

**Д. А. Волинський**

Івано-Франківський національний медичний університет

## Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з головних причин високої смертності, втрати працездатності та зниження якості життя у Європі, зокрема і в Україні [1, 2, 16]. Лікування ІХС ґрунтується на застосуванні антитромбоцитарних лікарських засобів, статинів, бета-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, нітратів, антагоністів кальцію [13]. Однак їх застосування не завжди забезпечує достатній ефект у реальній клінічній практиці [3]. Ключовою патогенетичною ланкою ІХС є ішемія, а також активація вільнорадикальних процесів у ішемізованій тканині, які руйнують клітинні структури. За наявності супутньої артеріальної гіпертензії (АГ) стан тканин погіршується внаслідок дисфункції ендотелію, що негативно впливає на перебіг ІХС та ускладнює її лікування [7]. На нашу думку, в комплексному лікуванні доцільно використовувати цитопротектори, які мають антиоксидантні властивості, а також можуть позитивно впливати на вивільнення NO. Одним із них є мельдоній, який блокує окиснення вільних жирних кислот (ВЖК) [4, 11, 15], зменшує інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і підвищує активність ендогенних антиоксидантів, нівелюючи таким чином наслідки оксидативного стресу. Доведено також, що мельдоній здатний зменшувати дисфункцію ендотелію і відповідно – нормалізувати судинний тонус. Крім цього, він виявляє й інші судинні ефекти: зменшує периферійний опір судин, усуває вазоспазм [10], а також сприяє зменшенню вмісту загального холестеролу, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів у крові [5]. Сказане вище свідчить про актуальність і перспективність дослідження застосування мельдонію у комплексному лікуванні хворих на ІХС зі супутньою АГ.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив мельдонію на ліпідний обмін, показники ехокардіографії (Ехо-КГ) у комплексному лікуванні хворих на стабільні варіанти ішемічної хвороби серця зі супутньою артеріальною гіпертензією.

**Матеріали й методи дослідження.** Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, у дослідження включено 66 хворих (6 – жінок, 60 – чоловіків, вік  $53,3 \pm 7,5$  року) із діагнозами «ІХС: стабільна стенокардія навантаження, II-III функціональний клас (ФК); хронічна серцева недостатність (ХСН): I-IIA стадія; ФК II-III», із яких у 40 хворих – із супутніми «АГ: II-III стадії, 2-го ступеня, ризик III (високий); ХСН I-IIA стадія; ФК II-III». Усіх обстежено на базі відділу інфаркту міокарда № 2 Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру з 2018 по 2020 роки.

Критерії включення: вік 45–61 рік; наявність стабільної ІХС, діагноз якої підтверджено згідно з Наказом МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця», із перенесеним протягом року до включення в дослідження, але не раніше ніж за шість місяців до його початку, інфарктом міокарда (ІМ), під час лікування якого проводили ревазуляризацію міокарда з використанням перкутанних коронарних втручань – балонної ангіопластики та стентування інфарктзалежних вінцевих артерій.

Критерії виключення: гемодинамічно значимі порушення ритму та провідності; гострий коронарний синдром у анамнезі раніше ніж за шість місяців до

початку дослідження; цукровий діабет (ЦД) або порушена толерантність до глюкози; хронічна ниркова, печінкова і дихальна недостатність.

Хворих поділено на дві групи по 40 і 26 відповідно. Перша група включала осіб зі стабільними варіантами ІХС та супутньою АГ, друга – без супутньої АГ.

Кожну з двох груп хворих поділили на дві підгрупи. До першої увійшли хворі, яким як доповнення до базового лікування був призначений мельдоній дозою 750,0 мг/д (таблетки пролонгованої дії «Тризіпін Лонг» 750,0 мг, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна) упродовж шести місяців (20 хворих першої групи зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ та 14 хворих другої групи – зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ). Другу підгрупу сформували з хворих, яким призначали лише базове антиангінальне, дезагрегантне, гіполіпідемічне лікування (20 хворих першої групи зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ та 12 хворих другої групи – зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ).

Ліпідний спектр крові оцінювали за показниками тригліцеридів (ТГ), загального холестеролу (ЗХ), холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в сироватці крові за допомогою реактивів фірми BIO-LACHEMA-TEST (Чехія) за поданими інструкціями. Індекс атерогенності (ІА) визначали за формулою:

$$IA = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПНЩ$$

Показники серцевої гемодинаміки визначали методом Ехо-КГ, що дало змогу отримати інформацію про структурно-анатомічний стан серця (клапанний апарат, розміри і геометрія камер серця, маса міокарда, внутрішньосерцеві шунти, наявність аневризми, стан перикарда) та функціональні характеристики (систолична і діастолічна функції шлуночків, регіонарна скоротливість лівого шлуночка (ЛШ), функція клапанів, тиск у легеневій артерії) за допомогою ехокардіографа Aplio 400 (Canon) із секторальними датчиками 2,5 і 3,5 МГц в М- і В-режимах відповідно до стандартної методики.

Систоличну функцію ЛШ оцінювали, визначивши фракцію викиду (ФВ) за стандартною методикою [14]. Оцінювали показники ремоделювання, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ. Також оцінювали кінцево-систоличний об'єм і розмір (КСО, КСР відповідно) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ в систолу та діастолу.

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за формулою, рекомендованою Американським товариством із ехокардіографії (ASE), у грамах:

$$ММЛШ = 0,8 \times \{1,04[(КДР + ТЗСд + ТМШПд)^3 - КДР^3]\} + 0,6$$

де ТЗСд і ТМШПд – кінцево-систолична товщина задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки ЛШ відповідно; КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) обчислювали за формулою:

$$ІММ (г/м^2) = ММЛШ/ППТ,$$

де ММЛШ – маса міокарда ЛШ, г; ППТ – площа поверхні тіла, м<sup>2</sup>.

Тиск у легеневій артерії (ЛА) визначали непрямым методом за формулою Дж. Б. Хікама:

$$P_m = A/3 + P_d,$$

де P<sub>m</sub> – середній динамічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; А – пульсовий тиск, мм рт. ст.; P<sub>d</sub> – мінімальний або діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA-10 і пакета статистичних функцій програми Microsoft-Excel на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу.

Отримані в дослідженні кількісні показники спершу перевірили на тип їх розподілу за методом А. М. Колмогорова – М. В. Смирнова і Х. Лілефорса (А. N. Kolmogorov – N. V. Smirnov & H. Lilliefors test for normality) та W-тестом С. С. Шапіро – М. Вілка (S. S. Shapiro – M. Wilk's W test). Оскільки всі вони не відповідали закону нормального розподілу, то для подання мір центральної тенденції (Measures of Central Tendency) обрали медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (LQ-UQ). Відповідно для перевірки нульової гіпотези застосовували непараметричний тест U-критерій Г. Б. Манна – Д. Р. Вітні (H. B. Mann – D. R. Whitney U Test), значення  $p < 0,05$  оцінювали вірогідними.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ (табл. 1), яким як доповнення до шестимісячного базового лікування додавали мельдоній, у сироватці крові достовірно знизилася концентрація ЗХ з 5,07 до 4,34 ммоль/л, ЛПНЩ – з 2,07 до 1,70 ммоль/л. Також вдалося досягти зниження ІА з 3,60 до 2,90.

Таблиця 1

**Динаміка показників ліпідограми у хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця і супутньою артеріальною гіпертензією, що їм як доповнення до базового лікування призначали мельдоній та без нього**

Показники (референтні значення)	Підгрупа	До лікування Me (LQ-UQ)	Тривалість лікування	
			1 місяць Me (LQ-UQ)	6 місяців Me (LQ-UQ)
1	2	3	4	5
ЗХ, ммоль/л (2,80–4,50 ммоль/л)	Перша (базове лікування (БЛ) + мельдоній), n = 20	5,07 (3,70–6,10)	4,34 (3,10–5,8) $p > 0,05$ $\Delta -1,1 \%$	4,34 (3,10–5,8) $p < 0,05$ $\Delta -14,4 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	4,53 (3,20–5,90)	4,48 (3,20–5,90) $p > 0,05$ $\Delta -1,1 \%$	4,18 (3,10–5,70) $p > 0,05$ $\Delta -7,7 \%$

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
ТГ, ммоль/л (<1,70 ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,73 (1,40– 2,50)	1,65 (1,30– 2,30) $p > 0,05$ $\Delta -4,6\%$	1,37 (1,20– 1,90) $p > 0,05$ $\Delta -20,8\%$
	Друга (БЛ), n=20	1,70 (1,30– 2,40)	1,63 (1,30– 2,40) $p > 0,05$ $\Delta -4,1\%$	1,43 (1,20– 2,10) $p > 0,05$ $\Delta -15,8\%$
ЛПНЦ, ммоль/л (<1,80 ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	2,07 (1,60– 2,60)	1,92 (1,60– 2,50) $p > 0,05$ $\Delta -7,2\%$	1,70 (1,50– 2,20) $p < 0,05$ $\Delta -17,9\%$
	Друга (БЛ), n = 20	1,93 (1,40– 2,20)	1,88 (1,50– 2,20) $p > 0,05$ $\Delta -2,6\%$	1,67 (1,20– 2,10) $p < 0,05$ $\Delta -13,4\%$
ЛПВЩ, ммоль/л (>1,00 ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,08 (0,70– 1,30)	1,11 (0,80– 1,30) $p > 0,05$ $\Delta 2,8\%$	1,16 (0,80– 1,30) $p > 0,05$ $\Delta 7,4\%$
	Друга (БЛ), n = 20	1,16 (0,8– 1,4)	1,17 (0,8– 1,4) $p > 0,05$ $\Delta 0,8\%$	1,21 (0,8– 1,4) $p < 0,05$ $\Delta 4,3\%$
ІА (2,00– 3,00)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	3,60 (2,80– 4,60)	3,40 (2,70– 4,30) $p > 0,05$ $\Delta -5,5\%$	2,90 (2,40– 3,80) $p < 0,05$ $\Delta -19,4\%$
	Друга (БЛ), n = 20	3,10 (2,60– 4,60)	2,90 (2,30– 4,20) $p > 0,05$ $\Delta -6,4\%$	2,70 (2,30– 4,00) $p > 0,05$ $\Delta -12,9\%$

**Примітки:**  $p$  – достовірність відмінностей із показниками до лікування;  $\Delta$  – приріст або зменшення (-) показника під час лікування, у відсотках до показників до початку лікування.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ, яким проводили лише базове лікування, у сироватці крові достовірно знизилася концентрація ЛПНЦ – з 1,93 до 1,67 ммоль/л, а також підвищилася концентрація ЛПВЩ – з 1,16 до 1,21 ммоль/л.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ (табл. 2), що їм як доповнення до шести-місячного базового лікування додавали мельдоній, достовірно знизилася концентрація ЗХ в сироватці крові з 4,18 до 3,93 ммоль/л, ЛПНЦ – з 1,62 до 1,19 ммоль/л, ІА – з 2,60 до 2,30 і збільшилася концентрація ЛПВЩ у сироватці крові з 1,18 до 1,37 ммоль/л.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ, яким проводили лише базове лікування, значних змін цих показників не фіксували.

Такі ж результати отримували інші дослідники в клінічних дослідженнях, присвячених вивченню ефекту мельдонію на метаболізм ліпідів. Так, доведено, що використання мельдонію в комбінованому лікуванні хворих на ІХС з ХСН та коморбідним ЦД позитивно впливає на показники ліпідного обміну, достовірно знижуючи концентрацію ТГ і ЗХ в сироватці крові [6, 8]. У нашому дослідженні в дослідних групах фіксували достовірне зниження кон-

центрації атерогенних ЗХ та ЛПНЦ в сироватці крові, проте без істотних змін ТГ. У згаданих дослідженнях виявлено здатність мельдонію знижувати ступінь вираженості інсулінорезистентності, що також застосовне у клінічній практиці лікування серцево-судинних ускладнень хворих на ЦД [12].

Таблиця 2

**Динаміка показників ліпідограма у хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця без супутньої артеріальної гіпертензії, що їм як доповнення до базового лікування призначали мельдоній та без нього**

Показники (референтні значення)	Підгрупа	До лікування Ме (LQ– UQ)	Тривалість лікування	
			1 місяць Ме (LQ– UQ)	6 місяців Ме (LQ– UQ)
ЗХ, ммоль/л (2,80–4,50 ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	4,18 (3,40– 5,30)	4,02 (3,10– 5,10) $p > 0,05$ $\Delta -3,8\%$	3,93 (3,10– 4,90) $p < 0,05$ $\Delta -5,9\%$
	Друга (БЛ), n = 12	4,78 (3,60– 5,90)	4,55 (3,40– 5,60) $p > 0,05$ $\Delta -4,8\%$	4,31 (3,30– 5,10) $p > 0,05$ $\Delta -9,8\%$
ТГ, ммоль/л (<1,70 ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,18 (1,00– 1,60)	1,11 (0,80– 1,60) $p > 0,05$ $\Delta -5,9\%$	0,93 (0,80– 1,50) $p > 0,05$ $\Delta -21,1\%$
	Друга (БЛ), n = 12	1,48 (1,10– 1,70)	1,40 (1,10– 1,60) $p > 0,05$ $\Delta -5,4\%$	1,27 (1,00– 1,60) $p > 0,05$ $\Delta -14,1\%$
ЛПНЦ, ммоль/л (<1,80 ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,62 (1,20– 2,20)	1,45 (1,10– 2,20) $p > 0,05$ $\Delta -10,4\%$	1,19 (1,00– 2,10) $p < 0,05$ $\Delta -26,5\%$
	Друга (БЛ), n = 12	2,21 (1,40– 2,90)	2,12 (1,30– 2,80) $p > 0,05$ $\Delta -4,1\%$	1,70 (1,30– 2,50) $p > 0,05$ $\Delta -23,1\%$
ЛПВЩ, ммоль/л (>1,00 ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,18 (0,80– 1,30)	1,22 (0,80– 1,40) $p > 0,05$ $\Delta 3,3\%$	1,37 (0,90– 1,50) $p < 0,05$ $\Delta 16,1\%$
	Друга (БЛ), n = 12	1,32 (0,90– 1,50)	1,34 (0,90– 1,70) $p > 0,05$ $\Delta 1,5\%$	1,37 (0,90– 1,80) $p > 0,05$ $\Delta 3,8\%$
ІА (2,00– 3,00)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	2,60 (2,10– 3,60)	2,40 (2,00– 3,50) $p > 0,05$ $\Delta -7,6\%$	2,30 (1,85– 3,15) $p < 0,05$ $\Delta -11,5\%$
	Друга (БЛ), n = 12	2,80 (2,30– 3,60)	2,50 (2,20– 3,10) $p > 0,05$ $\Delta -10,7\%$	2,50 (2,10– 3,10) $p > 0,05$ $\Delta -10,7\%$

**Примітки:**  $p$  – достовірність відмінностей із показниками до лікування;  $\Delta$  – приріст або зменшення (-) показника під час лікування, у відсотках до показників до початку лікування.

Позитивний вплив мельдонію на ліпідний обмін є його плейотропним ефектом. Однак основний його ефект зумовлений зменшенням витрат кисню в організмі. Мельдоній забезпечує ішемічне прекодиціювання за рахунок зниження швидкості трансмембранного транспорту ВЖК, ацил-СоА і ацилкарнітину в клітини, зменшення споживання кисню, уповільнення  $\beta$ -окиснення ВЖК та підвищення швидкості біосинтезу  $\gamma$ -бутиробетайну; він індукує біосинтез NO в ендотелії кровоносних судин, зменшуючи опір периферійних кровоносних судин і агрегацію тромбоцитів, підвищуючи еластичність мембран еритроцитів; сприяє мінімізації метаболічного ацидозу, що виникає в результаті активації анаеробного гліколізу і нагромадження молочної кислоти. Саме тому побутує думка, що застосування р-FOX-інгібіторів блокує парціальне окиснення ВЖК та безпосередньо впливає на метаболізм ішемізованого міокарда, дозволяючи зменшити вираженість метаболічних порушень, які лежать в основі дестабілізації ІХС [9].

У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ (табл. 3), що їм як доповнення до шестимісячного базового лікування додавали мельдоній, достовірно знижується ІММЛШ – з 109,10 до 91,20 г/м<sup>2</sup>, зменшується КСР – з 4,01 до 3,70 см, знижується тиск в ЛА – з 28,90 до 25,10 мм рт. ст., а також ТЗСЛШД – з 1,02 до 0,87 см і ММЛШ – з 216,90 до 181,50 г.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ під впливом шестимісячного лише базового лікування достовірно зменшився КДР – з 5,60 до 5,30 см і ММЛШ – з 230,90 до 204,60 г.

Таблиця 3

**Динаміка показників ехокардіографії у хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця і супутньою артеріальною гіпертензією, що їм як доповнення до базового лікування призначали мельдоній та без нього**

Показники (референтні значення)	Група	До лікування Ме (LQ-UQ)	Після шести місяців лікування Ме (LQ-UQ)
1	2	3	4
КДО, мл (110,00–145,00 мл)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	156,50 (135,50–166,50) <i>p</i> > 0,05*	145,80 (130,50–154,00) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -6,8 %
	Друга (БЛ), n = 20	142,20 (127,00–154,00) <i>p</i> > 0,05*	132,90 (121,50–139,00) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -6,5 %
КСО, мл (45,00–75,00 мл)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	70,60 (62,00–79,00) <i>p</i> > 0,05*	64,50 (56,00–70,00) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -8,6 %
	Друга (БЛ), n = 20	78,60 (66,00–79,00) <i>p</i> > 0,05*	71,80 (61,00–72,50) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -8,6 %

1	2	3	4
КДР, см (3,70–5,60 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	5,40 (5,20–5,60) <i>p</i> > 0,05*	5,30 (5,10–5,45) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -1,9 %
	Друга (БЛ), n = 20	5,60 (5,30–5,80) <i>p</i> > 0,05*	5,30 (5,10–5,45) <i>p</i> < 0,05 $\Delta$ -5,3 %
КСР, см (3,10–4,30 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	4,01 (3,80–4,20) <i>p</i> > 0,05*	3,70 (3,45–4,00) <i>p</i> < 0,05 $\Delta$ -7,7 %
	Друга (БЛ), n = 20	4,20 (3,90–4,20) <i>p</i> > 0,05*	3,90 (3,65–4,00) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -7,1 %
ТМШПс, см (0,80 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,12 (0,97–1,20) <i>p</i> > 0,05	1,04 (0,96–1,14) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -7,1 %
	Друга (БЛ), n = 20	1,07 (1,00–1,20) <i>p</i> > 0,05*	1,00 (1,00–1,12) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -6,5 %
ТМШПд, см (0,60–1,00 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,04 (0,90–1,20) <i>p</i> > 0,05*	0,97 (0,90–1,02) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -6,7 %
	Друга (БЛ), n = 20	1,02 (0,92–1,10) <i>p</i> > 0,05*	0,97 (0,90–1,02) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -4,9 %
ТЗСЛШс, см (0,80–1,20 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,09 (1,00–1,20) <i>p</i> > 0,05*	1,00 (0,96–1,04) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -8,3 %
	Друга (БЛ), n = 20	1,12 (0,97–1,27) <i>p</i> > 0,05*	1,06 (1,00–1,17) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -5,3 %
ТЗСЛШД, см (0,60–1,00 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,02 (0,93–1,09) <i>p</i> > 0,05*	0,87 (0,81–0,91) <i>p</i> < 0,05 $\Delta$ -14,7 %
	Друга (БЛ), n = 20	1,04 (0,92–1,14) <i>p</i> > 0,05*	1,04 (0,92–1,14) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ 0 %
ФВ, % (55–75 %)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	49,70 (48,00–52,00) <i>p</i> > 0,05*	51,70 (47,90–55,10) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ 4,0 %
	Друга (БЛ), n = 20	49,30 (48,00–52,00) <i>p</i> > 0,05*	51,10 (48,30–54,60) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ 3,6 %
Тиск в ЛА, мм рт. ст. (<25 мм рт. ст.)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	28,90 (26,50–31,50) <i>p</i> > 0,05*	25,10 (23,00–26,50) <i>p</i> < 0,05 $\Delta$ -13,1 %
	Друга (БЛ), n = 20	31,60 (27,00–33,80) <i>p</i> > 0,05*	29,30 (23,50–32,00) <i>p</i> > 0,05 $\Delta$ -7,3 %

Закінчення табл. 3

1	2	3	4
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup> (50,00–102,00 г/м <sup>2</sup> )	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	109,10 (97,50–120,00) <i>p</i> > 0,05*	91,20 (76,50–105,90) <i>p</i> < 0,05 Δ -16,4 %
	Друга (БЛ), n = 20	113,60 (99,70–126,20) <i>p</i> > 0,05*	100,70 (88,10–113,70) <i>p</i> > 0,05 Δ -11,3 %
ММЛШ, г (96,00–200,00 г)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	216,90 (195,80–230,80) <i>p</i> > 0,05*	181,50 (151,20–209,40) <i>p</i> < 0,05 Δ -16,3 %
	Друга (БЛ), n = 20	230,90 (204,30–242,10) <i>p</i> > 0,05*	204,60 (178,70–218,30) <i>p</i> < 0,05 Δ -11,4 %

**Примітки:** \* – з чим порівнювали; *p* – достовірність відмінностей із показниками до лікування; Δ – приріст або зменшення (-) показника під час лікування, у відсотках до показників до початку лікування.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ (табл. 4), що їм як доповнення до шести-місячного базового лікування додавали мельдоній, достовірно знижувалися показники ММЛШ – з 232,20 до 183,90 г та ІММЛШ – з 121,50 до 96,40 г/м<sup>2</sup>.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ під впливом шестимісячного лише базового лікування достовірно зменшилася ТЗСЛШс – з 1,11 до 1,00 см.

Таблиця 4

**Динаміка показників ехокардіографії у хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця без супутньої артеріальної гіпертензії, що їм як доповнення до базового лікування призначали мельдоній та без нього**

Показники (референтні значення)	Група	До лікування Me (LQ-UQ)	Після шести місяців лікування Me (LQ-UQ)
1	2	3	4
КДО, мл (110,00–145,00 мл)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	157,20 (124,00–167,00)	145,10 (120,00–168,50) <i>p</i> > 0,05 Δ -7,6 %
	Друга (БЛ), n = 12	138,80 (130,00–147,00)	136,10 (128,00–143,00) <i>p</i> > 0,05 Δ -1,9%
КСО, мл (45,00–75,00 мл)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	82,16 (71,00–93,00)	75,00 (56,50–91,00) <i>p</i> > 0,05 Δ -8,7 %
	Друга (БЛ), n = 12	68,60 (62,00–79,00)	67,30 (55,00–76,00) <i>p</i> > 0,05 Δ -1,9 %

Продовження табл. 4

1	2	3	4
КДР, см (3,70–5,60 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	5,60 (5,05–6,10)	5,20 (4,75–5,70) <i>p</i> > 0,05 Δ -7,1 %
	Друга (БЛ), n = 12	5,30 (5,10–5,50)	5,20 (5,10–5,40) <i>p</i> > 0,05 Δ -1,9 %
КСР, см (3,10–4,30 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	4,20 (3,70–4,60)	3,90 (3,50–4,25) <i>p</i> > 0,05 Δ -7,1 %
	Друга (БЛ), n = 12	3,90 (3,70–4,20)	3,80 (3,60–4,00) <i>p</i> > 0,05 Δ -2,6 %
ТМШПс, см (0,80 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,11 (0,85–1,31)	1,02 (0,80–1,22) <i>p</i> > 0,05 Δ -8,1 %
	Друга (БЛ), n = 12	0,99 (0,82–1,15)	0,95 (0,80–1,10) <i>p</i> > 0,05 Δ -4,0 %
ТМШПд, см (0,60–1,00 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,02 (0,88–1,19)	0,93 (0,80–1,09) <i>p</i> > 0,05 Δ -8,8 %
	Друга (БЛ), n = 12	0,94 (0,82–1,06)	0,90 (0,80–0,98) <i>p</i> > 0,05 Δ -4,2 %
ТЗСЛШс, см (0,80–1,20 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,11 (0,98–1,25)	1,00 (0,88–1,10) <i>p</i> > 0,05 Δ -9,9 %
	Друга (БЛ), n = 12	1,11 (1,00–1,20)	1,00 (0,98–1,07) <i>p</i> < 0,05 Δ -9,9 %
ТЗСЛШд, см (0,60–1,00 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,07 (0,91–1,23)	0,97 (0,86–1,13) <i>p</i> > 0,05 Δ -9,3 %
	Друга (БЛ), n = 12	0,99 (0,91–1,08)	0,95 (0,91–1,01) <i>p</i> > 0,05 Δ -4,0 %
ФВ, % (55–75 %)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	47,30 (44,00–51,00)	49,40 (45,40–53,60) <i>p</i> > 0,05 Δ 4,4 %
	Друга (БЛ), n = 12	49,90 (48,00–52,00)	50,50 (46,85–57,00) <i>p</i> > 0,05 Δ 1,2 %
Тиск в ЛА, мм рт. ст. (<25 мм рт. ст.)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	35,20 (27,50–41,75)	31,10 (24,00–37,00) <i>p</i> > 0,05 Δ -11,6 %
	Друга (БЛ), n = 12	27,40 (24,80–32,00)	26,80 (24,00–31,00) <i>p</i> > 0,05 Δ -2,2 %

Закінчення табл. 4

1	2	3	4
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup> (50,00–102,00 г/м <sup>2</sup> )	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	121,50 (104,67– 141,19)	96,40(78,75– 113,24) p < 0,05 Δ -20,6 %
	Друга (БЛ), n = 12	99,60 (89,60– 107,09)	89,80 (82,27– 96,65) p > 0,05 Δ -9,8 %
ММЛШ, г (96,00– 200,00 г)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	232,20 (204,33– 258,95)	183,90 (159,82– 216,43) p < 0,05 Δ -20,8 %
	Друга (БЛ), n = 12	216,90 (196,71– 242,10)	177,40 (172,30– 189,00) p > 0,05 Δ -18,2 %

**Примітки:** p – достовірність відмінностей з показниками до лікування; Δ – приріст або зменшення (-) показника під час лікування, у відсотках до показників до початку лікування.

Подібні результати вдалося отримати іншим дослідникам у клінічних дослідженнях, присвячених вивченню ефекту мельдонію. Так, доведено, що в результаті використання мельдонію в комбінованому лікуванні хворих зі стабільними варіантами ІХС і ХСН упродовж двох тижнів достовірно зменшилися

КДР, ІММЛШ та розміри лівого передсердя, а також зросла ФВ ЛШ [5]. Недостовірність деяких результатів у вказаному дослідженні зумовлена, ймовірно, нетривалим застосуванням мельдонію. У нашому випадку достовірні зміни вдалося зафіксувати лише після шести місяців додаткового його застосування.

**Висновки.** У групі хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ за умови додавання до базового лікування мельдонію упродовж шести місяців ми зафіксували зниження показників ЗХ, ЛПНЦ і ІА. Також достовірно знизилась показники ТЗСЛШд, тиск в ЛА, ІММЛШ та ММЛШ. У групі хворих, яким призначали лише базове лікування, достовірно знижувались показники ЛПНЦ, КДР, ММЛШ і збільшувалась концентрація ЛПВЩ. У групі хворих зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ фіксували зниження показників ЗХ, ЛПНЦ, ІА та підвищення ЛПВЩ, тобто у групі хворих зі стабільними варіантами ІХС без АГ дещо більш виражений позитивний антиатеросклерозний лікувальний ефект. Також достовірно знизилась показники ІММЛШ і ММЛШ. Без додаткового застосування мельдонію у цій групі спостерігалось лише зниження ТЗСЛШс.

Отже, доцільно використовувати мельдоній у комплексному лікуванні хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії.

## Список літератури

- Ганзюк ВА. Динаміка захворюваності та поширеності хвороб системи кровообігу серед населення України на сучасному етапі: Національний та регіональний аспекти. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2014;60(2):74–78 (Hanziuk VA. Dynamics of morbidity and prevalence of diseases of the circulatory system among the population of Ukraine at the present stage: National and regional aspects. Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine. 2014;60(2):74-78). (Ukrainian)
- Кошеля ІІ, Скрип ВВ. Епідеміологія ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда в Закарпатській області. Україна. Здоров'я нації. 2019;3(56):51–54 (Koshelia II, Skryp VV. Epidemiology of coronary heart disease and myocardial infarction in the Transcarpathian region. Ukraine. Health of the Nation. 2019;3(56):51-54). (Ukrainian)
- Михин ВП, Тюриков ПЮ. Протиішемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией. Медицинский Совет. 2016;13:56–60 (Mikhin VP, Tyurikov PYu. Anti-ischemic and antioxidant activity of meldonium in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris. Medical Advice. 2016;13:56-60). (Russian) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-56-60>
- Савина НМ. Возможности применения миокардиального цитопротектора тиотриазолина в кардиологической практике. Кардиология. 2016;56(1):86–92 (Savina NM. Possibilities of using the myocardial cytoprotector thiotriazoline in cardiological practice. Cardiology. 2016;56(1):86-92). (Russian) <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.1.86-92>
- Стаценко МЕ, Шилина НН, Туркина СВ. Применение мельдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. Терапевтический архив. 2014;86(4):30–35 (Statsenko ME, Shilina NN, Turkina SV. The use of meldonium in the complex treatment of patients with heart failure in the early postinfarction period. Therapeutic Archive. 2014;86(4):30-35). (Russian)
- Стаценко МЕ, Туркина СВ, Фабрицкая СВ, Тыщенко ИА, Полетаева ЛВ. Эффективность применения мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях коморбидности. Медицинский Совет. 2017;5:20–22 (Statsenko ME, Turkina SV, Fabritskaya SV, Tyshchenko IA, Poletayeva LV. The efficacy of meldonium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology in conditions of comorbidity. Medical Council. 2017;5:20-22). (Russian) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-20-22>
- Aronow W, Frishman W. Contemporary drug treatment of hypertension: focus on recent guidelines. Drugs. 2018;78(5):567–576. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0887-5>
- Babinets LS, Melnyk NA, Kryskiv OI, Korylchuk NI, Nadkevich AL. Metabolic therapy in the complex treatment of chronic pancreatitis with stable coronary artery disease. Wiad Lek. 2020;73(11):2494–2497. <https://doi.org/10.36740/WLek202011128>
- D'Orta R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A et al. The role of oxidative stress in cardiac disease: from physiological response to injury factor. Oxid Med Cell Longev. 2020;5732956. <https://doi.org/10.1155/2020/5732956>
- Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacol Res. 2016;113(PtB):771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>

11. ncalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vasc Pharm.* 2018;100:1-19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
12. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1404-1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.061>
13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
15. Lyamina NP, Razborov IB, Karpov ES. Clinical and economic aspects of meldonium as part of physical rehabilitation programs in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary interventions. *Kardiologija.* 2016;56(8):13-18. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.8.13-18>
16. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>

Стаття надійшла до редакції журналу 02.09.2021 р.

#### Конфлікт інтересів

Автор цієї статті стверджує, що конфлікту інтересів немає.

## Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії

Д. А. Волинський

**Вступ.** Застосування мельдонію, який має антиоксидантні властивості, позитивно впливає на вивільнення NO та володіє ліпідознижувальним ефектом, є перспективним у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ).

**Мета.** Оцінити вплив мельдонію на ліпідний обмін, динаміку ехокардіографії у складі комплексного лікування у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією навантаження і супутньою АГ.

**Матеріали й методи.** Оцінювали показники тригліцеридів, загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів високої щільності, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові, індекс атерогенності. Показники серцевої гемодинаміки визначали методом ехокардіографії з оцінкою кінцевого систолічного і діастолічного об'єму та розмірів, товщини міжшлуночкової перегородки й задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), фракції викиду ЛШ, тиску в легеневій артерії, маси міокарда ЛШ та індексу маси міокарда ЛШ.

**Результати.** Додаткове застосування мельдонію в комплексному лікуванні через шість місяців сприяло зниженню ключових показників ліпідограми, а також позитивно впливало на геометрію серця.

**Висновки.** Доцільно використовувати мельдоній у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією навантаження і супутньою артеріальною гіпертензією.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, мельдоній, ехокардіографія, ліпідний спектр крові.

## Influence of Meldonium on Blood Lipid Spectrum and Echocardiography Parameters in Patients with Coronary Heart Disease and or Without concomitant Arterial Hypertension

D. Volynskiy

**Introduction.** Coronary heart disease (CHD) is one of the main causes of high mortality, disability and reduced quality of life for patients in both Europe and Ukraine. Modern drug therapy of coronary heart disease in combination with arterial hypertension (AH) does not always achieve a satisfactory therapeutic effect. The use of meldonium,

which has antioxidant properties, has a positive effect on NO release and has a lipid-lowering effect is promising for patients with AH.

**The aim of the study.** To evaluate the influence of meldonium on lipid metabolism and echocardiography parameters in combination therapy in patients with CHD with stable angina and concomitant AH.

**Materials and methods.** We examined 66 patients with CHD, stable angina pectoris II-III functional class, 40 of them with concomitant AH stage II-III. Patients were divided into 2 groups of 40 and 26 patients, respectively. The first group included patients with CHD and concomitant AH, the second - without pre-existing hypertension. Each of the groups was further divided into 2 subgroups:

1) Patients who were prescribed meldonium at a dose of 750.0 mg/d for 6 months in addition to the basic therapy of the underlying disease (n = 20 for CHD + AH and n = 14 for CHD without hypertension).

2) Patients who continued basic antianginal, disaggregating, hypolipidemic therapy (n = 20 for CHD + AH and n = 12 for CHD without hypertension).

Serum levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol were assessed. Indicators of cardiac hemodynamics were determined by echocardiography with assessment of left ventricular end systolic and diastolic volumes and diameters (LVESV, LVEDV, LVESD, LVEDD respectively), the thickness of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle (IVST, LVPWT respectively), pulmonary artery pressure (PAP), LV myocardial mass (LVM) and LV myocardial mass index (LVMI).

**Results.** The use of meldonium for 6 months in patients with CHD and concomitant AH led to a decrease in the concentration of total cholesterol from 5.07 to 4.34 mmol/l and LDL from 2.07 to 1.70 mmol/l. In the group of patients without concomitant hypertension there was a decrease in the concentration of total cholesterol from 4.80 to 3.93 mmol/l, LDL from 1.62 to 1.18 mmol/l and an increase in HDL from 1.18 to 1.37 mmol/l. At 6-month administration of meldonium as a part of combination therapy of patients with CHD with concomitant AH, there is a decrease in LVM from 216.90 g to 181.50 g and LVMI from 109.10 g/m<sup>2</sup> up to 91.20 g/m<sup>2</sup>. In patients without concomitant hypertension, a decrease in LVM from 232.20 g to 183.90 g and LVMI from 121.50 g/m<sup>2</sup> to 96.40 g/m<sup>2</sup> was observed.

**Conclusions.** Our study showed that meldonium has a positive effect on lipid metabolism and echocardiography. In the group of patients with coronary heart disease and concomitant hypertension on the background of additional use of meldonium for six months, we registered a decrease in TC, LDL and AI. LVPWT, PAP, LVM and LVMI also significantly decreased. In the group of patients with coronary heart disease without concomitant hypertension, we registered a decrease in TC, LDL, AI and an increase in HDL. LVM and LVMI also decreased significantly. Therefore, we consider it appropriate to use meldonium in the complex treatment of patients with coronary heart disease with stable angina and concomitant hypertension.

**Keywords:** coronary heart disease, arterial hypertension, meldonium, echocardiography, blood lipid spectrum.

#### Відомості про автора

Волинський Денис Андрійович; Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2); асистент кафедри; +38(066)825-49-15; denys\_volynskiy@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4849-8197>