

АНОТАЦІЯ

Волинський Д.А. Клініко-патогенетичні закономірності відновного періоду після перкутанного коронарного втручання у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

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

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

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

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

Мета і завдання дослідження. Підвищення ефективності лікування хворих на стабільну ІХС із супутньою АГ шляхом вивчення клініко-патогенетичних характеристик, діагностики та прогнозування перебігу захворювання в пізньому постінфарктному періоді і розробка, на цій основі, способу лікування таких хворих із застосуванням фолієвої кислоти та мельдонію.

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

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

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

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

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

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

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено дані щодо діагностики та диференційованого лікування стабільної ІХС у хворих із супутньою АГ.

Вивчено клінічні та патогенетичні закономірності розвитку стабільної ІХС в залежності від наявності супутньої АГ. Констатовано, що поєднання СІХС та АГ достовірно погіршує клінічний перебіг захворювання, призводячи до збільшення частоти ангінальних нападів, зниження толерантності до фізичних навантажень та збільшення числа порушень ритму та провідності.

Доведено, що підвищення рівнів MA і ST2 є предикторами прогресування СІХС на фоні АГ. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями MA і ЗХ, а також між MA і ЛПНГ у пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ. Констатовано прямий кореляційний зв'язок між рівнем ST2 і ІММЛШ.

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

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

Доведена можливість стримання прогресування СІХС шляхом застосування у лікуванні фолієвої кислоти та мельдонію. Встановлено нові фармакодинамічні ефекти мельдонію і фолієвої кислоти та їхній вплив на перебіг стабільної ІХС в залежності від наявності АГ.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено комплексний підхід до оцінки перебігу стабільної ІХС на фоні супутньої АГ.

Запропоновано сучасний спосіб прогнозування прогресування СІХС в поєднанні з АГ шляхом визначення рівнів ST2 та МА у сироватці крові хворих. Визначено контингент хворих контингент хворих із високим ризиком несприятливого перебігу поєднаної патології.

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

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, відновний період, якість життя, перкутанне коронарне втручання, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, мельдоній, фолієва кислота.

ANNOTATION

Volynskiy D.A. Clinical-pathogenetic regularities of the recovery period after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary heart disease with concomitant arterial hypertension. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

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

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

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

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

The purpose and tasks of the research. To increase the effectiveness of treatment of patients with stable coronary artery disease with concomitant hypertension by studying the clinical and pathogenetic characteristics, diagnosis and prognosis of the course of the disease in the late post-infarction period and to develop, based on this, a method of treating such patients with the use of folic acid and meldonium.

The results. The dissertation is an independent scientific work. According to the results of the study, it was established that stable CHD against the background of concomitant hypertension is characterized by a complicated course. This is manifested

by a worsening of the clinical condition, a decrease in tolerance to physical exertion, a deterioration in its individual perception, a higher functional class of heart failure, manifestations of left ventricular hypertrophy, a decrease in the bioelectric activity of the heart, and more frequent occurrence of rhythm and conduction disorders.

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

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

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

It has been proven that the use of a combination of folic acid and meldonium against the background of standard treatment in patients with stable CHD and concomitant hypertension is accompanied by a positive clinical effect, anti-ischemic and cytoprotective effect. The use of these drugs stimulates reverse remodeling of the myocardium of the left ventricle, improves the clinical condition of patients, increases the functional class of heart failure, which is manifested in an increase in the patient's ability to cover the distance within 6 minutes by 29,9% and an improvement in individual perception of the load by 48,1%. The combined use of folic acid and meldonium against the background of standard therapy for 6 months reduced the risk of developing recurrent acute coronary syndrome ($OR = 0,27$; $[CI = 0,02-2,65]$).

The combined use of folic acid and meldonium allows to increase the effectiveness of treatment of patients with stable CHD, regardless of the presence of

concomitant hypertension, which is manifested by a decrease in clinical signs, the formation of a lower functional class in such patients, a decrease in the incidence of repeated acute coronary syndromes, and an improvement in the subjective quality of life indicator.

Scientific novelty of the obtained results. The data on the diagnosis and differential treatment of stable coronary artery disease in patients with concomitant hypertension have been supplemented.

The clinical and pathogenetic regularities of the development of stable CHD depending on the presence of concomitant hypertension were studied. It was established that the combination of stable CHD and hypertension reliably worsens the clinical course of the disease, leading to an increase in the frequency of anginal attacks, a decrease in tolerance to physical exertion, and an increase in the number of rhythm and conduction disorders.

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

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

The possibility of restraining the progression of stable CHD by using folic acid and meldonium in treatment has been proven. New pharmacodynamic effects of meldonium and folic acid and their influence on the course of stable CHD depending on the presence of hypertension were established.

Practical value of research. A comprehensive approach to the assessment of the course of stable CHD against the background of concomitant hypertension has been developed.

A modern method of predicting the progression of stable CHD in combination with hypertension by determining the levels of ST2 and MA in the blood serum of patients is proposed. A contingent of patients with a high risk of an adverse course of the combined pathology has been determined.

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

Key words: stable coronary heart disease, arterial hypertension, recovery period, quality of life, percutaneous coronary intervention, oxidative stress, endothelial dysfunction, meldonium, folic acid.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Volynskyi D, Vakaliuk I. Use of meldonium in the treatment of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension. *EUREKA: Health Sciences*. 2019; 6: 9-14. URL: <http://eu-jr.eu> DOI: 10.21303/2504-5679.2019.001018. (Дисертант провів підбір пацієнтів, провів із пацієнтами проби з дозованим фізичним навантаженням, провів статистичні обрахунки, підготував роботу до друку. Співавтор професор Вакалюк І. П. надав консультативну допомогу та здійснив редакційні правки).
2. Denys A. Volynskyi. Influence of Meldonium on the Quality of Life of Patients with Coronary Artery Disease and Concomitant Arterial Hypertension During the Recovery Treatment Period After Percutaneous Coronary Intervention. *Acta Balneol*. 2021; LXIII (4(166)):289-94. DOI:10.36740/ABAL202104107.
3. Волинський Д. Перспективи застосування мeldonium та фолієвої кислоти для покращення стану пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією. *Art Of Medicine Scientific and practical journal [інтернет]*. 30 Груд. 2021; 5(4(20)):13-9. Available from:

<https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/714>. DOI:

<https://doi.org/10.21802/artm.2021.4.20.13>.

4. Волинський Д. Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії. *Lviv Clinical Bulletin*. 2021; 3(35) - 4(36): 50-7. <https://doi.org/10.25040/lkv2021.03-04.050>.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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

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

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

4. Волинський ДА. Використання мельдонію для покращення ефективності антиангінальної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою

серця та супутньою артеріальною гіпертензією. Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, заснована на доказах», 13-14 травня 2021р. с.7-8.

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