за рахунок призначення Капікору. Згідно з даними сучасних досліджень, рівень ПАТ лінійно корелює з віком, тривалістю АГ, вираженістю артеріосклерозу та артеріальною жорсткістю, а його значення >45 мм рт.ст. є ознакою 2–4-разового підвищення ризику СС-ускладнень. Крім того, цей показник визнано кращим критерієм ефективності лікування. Встановлено, наприклад, що динаміка рівня ПАТ, яка відбувається на фоні відповідної терапії, має більше незалежне прогностичне значення, ніж зміни рівнів САТ і ДАТ. Зниження величини

Таблиця 1

Динаміка середніх рівнів САТ, ДАТ, ПАТ і ЧСС у 1-й і 2-й групах жінок з ГКСбелСТ на початку та через 2 тиж лікування

Показник	1-а група, n=29			2-а група, n=52		
	На початку	2 тиж	Δ (%)	На початку	2 тиж	Δ (%)
<i>Середньодобові показники</i>						
САТ, мм рт.ст.	125,72 \pm 1,81	116,64 \pm 1,64*	-7,22	126,28 \pm 1,72	118,53 \pm 2,41*	-6,13
ДАТ, мм рт.ст.	73,43 \pm 1,40	68,04 \pm 1,26*	-7,34	76,63 \pm 1,17	69,41 \pm 1,62*	-9,4
ПАТ, мм рт.ст.	52,29 \pm 1,25	48,60 \pm 1,81*	-7,05	49,65 \pm 1,01	49,12 \pm 2,41	-1,06
ЧСС за 1 хв	79,68 \pm 2,43	78,52 \pm 2,11	-1,45	77,31 \pm 1,21	75,29 \pm 2,11	-2,61
<i>Середньоденні показники</i>						
САТ, мм рт.ст.	126,29 \pm 1,95	118,44 \pm 1,62*	-6,21	126,11 \pm 1,79	118,11 \pm 2,87*	-6,34
ДАТ, мм рт.ст.	75,05 \pm 1,42	69,91 \pm 1,29*	-6,83	76,54 \pm 1,15	69,53 \pm 1,77*	-9,15
ПАТ, мм рт.ст.	51,24 \pm 1,42	48,53 \pm 1,76	-5,28	49,57 \pm 1,04	48,58 \pm 2,12	-1,99
ЧСС за 1 хв	82,39 \pm 2,69	81,63 \pm 2,27	-0,92	80,31 \pm 2,87	78,92 \pm 2,44	-1,72
<i>Середньонічні показники</i>						
САТ, мм рт.ст.	122,39 \pm 2,04	111,17 \pm 2,26*	-9,16	123,45 \pm 1,65	115,90 \pm 2,94*	-6,11
ДАТ, мм рт.ст.	72,28 \pm 1,69	66,67 \pm 2,31*	-7,76	75,76 \pm 1,36	68,92 \pm 2,12*	-9,02
ПАТ, мм рт.ст.	50,11 \pm 1,68	44,50 \pm 2,19*	-11,19	47,69 \pm 1,10	46,98 \pm 3,48	-1,48
ЧСС за 1 хв	62,97 \pm 1,72	62,64 \pm 2,16	-0,52	61,98 \pm 2,13	60,51 \pm 1,88	-2,36

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

Динаміка показників «навантаження тиском» у 1-й і 2-й групах жінок з ГКСбелСТ на початку та через 2 тиж лікування

Показник	1-а група, n=29			2-а група, n=52		
	На початку	2 тиж	Δ (%)	На початку	2 тиж	Δ (%)
Середньодобові показники						
ІЧ САТ, %	27,92±3,12	19,72±4,42*	-29,36	30,89±3,22	27,38±3,85	-11,36
ІЧ ДАТ, %	27,32±4,85	16,33±5,54**	-40,23	34,02±5,28	27,23±5,39*	-19,95
Вар САТ, мм рт.ст.	20,06±4,35	14,17±5,35*	-29,36	18,23±2,35	15,57±4,92	-14,56
Вар ДАТ, мм рт.ст.	14,93±4,63	12,03±6,02	-19,42	16,24±5,32	14,89±4,21	-8,31
ВН САТ мм. т.ст.	62,83±6,94	46,29±5,09*	-26,31	57,26±6,23	57,14±5,12	-0,20
ВН ДАТ мм рт.ст.	37,56±7,36	33,29±6,61*	-11,36	36,23±5,21	34,28±4,11	-5,36
Середньоденні показники						
ІЧ САТ, %	26,73±4,36	18,12±3,92*	-32,21	29,36±4,53	25,30±4,72	-13,82
ІЧ ДАТ, %	20,59±4,06	9,39±1,88**	-54,36	24,21±4,96	18,07±5,67*	-25,36
Вар САТ, мм рт.ст.	21,98±4,25	16,62±4,87*	-24,36	19,54±6,03	17,73±5,17	-9,23
Вар ДАТ, мм рт.ст.	15,64±3,63	12,13±3,42*	-22,41	16,92±4,02	15,00±2,36	-11,29
Середньонічні показники						
ІЧ САТ, %	32,47±5,32	23,47±3,92*	-27,68	36,24±5,24	32,48±5,22	-10,36
ІЧ ДАТ, %	38,92±4,96	21,32±5,25*	-45,22	43,32±6,58	35,86±8,14	-17,86
Вар САТ, мм рт.ст.	17,52±3,21	12,73±2,80*	-27,34	16,02±2,13	13,98±2,65	-12,73
Вар ДАТ, мм рт.ст.	13,02±3,69	11,65±3,87	-10,45	13,25±3,52	12,87±2,97	-2,80

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, достовірність різниці між початком і другим тижнем лікування.

ПАТ пов'язують переважно із застосуванням агресивнішої ангіопротективної терапії, яку у даному дослідженні отримували саме пацієнтки 1-ї групи.

Суттєвої різниці в динаміці середніх рівнів ЧСС у хворих обох груп та між групами не виявлено (див. табл. 1).

У цій самій групі хворих констатовано також і суттєвішу позитивну динаміку інших показників ДМАТ, насамперед показників «навантаження тиском». Зокрема, добові рівні ІЧ САТ і ДАТ у жінок 1-ї групи достовірно знизилась відповідно на 29,3% (з 27,92±3,12% до 19,72±4,42%; $p < 0,05$) та 40,2% (з 27,32±4,85% до 16,33±5,44%; $p < 0,01$), тобто удвічі інтенсивніше, ніж аналогічні показники у 2-ї групі, де ІЧ САТ зменшився лише на 11,3% (з 30,89±3,22% до 27,38±3,85%; $p > 0,05$), а ІЧ ДАТ – на 19,9% (з 34,02±5,28% до 27,23±5,39%; $p < 0,05$). Подібні зміни зареєстровані нами при аналізі двотижневої динаміки денного та нічного ІЧ САТ/ДАТ (табл. 2).

Величина ранкового підйому АТ, яка на старті дослідження перевищувала припустимі значення в обох групах хворих жінок на ГКСбелСТ (ВН САТ >56,5 мм рт.ст. і ВН ДАТ >36 мм рт.ст.), наприкінці періоду спостереження достовірно зменшилась лише у 1-ї групі: ВН САТ – на 26,3%, ВН ДАТ – на 11,3%, із досягненням їх середніх рівнів: 46,29±5,09 мм рт.ст. і 33,29±6,61 мм рт.ст. відповідно. У 2-ї групі ВН САТ практично не змінилась ($\Delta = -0,2\%$), а ВН ДАТ знизилась на 5,3% і досягла 34,28±4,11 мм рт.ст. (див. табл. 2).

Зниження істотно підвищених на початку дослідження показників добової, денної і нічної ВАР САТ/ДАТ протягом двотижневого лікування зареєстровано в обох групах хворих. Проте у пацієнток 1-ї групи спостерігалось майже удвічі більш інтенсивне достовірне зменшення середніх значень цих показників порівняно з жінками 2-ї групи. Зокрема, добова ВАР САТ/ДАТ у 1-ї групі знизилась на 29,3% ($p < 0,05$) і 19,4% ($p > 0,05$) відповідно, у 2-ї групі – на 14,5% ($p > 0,05$) і 8,3% ($p > 0,05$); денна ВАР САТ/ДАТ – на 24,3% ($p < 0,05$) і 22,4% у 1-ї групі ($p < 0,05$) та 9,2% ($p > 0,05$) і 11,2% у 2-ї групі ($p > 0,05$); нічна – на 27,3% ($p < 0,05$) і 10,4% ($p > 0,05$) у 1-ї групі та на 12,7% ($p > 0,05$) і 2,8% у 2-ї групі ($p > 0,05$) відповідно. Наприкінці дослідження лише у хворих жінок 1-ї групи середні рівні денної і нічної ВАР ДАТ (12,13±3,42 мм рт.ст. і 11,65±3,87 мм рт.ст.) та нічної ВАР САТ (12,73±2,80 мм рт.ст.)

не перевищували припустимих значень (див. табл. 2). Демонстративно виявилась позитивна двотижнева динаміка ДІ САТ у пацієнток 1-ї групи, у яких відбулося його збільшення та нормалізація на 49,6%, у той час як у хворих жінок 2-ї групи динаміки цього показника не було виявлено.

Нами на початку дослідження проведено оцінювання стану ЕД в обстежених пацієнток шляхом визначення активності її основних циркулюючих маркерів: ЕТ-1 та eNOS. Зокрема, істотно підвищений рівень ЕТ-1 на початку спостереження був виявлений у всіх учасників дослідження, а його середнє значення в обох групах удвічі перевищувало найвищу межу референтного рівня для цього показника (4,40–7,87 пг/мл) і становило: 15,31±0,60 пг/мл у 1-ї групі та 13,62±1,23 пг/мл у 2-ї групі ($p > 0,05$) (табл. 3). На відміну від ЕТ-1 активність експресії eNOS виявилась низькою в осіб обох груп і відповідно дала нижній межі припустимих значень (180,0–350,0 пг/мл): 191,76±7,67 пг/мл (1-а група) та 212,31±10,45 пг/мл (2-а група), $p > 0,05$ (див. табл. 3).

У хворих на ГКСбелСТ жінок обох груп на початку дослідження рівні МДА і ЦП – основних показників ПОЛ, виявились підвищеними і становили відповідно: МДА – 0,65±0,01 нмоль/мл (1-а група) і 0,67±0,02 нмоль/мл (2-а група), $p > 0,05$; ЦП – 406,35±6,35 мг/л год (1-а група) і 384,00±9,35 мг/л год (2-а група), $p > 0,05$ (див. табл. 3). Аналіз рівнів показників СЗ у хворих на ГКСбелСТ жінок продемонстрував підвищення вихідних значень СРП та ФГ в обох групах жінок без достовірної різниці між ними (див. табл. 3).

Динаміка показників ендотеліальної функції, ПОЛ і системного запалення у групі жінок, які приймали додатково цитопротекторний препарат, виявилась достовірно більш позитивною. Зокрема, рівень СРП знизився на 32,73% (1-а група) проти 13,11% (2-а група) ($p < 0,05$) та ФГ – на 22,5% (1-а група) проти 15,3% (2-а група) ($p < 0,05$) (див. табл. 3). Порівняно з хворими 2-ї групи, у пацієнток 1-ї групи через 2 тиж лікування констатовано більш інтенсивне зниження активності вільнорадикального окиснення та, відповідно, ефективніше відновлення функції ендотелію, що виявлялось більш вираженою позитивною динамікою середніх рівнів показників ПОЛ та циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції. Зокрема, рівні МДА і ЦП у пацієнток 1-ї гру-

Динаміка середніх рівнів циркулюючих маркерів ЕД, системного запалення і показників ПОЛ у 1-й і 2-й групах пацієнок з ГКСбелСТ на початку та через 2 тиж лікування

Показник	1-а група, n=29			2-а група, n=52		
	1-а доба	14-а доба	Δ (%)	1-а доба	14-а доба	Δ (%)
ЕТ-1, пг/мл	15,31±0,60	11,71±0,68*	-23,45	13,62±1,23	12,02±0,69	-11,69
eNOS, пг/мл	191,76±7,67	234,82±17,26*	22,13	212,31±10,45	201,86±8,39	-4,92
МДА, нмоль/мг	0,65±0,01	0,58±0,01*	-10,22	0,67±0,02	0,62±0,01*	-7,36
ЦП, мг/л. год	406,35±6,35	377,01±8,24*	-7,22	384,00±9,35	380,08±12,2	-1,02
СРП, мг/л	5,53±0,73	3,72±0,82*	-32,73	5,72±0,37	4,97±0,94*	-13,11
ФГ, г/л	5,18±0,31	4,00±0,62*	-22,59	5,40±0,15	4,57±0,42	-15,35

пи знизилися на 10,22% ($p<0,05$) і 7,22% ($p<0,05$) відповідно, у той час як у 2-й групі – лише на 7,36% ($p<0,05$) і 1,02% ($p>0,05$). Зменшення активності оксидативного стресу супроводжувалось із зниженням вираженості ЕД. При цьому концентрація у крові ЕТ-1 у 1-й групі достовірно знизилась на 23,4% (з 15,31±0,60 пг/мл до 11,71±0,68 пг/мл; $p<0,05$), а експресія eNOS зросла на 22,13% (з 191,76±7,67 пг/мл до 234,82±17,26 пг/мл; $p<0,05$). Натомість у 2-й групі динаміка зазначених показників була неістотною (див. табл. 3).

Було встановлено, що вже на 2–3-ю добу госпіталізації у пацієнок 1-ї групи у 2,5 рази рідше виникали рецидиви ангінозного болю: 2 (6,89%) випадки проти 5 (15,38%) у 2-й групі; $p<0,05$. При цьому зменшувалась необхідність використовувати додаткове знеболення, у тому числі, нітрати та наркотичні анальгетики. Знижувався ризик виникнення порушень ритму серця. Зокрема, у хворих на ГКСбелСТ жінок 1-ї групи протягом усього терміну лікування було зареєстровано єдиний епізод надшлункової тахікардії (3,44%) проти 4 (7,69%) у 2-й групі; $p<0,05$. Приблизно на 18% була нижчою і частота реєстрації шлуночкової екстрасистолії: 7 (24,13%) у 1-й групі проти 22 (42,30%) – у 2-й групі; $p<0,05$. Стабілізація стану пацієнок з ГКСбелСТ і переведення у стабільну форму ІХС у хворих жінок 1-ї групи відбувався швидше, ніж у 2-й групі (на 9,61±0,18 день у 1-й групі проти 12,29±0,21 день у 2-й групі; $p<0,05$). Отже, майже на 3 дні зменшувався й термін госпіталізації пацієнок.

Аналіз показників, які характеризують метаболічний статус пацієнок з ГКСбелСТ у динаміці спостереження, тобто ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну, функції печінки і нирок, свідчить про те, що рівні більшості з них достовірно не змінювалися в процесі лікування у хворих жінок двох груп. Водночас у пацієнок 1-ї групи зареєстрована більш виражена позитивна тенденція змін рівнів деяких показників, зокрема зниження вмісту атерогенних фракцій ліпідів та збільшення ШКФ (табл. 4). Отримані результати підтверджують потужнішу та швидку ендотеліопротективну, антиоксидантну активність комбінації мельдонію і γ -ББ (Капікору) у пацієнок з ГКСбелСТ та є свідченням його потенційно

метаболічно сприятливої ефективності та безпечності, у тому числі, у пацієнок із супутніми метаболічними порушеннями.

Одним із важливих моментів у дослідженні є особлива динаміка показників жіночих статевих гормонів в обох групах. Було встановлено суттєве достовірне зростання на 20,8% концентрації естрадіолу в крові у хворих жінок з ГКСбелСТ, які протягом 2 тиж стаціонарного лікування додатково приймали комбінацію мельдонію і γ -ББ (1-а група), у той час як у пацієнок 2-ї групи, навпаки, виявлено певну негативну динаміку цього показника (-15,2%), хоча і без достовірної різниці, порівняно з вихідними його рівнями на початку спостереження (табл. 5).

Позитивна динаміка показника індексу ЛГ/ФСГ виявлена в обох групах, проте у 1-й групі жінок отримано вдвічі більший його приріст: 41,8% – 1-а група проти 22,5% – 2-а група ($p<0,05$) (див. табл. 5). Такі результати можуть свідчити про здатність Капікору покращувати системну мікроциркуляцію, тобто також і в жіночих статевих ендокринних залозах, що веде до збільшення синтезу ними естрогенів. Останній, у свою чергу, може посилювати протективну дію комбінації мельдонію і γ -ББ щодо ендотелію артерій, а також позитивно впливати на процеси регуляції АТ.

Лікування комбінацією мельдонію та γ -ББ (Капікор) переноситься хворими жінками з ГКСбелСТ задовільно. У жодної з обстежених не зареєстровано побічних ефектів, які б потребували відміни цього препарату.

Отже, лікування фіксованою комбінацією мельдонію з γ -ББ істотно пришвидшує й інтенсифікує процеси відновлення функції ендотелію, сприяючи зменшенню периферичного опору і збалансуванню судинного тонуусу, про що свідчать зміни показників ДМАТ, системного запалення, ПОЛ та функції ендотелію у динаміці спостереження. При відсутності вираженого впливу на середні рівні показників центральної гемодинаміки – САТ, ДАТ і ЧСС [19], додатковий прийом фіксованої комбінації мельдонію з γ -ББ (1-а група) призводив до більш суттєвої, порівняно зі стандартною ОМТ (2-а група), оптимізації середніх значень показників «навантаження тиском» (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ВН САТ, ВН ДАТ, ВАР

Таблиця 4

Динаміка показників метаболічного статусу у 1-й і 2-й групах пацієнок з ГКСбелСТ на початку та через 2 тиж лікування

Показник	1-а група, n=29			2-а група, n=52		
	1-а доба	14-а доба	Δ (%)	1-а доба	14-а доба	Δ (%)
ЗХС, ммоль/л	5,63±0,19	5,22±0,26	-7,28	6,00±0,33	5,94±0,37	-1,0
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,24±0,04	1,26±0,04	1,61	1,27±0,06	1,26±0,04	-0,79
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,53±0,15	3,21±0,22	-9,07	3,70±0,28	3,72±0,31	0,54
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,83±0,05	0,76±0,06	-8,43	1,07±0,19	0,98±0,08	-8,41
ТГ, ммоль/л	1,60±0,11	1,61±0,10	0,63	2,19±0,33	2,11±0,179	-3,65
НbA1c, %	5,69±1,81	5,48±1,46	-3,69	5,47±1,75	5,33±1,21	-2,56
Глюкоза, ммоль/л	5,81±0,31	4,71±0,28	-18,93	5,85±0,32	4,73±0,36	-19,14
Сечова кислота, ммоль/л	0,27±0,01	0,25±0,01	-7,41	0,29±0,01	0,27±0,01	-6,9
ШКФ, мл/хв.	73,69±2,71	74,25±2,50	0,75	75,88±3,47	76,01±3,23	0,17

Динаміка жіночих статевих гормонів у 1-й і 2-й групах пацієнток з ГКСбелСТ на початку та через 2 тиж лікування

Показник	1-а група, n=29			2-а група, n=52		
	1-а доба	14-а доба	Δ (%)	1-а доба	14-а доба	Δ (%)
Естрадіол, пг/мл	26,04±4,69	32,89±6,21*	20,82	24,26±5,27	20,56±4,32	-15,25
ФСГ, МОд/л	40,11±8,06	26,13±7,36*	-34,85	42,32±5,11	67,28±2,11*	37,09
ЛГ, МОд/л	29,87±3,28	25,81±4,11	-13,59	34,87±2,62	39,47±4,28	11,65
ЛГ/ФСГ, од.	1,14±0,17	1,96±0,12*	41,83	0,96±0,09	1,24±0,07*	22,58

Примітка: * – p<0,05, достовірність різниці між початком і другим тижнем лікування.

САТ/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.

Саме на рівні мікроциркуляції відбуваються основні процеси, відповідальні за порушення або відновлення морфофункціонального стану органів-мішеней, у тому числі міокарда. Встановлені нами більш виражені позитивні зміни окремих параметрів ДМАТ є наслідком здатності комбінації мельдонію та γ-ББ швидко знижувати периферичний опір судин і збалансовувати судинорухові механізми регуляції АТ за рахунок активації eNOS і посилення синтезу NO γ-ББ з негайною реалізацією позитивних NO-залежних ефектів:

- зниження активності вільно радикального окиснення,
- сприяння процесам вазорелаксації,
- стабілізації системного регіонарного (коронарного) кровотоку,
- покращення тканинної, насамперед – міокардіальної перфузії тощо [23].

Эффективность кардиометаболической терапии при лечении острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST у женщин в перименопаузе Т.Н. Соломенчук, В.В. Процко, О.В. Восух, Х.М. Хамуляк

Острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) являются одной из самых актуальных проблем в структуре заболеваемости и летальности, особенно среди женщин перименопаузального периода. Особый интерес вызывают подходы к медикаментозной коррекции острой ишемии миокарда, возникающей на фоне необструктивных поражений или интактных коронарных артерий.

Цель исследования: изучение эффективности фиксированной комбинации мельдония с γ-бутиробетанном (γ-ББ) в составе оптимальной фармакотерапии ОКСбпСТ.

Материалы и методы. Обследовано 81 женщину с ОКСбпСТ пери- и постменопаузального периода в возрасте 39–69 лет (средний возраст – 50,26±1,24 года). Пациенткам проводили оценку основных параметров суточного мониторинга артериального давления (СМАД), определяли уровни женских половых гормонов (эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ)), циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), эндотелин-1 (ЭТ-1)), показатели системного воспаления (СРП) и ПОЛ (малоновый диальдегид (МДА), церулоплазмин (ЦП)), основные показатели липидного, углеводного и пуринового обмена в начале исследования в первые сутки госпитализации и через 2 нед стационарного лечения. Пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу (n=29) вошли женщины (средний возраст – 51,26±1,82 года), которым к стандартной ОМТ добавляли фиксированную комбинацию γ-ББ дигидрата (60 мг) и мельдония дигидрата (180 мг) (Капикор, «Олайнфарм», Латвия) по 2 капсулы 2 раза в сутки; во 2-ю группу (n=52) – больные ОКСбпСТ женщины (средний возраст – 49,64±1,12 года), которые получали только стандартный комплекс ОМТ.

ВИСНОВКИ

1. Додавання до комплексу ОМТ пацієнток з ГКСбелСТ фіксованої комбінації мельдонію з γ-ББ (Капікору) істотно пришвидшує процеси відновлення функції ендотелію, зниження активності системного запалення та ПОЛ, про що свідчить більш інтенсивна (приблизно у 2–4 рази) позитивна динаміка основних показників ДМАТ (ДІ САТ, середніх значень ІЧ, Вар АТ, ВН САТ/ДАТ) середніх рівнів ET-1, eNOS, МДА, ЦП, СРП та ФГ.

2. Застосування «Капікор», фіксованої комбінації мельдонію з γ-ББ дозволяє досягати швидкого клінічного антиішемічного ефекту: у 2,5 разу меншої частоти рецидивів ангінозних приступів, зниження ризику виникнення порушень ритму серця та скорочення термінів госпіталізації з приводу ГКСбелСТ майже на 1,5 дні.

3. У жінок, які приймали Капікор, комбінацію мельдонію з γ-ББ, додатково до стандартної ОМТ, реєструють достовірну позитивну динаміку вмісту у крові жіночих статевих гормонів, зокрема естрадіолу (на 20,8%), що, очевидно, є наслідком сприятливого впливу запропонованої терапії також і на мікроциркуляцію яєчників.

Результаты. В первые сутки госпитализации пациенток с ОКСбпСТ выявлено снижение eNOS и повышение ЭТ-1, МДА, ЦП и СРП по сравнению с практически здоровыми лицами, при СМАД – повышение вариабельности АД (ВарАД), величина нарастания АД (ВН АД), индекс времени (ИВ) в ночное время и недостаточное ночное снижение АД. По сравнению с женщинами 2-й группы двухнедельное лечение пациенток 1-й группы существенно ускоряет восстановление функции эндотелия. Содержание eNOS увеличилось в 1-й группе на 22,13% (с 191,76±7,67 до 234,82±17,26 пг/мл; p<0,05) против снижения на -4,92% во 2-й группе (с 212,31±10,45 до 201,86±8,39 пг/мл; p>0,05), снизились уровни ЭТ-1 (на 23,45% в 1-й группе (с 15,31±0,60 до 11,71±0,68 пг/мл; p<0,05) против 11,69% во 2-й группе (с 13,62±1,23 до 12,02±0,69 пг/мл; p<0,05); СРП – на 32,73% (с 5,53±0,73 до 3,72±0,82 мг/л; p<0,05) против 13,11% во 2-й группе (с 5,72±0,37 до 4,97±0,94 мг/л; p<0,05); МДА – на 10,22% (с 0,65±0,01 до 0,58±0,01; p<0,05) в 1-й группе против 7,36% (с 0,67±0,02 до 0,62±0,01 нмоль/мг; p<0,05) во 2-й группе. Анализ показателей, характеризующих метаболический статус пациенток с ОКСбпСТ в динамике наблюдения, то есть липидного, углеводного и пуринового обмена, функции печени и почек, свидетельствует о том, что уровни большинства из них достоверно не изменялись в процессе лечения у больных женщин двух групп. В то же время у пациенток 1-й группы зарегистрирована более выраженная положительная тенденция изменений уровней некоторых показателей, в частности – снижение содержания атерогенных фракций липидов и увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В 1-й группе выявлено достоверное снижение показателей «нагрузки давлением», увеличение суточного индекса и быструю положительную клиническую динамику (в 2,5 раза меньше риск рецидивов ангинозных приступов и аритмии), срок госпитализации по поводу ОКСбпСТ меньше почти на 1,5 дня. Также установлено достоверное увеличение на 20,8% концентрации эстрадиола в крови у больных женщин с ОКСбпСТ 1-й группы (с 26,04±4,69 до 32,89±6,21 пг/мл; p<0,05), в то время как у пациенток 2-й группы, наоборот, выявлено негативную динамику этого показателя (-15,2%), хотя и без достоверной разницы по сравне-

нию с исходными его уровнями в начале наблюдения (с $24,26 \pm 5,27$ до $20,56 \pm 4,32$ пг/мл; $p > 0,05$).

Заключение. Добавление к лечению ОКСбпСТ у женщин фиксированной комбинации мелдония с γ -ББ существенно ускоряет восстановление функции эндотелия и способствует уменьшению периферического сопротивления, балансирует сосудистый тонус, стабилизирует системный и регионарный кровоток, что проявляется быстрой положительной динамикой показателей «нагрузки давлением», улучшением клинического

течения НС и сокращением сроков госпитализации. У женщин, принимавших комбинацию мелдония с γ -ББ дополнительно к стандартной ОМТ, регистрируется достоверная положительная динамика содержания в крови женских половых гормонов, в частности эстрадиола (на 20,8%), что может быть следствием благотворного влияния мелдония с γ -ББ на микроциркуляцию яичников.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, женщины, перименопауза, эндотелиальная дисфункция, Капикор.

Effectiveness of cardiometabolic therapy in the treatment of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in perimenopausal women T.M. Solomenchuk, V.V. Protsko, O.V. Vosukh, Kh.M. Khamuliak

Acute forms of coronary heart disease (CHD) are one of the most pressing problems in the structure of morbidity and mortality, especially among perimenopausal women. Of particular interest are approaches to the medical correction of acute myocardial ischemia that occurs on the background of non-obstructive lesions or intact coronary arteries.

The objective: to study the effectiveness of a fixed combination of meldonium with γ -butyrobetaine (γ -BB) as part of the optimal pharmacotherapy of GKSbelST.

Materials and methods. 81 women with percutaneous and postmenopausal GKSbelST at the age of 39–69 years (mean age – 50.26 ± 1.24 years) were examined. Patients were evaluated major circadian blood pressure monitoring parameters (MMAD) was determined levels of female sex hormones (estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)), circulating endothelial dysfunction markers (endothelial NO-synthase (eNOS), endothelin-1 (ET-1)), indicators of systemic inflammation (PSA) and POL (malonic dialdehyde (MDA), ceruloplasmin (CP)), the main indicators of lipid, carbohydrate and purine metabolism at the beginning of the study on the first day of hospitalization and after 2 weeks hospital treatment. Patients were divided into two groups. The 1-st group ($n = 29$) included women (average age – 51.26 ± 1.82 years), to whom a fixed combination of γ -BB dihydrate (60 mg) and meldonium dihydrate (180 mg) was added to the standard OMT (Kapikor, “Olainfarm”, Latvia) 2 capsules 2 times a day; in the 2nd group ($n = 52$) – women with GKSbelST women (average age – 49.64 ± 1.12 years), who received only the standard OMT complex.

Results. On the first day of hospitalization of patients with GKSbelST, there was a decrease in eNOS and an increase in ET-1, MDA, CB, and SRP compared to practically healthy individuals, with ABPM, an increase in BP variability (VAD), an increase in BP (HV AD), time index (YV) at night and insufficient nightly decrease in blood pressure. Compared with women of the 2nd group, two-week treatment of patients of the 1st group significantly accelerates the restoration of endothelial function. The content of eNOS increased in the 1st group by 22.13% (from

191.76 ± 7.67 to 234.82 ± 17.26 pg / ml; $p < 0.05$) against a decrease of -4.92% in 2 th group (from 212.31 ± 10.45 to 201.86 ± 8.39 pg / ml; $p > 0.05$), levels of ET-1 decreased (by 23.45% in the 1st group (from $15,31 \pm 0.60$ to 11.71 ± 0.68 pg / ml; $p < 0.05$) versus 11.69% in the 2nd group (from 13.62 ± 1.23 to $12.02 \pm 0,69$ pg / ml; $p < 0.05$); PSA - by 32.73% (from 5.53 ± 0.73 to 3.72 ± 0.82 mg / l; $p < 0.05$) versus 13.11% in the 2nd group (from 5.72 ± 0.37 to 4.97 ± 0.94 mg / l; $p < 0.05$); MDA - by 10.22% (from 0.65 ± 0.01 to 0.58 ± 0.01 ; $p < 0.05$) in the 1st group versus 7.36% (from 0.67 ± 0.02 to 0.62 ± 0.01 nmol / mg; $p < 0,05$) in group 2. Analysis of indicators characterizing the metabolic status of patients with GKSbelST in dynamics observations, that is, lipid, carbohydrate and purine metabolism, liver and kidney function, suggests that the levels of most of them did not significantly change in the treatment process in patients of the two groups of women. At the same time, patients of the 1st group had a more pronounced positive trend of changes in the levels of some indicators, in particular - a decrease in the content of atherogenic lipid fractions and an increase in the glomerular filtration rate (GFR). In group 1, there was a significant decrease in pressure load, an increase in daily index and a fast positive clinical dynamics (2.5 times less risk of recurrences of anginal seizures and arrhythmias), hospitalization due to GKSbelST is less than 1.5 days. Also found a significant increase of 20.8% in the concentration of estradiol in the blood of female patients with GKSbelST of the 1st group (from 26.04 ± 4.69 to 32.89 ± 6.21 pg/ml; $p < 0.05$), while in patients of the 2nd group, on the contrary, negative dynamics of this indicator was revealed (-15.2%), although without a significant difference compared with its initial levels at the beginning of the observation (from 24.26 ± 5.27 to 20.56 ± 4.32 pg / ml; $p > 0.05$).

Conclusion. Adding to the GKSbelST treatment in women of a fixed combination of meldonium with γ -BB significantly speeds up the restoration of endothelial function and contributes to a decrease in peripheral resistance, balances vascular tone, stabilizes systemic and regional blood flow, which is manifested by the rapid positive dynamics of pressure loads, improved clinical course of NS and reduced hospitalization. Women who took the meldonium with γ -BB combination, in addition to the standard OMT, recorded significant positive changes in the content of female sex hormones in the blood, in particular estradiol (by 20.8%), which may be a consequence of the beneficial effect of meldonium with -BB on the microcirculation ovary.

Key words: acute coronary syndrome, women, perimenopause, endothelial dysfunction, Kapikor.

Сведения об авторах

Соломенчук Татьяна Николаевна – Кафедра семейной медицины ФПДО, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: profsolomenchuk@ukr.net

Протско Василий Васильевич – Кафедра семейной медицины ФПДО, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: Vasyly_Protsko@meta.ua

Восух Елена Васильевна – Кафедра семейной медицины ФПДО, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Хамуляк Христина Михайловна – Кафедра семейной медицины ФПДО, Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association / L.Mehta, T.Beckie, H.DeVon et al. // Circulation. 2016. V.133. P. 916-947. doi: 10.1161/CIR.0000000000000351.
2. Sex differences in reperfusion in young patients with ST- segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study / G. D'Onofrio, B. Safdar, J.H. Lichtman et al. // Circulation. 2015. V.131. P.1324–1332.
3. Sex differences in cardiovascular disease – Impact on care and outcomes / K.H. Humphries, M. Izadnegahdar, T. Sedlaka et al. // Frontiers in Neuroendocrinology. 2017. V.46. P.46–70.
4. Stern S., Bayes de Luna A. Coronary artery spasm: a 2009 update // Circulation. 2009. V.119. P.2531–2534. doi:10.1161/Circulation.AHA.108.843474.
5. Lanza G.A., Careri G., Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm

- // Circulation. 2011. V.124. P.1774–1782. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283.
6. Патогенез, клиника и диагностика коронарного синдрома X / Я.К. Рустамова, М.Н. Алексин, Б.А. Сидоренко, В.А. Азизов // Кардиология. 2008. №11. С.74–78.
7. Coronary sinus filling time: a novel method to assess microcirculatory function in patients with angina and normal coronaries / V. Haridasan, D. Nandan, D. Raju et al. // Indian Heart J. 2013. V. 65. P. 142-146. doi: 10.1016/j.ihj.2013.02.002. Epub 2013 Feb 21.
8. Prognostic significance of coronary sinus filling time in patients with angina and normal coronaries at one year follow up / P. Kadermuneer, G.V. Vinod, V. Haridasan et al. // Indian Heart J. 2015. V. 67. P. 245–249. Published online 2015 Jun 15. doi: 10.1016/j.ihj.2015.03.008
9. Соломенчук Т.М., Слаба Н.А. Оцінка добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні застосування комбінованої антигіпертензивної терапії // Здоров'я України. 2013. № 6. С.34-35.
10. Тривожно-депресивні розлади і контроль артеріальної гіпертензії: можливість фітотерапії / Соломенчук Т.М., Слаба Н.А., Климович О.Ю. та ін. // Ліки України. 2014. №7-8. С.91-96.
11. Grossman E. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Management of Hypertension // Diabetes Care. 2013. V. 36, Suppl 2. P.S307–S311.
12. Ruehlmann D.O., Mann G.E. Rapid nongenomic vasodilator actions of oestrogens and sex steroids // Curr Med Chem. 2000. V.7. P.533–541. [PubMed: 10702623].
13. Estradiol-treated mesenchymal stem cells improve myocardial recovery after ischemia / G.S. Erwin, P.R. Crisostomo, Y. Wang et al. // J Surg Res. 2009. V.152. P.319–324. [PubMed: 18511080].
14. Estradiol stimulates capillary formation by human endothelial progenitor cells: role of estrogen receptor-alpha/beta, heme oxygenase 1, and tyrosine kinase / I. Baruscotti, F. Barchiesi, E.K. Jackson et al. // Hypertension. 2010. V.56. P.397–404. [PubMed: 20644008].
15. Selective estrogen receptor-alpha agonist provides widespread heart and vascular protection with enhanced endothelial progenitor cell mobilization in the absence of uterotrophic action / C. Bolego, G. Rossoni, G.P. Fadini et al. // FASEB J. 2010. V.24. P.2262–2272.
16. Гелис Л.Г. Основные аспекты патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // Медицинские новости. 2003. №9. С. 27-32.
17. Беловол А.Н., Князькова И.И. Терапевтический потенциал мельдония при остром коронарном синдроме // Ліки України. 2012. №1. С. 48-53.
18. Зупанец І.А., Шебеко С.К., Отришко І.А. Значение элементов синергической политропности в механизме реализации фармакологического потенциала препарата Калпикор // Therapia. 2015. № 5. С. 48-50.
19. Корж А.Н., Краснокутский С.В., Васьяков Н.Н. Возможности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у больных хронической ишемической болезнью сердца // Серце і судини. 2015. № 2. С.50-55.
20. Dzerve V. MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» // Medicina (Kaunas). 2011. V.47, N 10. P.544–551.
21. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Шварц В.А. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде // Concilium medicum. 2010. № 5. С.94-98.
22. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната // Рос. кардиологический журн. 2009. №2. С.54–58.
23. Сьякте Н.И., Дзинтаре М.Я., Калвинш И.Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Калпикора – оригинального регулятора эндотелиальной функции // Медичні перспективи. 2012. Т. 17, № 2. С.4-13.
24. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // Российский кардиологический журнал. 2008. № 1. С. 71- 85.
25. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology /M. Roffi, C. Patrono, J.P. Collet et al// Europ. Heart J. 2015. V. 37. P.267–315.
26. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST : Наказ МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164. Київ, 2016. 78 с.
27. Менопауза: міждисциплінарні аспекти: навчальний посібник / Заремба Є.Х., Гжегоцький М.Р., Шатинська–Мицик І.С. та ін.; ЛНМУ. Львів, 2012. 121с.
28. Estradiol assays: applications and guidelines for the provision of clinical biochemistry service / W.A. Ratcliff, G.D. Carter et al. // Ann. Clin. Biochem. 1988. V. 25. P. 466-483.
29. Enzymatic Determination of Total serum Cholesterol / C.C. Allain, L.S. Poon, C.S.G. Chan et al. // Clin. Chem. 1974. V. 20. P. 470.
30. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. Минск, 1982. 367 с.
31. Glycosylated hemoglobins: increased glycosylation of hemoglobin A in diabetic patients / K.H. Gabbay, J.M. Sosenko, G.A. Banuchi et al. // Diabetes. 1979. V. 28. P. 337-340.
32. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. Одеса, 1998. С. 335-336; 367; 370-372.
33. Cockcroft D.W. Gault, M.H Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine // Nephron. 1976. V.16. P.31–41.
34. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк, В.А. Слободской // Укр. медичний часопис. 2003. №2. С. 80-83.
35. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. 1989. №7. С. 8.
36. Willerson J.T., Kereiakes D.J. Endothelial dysfunction // Circulation. 2003. V.108. P. 2060–2061.
37. Значення добового моніторингу артеріального тиску у практиці сімейного лікаря: методичні рекомендації / Укл.: Гечко М.М., Чубірко К.І., Чопей І.В. та ін. Ужгород, 2014. 24 с.
38. Краснов Л.А., Олейник В.П. Суточное мониторирование артериального давления. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине: учебное пособие / Национальный аэрокосмический ун-т им. Н.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт». Харьков, 2014. 56 с.
39. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. 64с.
40. Біостатистика / В.Ф. Москаленко, О.П. Гульчій, М.В. Голубчиков та ін. К.: Книга плюс, 2009. 184 с.

Статья поступила в редакцию 22.04.2019