

ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ»
ДЕРЖАВНЕ УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МАКУХА ЮЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 616.127-005.8+612.616.31

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ПІДХОДІВ ДО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА У МОЛОДОМУ ВІЦІ**

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Спеціальністю 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Ю.М. Макуха

Науковий керівник: Кравченко Анатолій Миколайович, доктор медичних
наук, доцент

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Макуха Ю.М. Клінічні особливості та удосконалення підходів до лікування хворих на інфаркт міокарда у молодому віці. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2021.

Зміст анотації

У дисертаційній роботі запропоновано, на підставі вивчення клінічних, інструментальних та лабораторних даних, визначити фактори ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у молодому віці, особливості його клінічного перебігу та обґрунтований підхід до лікування та реабілітації даної групи пацієнтів. Актуальність поставленої мети обумовлена збільшенням рівня захворюваності на ІМ серед населення молодого працездатного віку, високою інвалідизацією та смертністю від хвороб серцево-судинної системи, необхідністю удосконалення первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів молодого віку.

Мета дослідження: удосконалити лікування ІМ у хворих чоловіків молодого віку на підставі комплексного аналізу даних клініко-інструментального, лабораторного обстеження пацієнтів та оцінки ефективності окремих β -блокаторів (БАБ).

Завдання дослідження:

1. Провести оцінку основних факторів ризику у чоловіків, які перенесли ІМ у молодому віці.

2. Вивчити клінічний перебіг та особливості ураження коронарних артерій у чоловіків молодого віку, які перенесли ІМ.

3. Дослідити агрегаційні властивості тромбоцитів, показники обміну NO, рівні гомоцистеїну та ендотеліну-1 у пацієнтів з ІМ молодого віку.

4. Визначити показники загального та вільного тестостерону, стан еректильної функції у хворих на ІМ молодого віку.

5. Оцінити вплив бісопрололу та небіволулу на показники фізичної витривалості у хворих після перенесеного ІМ у чоловіків молодого віку та розробити рекомендації по їх диференційованому застосуванню.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця: інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром із елевацією ST та без елевації сегмента ST, ураження коронарних артерій.

Предмет дослідження: дані анкетування, клінічні прояви, агрегаційна активність тромбоцитів, показники ендотеліальної функції, рівні гомоцистеїну, загального та вільного тестостерону, результати велоергометричного дослідження.

Наукова новизна дослідження.

Вперше встановлено, що розвиток гострого інфаркту міокарда у чоловіків молодого віку характеризується комплексом змін, які поєднують багатосудинне ураження вінцевих артерій, порушення ендотеліальної функції та агрегаційних властивостей тромбоцитів, що асоціюються із частим виявленням гіпергомоцистеїнемії, зниженням рівня тестостерону та розладами еректильної функції.

Уточнено наукові дані щодо високої розповсюженості еректильної дисфункції, що може бути раннім маркером захворювання коронарних судин, та встановлено чітку залежність між зменшенням рівнів загального і вільного тестостерону та станом еректильної функції у пацієнтів з інфарктом міокарда у молодому віці.

Вперше встановлено наявність взаємозв'язку між показником толерантності до фізичного навантаження (максимально досягнутим споживанням кисню) і сироватковим вмістом загального та вільного тестостерону у молодих хворих з інфарктом міокарда, що підкреслює важливість визначення даних лабораторних параметрів з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та вибору медикаментозної терапії.

Опрацьовано новий, патогенетично обґрунтований підхід до вибору бета-адреноблокатора у чоловіків молодого віку з інфарктом міокарда, який базується на отриманих у дослідженні даних. Доведено, що застосування небівололу сприяє більш значущому впливу щодо покращення показників ендотеліальної функції та має додатковий позитивний ефект на параметри толерантності до фізичного навантаження, порівняно з бісопрололом.

Практичне значення.

При проведенні реабілітаційних заходів після перенесеного ІМ у чоловіків молодого віку слід враховувати показники рівнів тестостерону та результати проведення тестів з дозованим фізичним навантаженням з метою вибору БАБ та визначення інтенсивності фізичних навантажень. Низький вміст статевих стероїдів у чоловіків з гострим інфарктом міокарда є додатковим патогенетичним фактором, який асоціюється зі зниженням функціональних можливостей при виконанні дозованого фізичного навантаження, що необхідно враховувати при проведенні кардіологічної реабілітації. Еректильна дисфункція у чоловіків молодого віку може бути раннім маркером захворювання коронарних судин серця. У хворих на ІХС симптоми ЕД необхідно додатково виявляти з метою визначення груп ризику. Застосування небівололу у молодих чоловіків із перенесеним ІМ має переваги та може бути рекомендованим при виборі БАБ, зважаючи на його більш виражений позитивний вплив на толерантність до фізичного навантаження та відновлення ендотеліальної функції.

Основний зміст та результати.

Основні критерії залучення у дослідження: чоловіки у віці до 50 років, що перенесли ІМ. Клінічний діагноз ІМ підтверджувався на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв згідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та Асоціації кардіологів України (АКУ).

Критерії незалучення дослідження були: супутні вроджені та набуті вади серця; важка супутня патологія внутрішніх органів; клапанні вади серця, які потребують хірургічної корекції; цукровий діабет (ЦД), захворювання печінки та нирок, бронхообструктивні захворювання легень, травма або велике хірургічне втручання, гострий (або загострення хронічного) запальний процес, кровотечі, онкологічні та системні захворювання.

Нами було обстежено 112 чоловіків (середній вік $41,9 \pm 2,8$ роки) з діагнозом ІМ для подальшого обстеження в динаміці через 6 місяців лікування. Обстежено 35 чоловіків відповідного віку без уражень серцево-судинної системи, що увійшли до контрольної групи (КГ).

Для порівняння структури, особливостей клінічного перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС) осіб молодого віку з пацієнтами старших вікових груп, проведено ретроспективний аналіз 143 звернень пацієнтів похилого та старечого віку ($68,2 \pm 3,9$ року), які звернулися з приводу ГКС на станцію Екстреної медичної допомоги за даними локального реєстру хворих на ІМ Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

Хворим у стаціонарі було виконано: електрокардіографію (ЕКГ), тест з дозованим фізичним навантаженням, визначення показників агрегації тромбоцитів, показників ендотеліальної функції, рівня гомоцистеїну, рівнів вільного та загального тестостерону, ліпідного спектру та інші лабораторні обстеження. Проведено анкетування за допомогою опитувальників SF-36 та

ПЕФ-5. Сформовано три групи в залежності від отриманого лікування БАБ для аналізу: I група – 37 пацієнтів, що у схемі лікування отримували небіволол; II група – 44 пацієнти, що у схемі лікування отримували бісопролол; III група – 31 пацієнт, не отримували БАБ (у зв'язку з наявністю протипоказань). Позагоспітальне спостереження (упродовж 6 місяців).

За клініко-анамнестичними характеристиками хворі чоловіки молодого віку мали обтяжливий анамнез із сімейним розвитком передчасної ішемічної хвороби серця (ІХС) 28,6%, з них палили 62,2% та 10,7% мали високий індекс маси тіла ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$). Аналіз основних факторів ризику показав, що у більшості обстежених пацієнтів молодого віку спостерігалася дисліпідемія. Встановлено, що хворі на ІМ мають достовірно менші рівні ліпопротеїдів високої щільності, в порівнянні з КГ ($0,96 \pm 0,09$ проти $1,11 \pm 0,08$ у КГ). Артеріальна гіпертензія достовірно частіше зустрічалася у хворих з ІМ, порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Клінічний перебіг захворювання починався з ангінозного нападу у всіх пацієнтів молодого віку основної групи, із них 52% поступили до стаціонару у перші 3 години після початку больового синдрому; 14% – протягом 6 годин; 34% – госпіталізовані у 12-годинний інтервал, що дозволило виконати ургентну коронарографію КВГ та черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) усім хворим. Із 112 чоловіків основної групи тільки 15,2% молодих пацієнтів відмічали ангінозні напади в анамнезі упродовж останнього місяця до розвитку ІМ. Основним методом реваскуляризації у хворих з ГКС було проведення ургентної коронаровентрикулографії (КВГ) із подальшим ендovasкулярним втручанням. Усі хворі отримували стандартну терапію, яка відповідає рекомендаціям ЄТК та УТК на момент включення у дослідження.

За даними КВГ основної групи, 77,6% молодих чоловіків мали багатосудинне ураження коронарних артерій, тобто в 4 випадках з 5 мало місце ураження більше, ніж однієї судини. Більшість пацієнтів мали великовогнищеве ураження міокарда за даними ЕКГ – 83,9%. Аналіз

проведеного реперфузійного лікування у гострому періоді показав, що у 90% молодих пацієнтів було проведено стентування лише однієї інфаркт-залежної коронарної артерії.

На відміну від хворих молодого віку, серед пацієнтів старших вікових категорій, упродовж перших 12 годин (терапевтичне вікно реперфузії) було госпіталізовано лише 39,9%. Реперфузійне лікування у гострому періоді у цій когорті отримали тільки 25,2% пацієнтів. Серед пацієнтів похилого віку відмічалися різноманітні варіанти клінічної симптоматики у гострому періоді ІМ. При цьому типовий ангінозний статус спостерігався тільки в 48,95% пацієнтів. Більше половини випадків складала атипова клінічна симптоматика ІМ. За ступенем ураження ІМ з зубцем Q спостерігався у 46,9% пацієнтів похилого віку.

На основі вивчення NO-синтаз нами було досліджено та проаналізовано маркери ендотеліальної функції. Пацієнти молодого віку, що перенесли ІМ, мали суттєві відхилення синтази оксиду азоту-2 (NOS-2) в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$), що може свідчити про її негативний вплив у патогенезі інфаркту міокарда та розвитку в майбутнього серцевої недостатності (СН), що підтверджують нещодавні дослідження. Також виявлена девіація показників синтази оксиду азоту-3 (NOS-3) ($p < 0,05$) при дослідженні в основній групі пацієнтів, що може свідчити про вплив даного показника на розвиток атеросклерозу у молодому віці і як наслідок підвищеному ризику серцево-судинних захворювань.

Аналогічні зміни спостерігалися при дослідженні рівня ендотеліну (ЕТ-1), крім того отримані дані вказували на взаємозв'язок між рівнями ЕТ-1 та агрегаційною властивістю тромбоцитів у пацієнтів молодого віку, котрі перенесли ІМ, що підтверджує літературні дані про його вплив на перебіг та прогноз інфаркту міокарда.

За нашими спостереженнями майже у 26% пацієнтів, що перенесли ІМ, та у 11,4% ($p < 0,05$) контрольної групи зустрічались випадки

гіпергомоцистеїнемії, що підтверджує дані про вплив гомоцистеїну на розвиток ІХС та на агрегаційні властивості тромбоцитів. При аналізі показників швидкості агрегації тромбоцитів та її ступеня в процесі лікування хворих на ІМ виявлено дані, що підтверджують ефективність подвійної антитромбоцитарної терапії та її вплив на показники агрегації.

За даними анкетування за допомогою опитувальника ПЕФ-5 нормальна еректильна функція (ЕрД) спостерігалась лише у 16% пацієнтів молодого віку, що перенесли ІМ. Згідно статистичного аналізу ВШ склало 15,086 (95% ДІ 6,07-37,49), що означало суттєву асоціацію еректильної дисфункції з ІМ і вказує на можливий взаємозв'язок між порушеннями еректильної функції та виникненням серцево-судинних захворювань у осіб молодого віку.

У чоловіків, що перенесли ІМ у молодому віці, разом з порушеннями еректильної функції, спостерігалось зменшення рівня загального тестостерону у 1,2 рази порівняно з КГ ($p < 0,05$) та у 1,7 рази зменшення рівня вільного тестостерону ($p < 0,05$). Виявлено кореляційну залежність між рівнем вільного тестостерону та ступенем ЕрД (КК 0,72 ($p < 0,05$)), що узгоджується з даними досліджень в яких говориться, що еректильна дисфункція може бути одним із ранніх проявів розвитку ІХС.

За даними тесту з дозованим фізичним навантаженням нами було встановлено, що чоловіки молодого віку після перенесеного ІМ мали значно гіршу фізичну працездатність, порівняно з пацієнтами КГ; розрахункової ЧСС досягли тільки 73 (65,2%) хворих, незважаючи на проведену реваскуляризацію. Так, максимальна потужність останнього ступеня навантаження склала у пацієнтів $112 \pm 9,4$ Вт проти $149,6 \pm 8,5$ Вт у КГ ($p < 0,05$). Це підтверджувалось іншим показником – тривалістю навантаження, яка склала $7,1 \pm 0,4$ хв у пацієнтів після ІМ, та $9,4 \pm 0,4$ хв у КГ ($p < 0,05$).

У пацієнтів молодого віку, які перенесли ІМ, виявлено суттєві зміни показника потужності навантаження (PWC 170), які в групі контролю майже

в 2 рази вищі за результати у хворих на ІМ ($p < 0,05$). Також здорові люди, що увійшли до КГ, мали значно вищу економічність роботи серця за даними показника коефіцієнту втрати резерву міокарда (КВРМ) ($p < 0,05$). Отримані данні можуть бути обумовлені декількома причинами, зокрема, залишковою ішемією міокарда, детренованістю пацієнтів, неповною реваскуляризацією у хворих з багатосудинним ураженням, що підтверджує важливість та необхідність проведення фізичної реабілітації у молодих пацієнтів з метою швидкого повернення їх до праці.

Упродовж 6-місячного спостереження за хворими молодого віку, які перенесли ІМ, нами відмічалось достовірне покращення показників ендотеліальної функції та показників тесту з дозованим фізичним навантаженням під впливом комплексного лікування у всіх пацієнтів, які були розділені на 3 групи в залежності від призначення БАБ.

Суттєва різниця з'являється при аналізі впливу БАБ на показники проби з дозованим фізичним навантаженням. Так, відбувалось збільшення часу навантаження в групі пацієнтів, які приймали небіволол до 15,6%, порівняно із показниками пацієнтів, що приймали бісопролол (6,8%) ($p < 0,05$). Розрахунковий показник PWC 170 зріс на 15,2% у групі пацієнтів, що приймали небіволол, що свідчило про більшу ефективність небівололу на результати проб з дозованим фізичним навантаженням ($p < 0,05$).

Упродовж 6-місячного спостереження відзначалась позитивна динаміка ендотеліальної функції показників NOS-2, ET-1 та NOS-3. У групі пацієнтів, що отримували небіволол, зниження NOS-2 було достовірно більш вираженим ($p < 0,05$) у порівнянні із показниками інших груп, що може бути пояснено додатковим позитивним впливом небівололу, препарату, що має NO активність.

Аналіз показав, що протягом 6 місяців спостерігається достовірне зменшення ET-1 у всіх трьох групах ($p < 0,05$), а також зниження у групі

пацієнтів, що отримували небіволол у порівнянні з показниками II (приймали бісопролол) та III груп (не приймали БАБ) ($p < 0,05$).

Аналогічно із іншими показниками, прийом небівололу у пацієнтів асоціювався з більш суттєвим збільшенням рівнів NOS-3 у плазмі крові ($p < 0,05$). Дані результати можуть бути наслідком впливу на функцію ендотелію медикаментів, що стимулюють вивільнення NO та сприяють підсиленню антиоксидантного захисту тканин.

Раннє виявлення та модифікація факторів ризику, вивчення додаткових маркерів та предикторів захворювання, таких як підвищений рівень гомоцистеїну, розвиток еректильної дисфункції, дослідження та визначення маркерів порушень ендотеліальної функції можуть сприяти виявленню груп ризику розвитку ІМ у молодому віці. У зв'язку з «помолодшанням» інфаркту міокарда, особливо гостро постає питання відновлення працездатності молодій когорти пацієнтів, для яких рання інвалідизація пов'язана не лише з економічними втратами, але й психологічною травмою.

У зв'язку з цим є вкрай важливим вибір препаратів, які покращують функціональний стан міокарда і дозволяють проводити якісну реабілітацію.

Ключові слова: агрегація тромбоцитів, небіволол, інфаркт міокарда, молодий вік, гіпергомоцистеїнемія, ендотеліальна функція, дисліпідемія, тестостерон, еректильна дисфункція, фактори ризику.

ANNOTATION

Makukha Yu.M. **Clinical features and improvement of approaches to the treatment of patients with myocardial infarction at a young age.**

– Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Ph.D in the field of knowledge 22 «Healthcare» on a specialty 222 «Medicine». – State Scientific Institution «Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine» of the State Administration, Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2021.

Content of Annotation

The dissertation proposes to determine the risk factors for myocardial infarction (MI) at a young age based on the study of clinical, instrumental and laboratory data, the peculiarities of its clinical course and substantiate recommendations for rehabilitation and treatment of this group of patients. The relevance of the goal is due to the increase in the incidence of MI among young people of working age, high rate of disability and mortality from cardiovascular disease, the need to improve primary and secondary prevention of cardiovascular disease in young patients.

Aim of the study: to improve the treatment of young male patients with myocardial infarction based on a comprehensive data analysis of clinic, laboratory, and instrumental examination of patients and the analysis of the effectiveness of individual β -blockers (BAB).

Objectives of the study:

1. To assess the main risk factors in men who have suffered MI at a young age.
2. To study the clinical course and features of coronary artery disease in young men who have suffered MI.
3. To investigate platelet aggregation, NO, homocysteine and endothelin-1 levels in young MI patients.

4. To study the indicators of total and free testosterone, erectile dysfunction in patients with MI at a young age.

5. To evaluate the influence of bisoprolol and nebivolol on the indicators of physical endurance in men after MI at a young age and to develop recommendations for their differentiated use.

Object of the study

Ischemic heart disease: myocardial infarction, acute coronary syndrome with ST elevation and without ST segment elevation, coronary artery disease.

Subject of the study: survey data, clinical presentation, platelet aggregation activity, endothelial dysfunction properties, homocysteine levels, total and free testosterone levels, cycle ergometry results.

Scientific novelty of the study

It was first established that the development of acute myocardial infarction in young men is characterized by a set of changes that combine multivascular lesions of the coronary arteries, endothelial dysfunction and platelet aggregation properties associated with frequent hyperhomocysteinemia, decreased testosterone and erectile dysfunction.

Scientific data on the high prevalence of erectile dysfunction, which may be an early marker of coronary artery disease, have been refined and a clear relationship has been found between the decrease of total and free testosterone levels and erectile function in young patients with myocardial infarction.

It was first established that there is a relationship between exercise tolerance (maximum oxygen consumption) and serum total and free testosterone in young patients with myocardial infarction, which emphasizes the importance of determining laboratory parameters to assess the prognosis and the choice of drug therapy.

A new pathogenetically sound approach to the choice of β -blockers in young men with myocardial infarction, based on the data obtained in the study, has been developed. Nebivolol has been shown to have a more significant impact on

improving endothelial function and an additional positive effect on exercise tolerance compared to bisoprolol.

Practical significance

Rehabilitation measures after MI in young men should take into account testosterone levels and the results of tests with dosed exercise to select BAB and determine the intensity of exercise. The low content of sex steroids in men with acute myocardial infarction is an additional pathogenetic factor which is associated with the reduced functionality when performing dosed exercise, which must be taken into account during cardiac rehabilitation. Erectile dysfunction in young men may be an early marker of coronary heart disease. The use of nebivolol in young men with MI has advantages and may be recommended when choosing BAB, given its more positive effect on exercise tolerance and recovery of endothelial function.

Main content and results

The main criteria for involvement in the study: men under the age of 50 who have suffered MI. The clinical diagnosis of MI was confirmed on the basis of clinical, electrocardiographic and laboratory criteria in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology and the Ukrainian Association of Cardiology.

Exclusion criteria for the study were as follows: concomitant congenital and acquired heart defects; severe concomitant pathology of internal organs; valvular heart disease requiring surgical correction, severe diabetes mellitus (DM), severe renal and hepatic insufficiency, bronchial asthma, trauma or major surgery, acute (or exacerbation of chronic) inflammatory process, bleeding, cancer and systemic diseases.

Totally 112 men (aged 41.9 ± 2.8 years old) with MI diagnosis were examined for further examination in the dynamics after 6 months of treatment. 35 men of the defined age without cardiovascular lesions were included in the control group (CG).

To compare the features of the clinical course of ACS in young people and the patients of older age groups, a retrospective analysis of 143 clinical manifestations of myocardial infarction was performed according to the data of appeals to the Emergency Medical Service (average age of patients was 68.2 ± 3.9 years). The research was based on the data of local register of MI patients of the State Scientific Institution «Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine» of the State Administration.

Patients in the hospital were performed: electrocardiography (ECG), CPX test, determination of platelet aggregation, endothelial function, homocysteine level, levels of total and free testosterone, lipid spectrum and other laboratory tests. SF-36 and IIEF-5 questionnaires were applied. Depending on the treatment received (with β -blockers) for analysis, three groups were created: Group 1 – 37 patients receiving nebivolol in the treatment regimen; Group 2 – 44 patients receiving bisoprolol in the treatment regimen; Group 3 – 31 patients who did not receive any of BAB (due to the presence of contraindications). Outpatient follow-up lasted 6 months.

According to clinical and anamnestic characteristics, young male patients had an aggravating anamnesis of premature coronary artery insufficiency (28.6%), 62.2% of whom smoked and 10.7% had a high body mass index ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$). The analysis of the main risk factors showed that most examined young patients had dyslipidemia. It was found that MI patients have significantly lower levels of high-density lipoproteins compared with the control group (CG) (0.96 ± 0.09 vs. 1.11 ± 0.08 in CG). Hypertension was significantly more common among MI patients compared with the control group ($p < 0.05$).

In the main group, the clinical course of the disease began with an anginal attack in all young patients, 52% of whom were admitted to hospital within the first 3 hours after the onset of pain; 14% within 6 hours; 34% were hospitalized at 12-hour interval, which allowed doctors to perform urgent coronary angiography and PCI for all patients. Of 112 men in the main group, only 15.2% of young

patients had a history of anginal attacks in the last month before MI. Urgent coronary ventriculography along with subsequent endovascular intervention was the main method of revascularization in patients with ACS. All patients received standard therapy that met the recommendations of European Society of Cardiology and Ukrainian Association of Cardiology at the time of enrollment.

According to CVG of the main group, 77.6% of young men had multivascular lesions of the coronary arteries, that is 4 in 5 cases had the damage to more than one vessel. The majority of patients had focal myocardial infarction according to ECG data (83.9%). The analysis of reperfusion treatment in the acute period showed that 90% of the young patients underwent stenting of only one infarct-dependent coronary artery.

In contrast to young patients, only 39.9% of elderly patients were hospitalized during the first 12 hours (therapeutic reperfusion window). Only 25.2% of patients in this group received reperfusion treatment in the acute period. Among elderly patients, various variants of clinical symptoms in the acute period of MI were observed. At the same time the typical anginal status is observed only in 48.95% of patients. More than half of the cases were atypical clinical symptoms of MI. The degree of MI with Q wave was observed in 46.9% of elderly patients.

Markers of endothelial function based on the study of NO synthases were studied and analyzed. Young MI patients had significant shifts in endothelial function of NOS-2 compared with the control group ($p < 0.05$), which may indicate its negative impact on the pathogenesis of myocardial infarction and the future development of heart failure, as confirmed by recent studies. There was also a deviation of NOS-3 ($p < 0.05$) during the study in the main group of patients, which may indicate the impact of this indicator on the development of atherosclerosis at a young age and an increased risk of cardiovascular diseases.

Similar changes were observed in the study of ET-1 levels, in addition, the data indicated the relationship between endothelin levels and platelet aggregation

properties of young MI patients, which confirms the literature materials on its impact on the course and prognosis of myocardial infarction.

According to the observations, almost 26% of MI patients and 11.4% ($p<0.05$) of the control group had cases of hyperhomocysteinemia, which confirms the data on the effect of homocysteine on the development of coronary heart disease and platelet aggregation properties. The analysis of platelet aggregation properties revealed the data that indicate the effectiveness of dual antiplatelet therapy and its influence on the aggregation properties.

According to questionnaire IIEF-5 normal erectile function was observed in only 16% of young patients with MI. According to the statistical analysis, OR was 15.086 (95% CI 6.07-37.49), which indicated a significant association of erectile dysfunction with MI, which indicated the relationship between CVD and erectile dysfunction at a young age.

Young men with myocardial infarction along with erectile dysfunction, experienced the decrease in total testosterone level in 1.2 times compared with CG ($p<0.05$) and the decrease in free testosterone level in 1.7 times ($p<0.05$). The correlation between the free testosterone level and the degree of ED (KK 0.72 ($p<0.05$)), which is consistent with the opinion of many authors that erectile dysfunction can be one of the early syndromes of coronary heart disease, was revealed.

It was found that according to the test with dosed exercise, young men after myocardial infarction had significantly worse physical performance than CG patients, only 73 (65,2%) patients reached the estimated heart rate, despite revascularization. Thus, the maximum power of the last degree of load was 112 ± 9.4 W in patients versus 149.6 ± 8.5 W in CG ($p<0.05$). This is confirmed by another indicator – the duration of exercise, which was 7.1 ± 0.4 minutes in patients after MI, and 9.4 ± 0.4 minutes in CG ($p<0.05$).

Significant changes in the load capacity index (PWC 170) were found in young patients who underwent MI, which in the control group were almost 2 times

higher than the results in patients with MI ($p < 0.05$). People with good health, who were part of CG, also had significantly higher heart rate, according to the myocardial reserve expenditure coefficient. The obtained results may be due to several reasons: residual myocardial ischemia, detraining of patients, incomplete revascularization due to multivascular lesions, which confirms the need for physical rehabilitation among young patients for fast return to work activity.

During the 6-month follow-up of young patients with myocardial infarction, we showed a significant improvement in endothelial function and dosing test results under the influence of complex treatment in all patients, which were divided into 3 groups depending on the appointment of BAB.

A significant difference appears in the analysis of BAB effect on other indicators of the sample with dosed exercise. There was an increase in exercise time in the nebivolol group to 15.6%, compared with patients receiving bisoprolol (up to 6.8%) ($p < 0.05$). The estimated load capacity of 15.2% in the nebivolol group indicated greater nebivolol efficacy on dosed exercise.

During the 6-month follow-up, there was positive dynamics of endothelial function in NOS-2, ET-1 and NOS-3. In the group of patients receiving nebivolol, the decrease in NOS-2 was more significant ($p < 0.05$) compared with other groups, which can be explained by the additional positive effect of nebivolol, a drug with NO activity.

The analysis of the dynamics of ET-1 showed that within 6 months there was a significant decrease in endothelin levels in all 3 groups ($p < 0.05$), as well as a decrease in the group of patients receiving nebivolol compared with groups II (took bisoprolol) and III (didn't take bisoprolol) ($p < 0.05$).

Similar to other indicators, nebivolol in patients was associated with a more crucial increase in serum NOS-3 levels ($p < 0.05$). These results may be related to the effect on endothelial function of drugs that stimulate the release of NO and enhance antioxidant protection of tissues.

The early detection and modification of risk factors, study of additional markers and disease predictors, such as elevated homocysteine level, development of erectile dysfunction, research and identification of markers of endothelial dysfunction may contribute to identifying MI risk groups at a young age. Due to the «rejuvenation» of myocardial infarction, the issue of restoring the working ability of young patients, for whom early disability is associated not only with economic losses, but also with psychological trauma, is particularly acute.

Therefore, it is extremely important to choose medicines that improve the functional state of the myocardium and allow us to provide qualified rehabilitation of young patients after MI.

Key words: platelet aggregation, nebivolol, myocardial infarction, young age, hyperhomocysteinemia, endothelial function, dyslipidemia, testosterone, erectile dysfunction, risk factors.

Наукові праці, в яких відображено основні наукові результати дослідження:

1. Макуха ЮМ, Кравченко АМ, Андреев ЄВ. Огляд основних факторів ризику інфаркту міокарда в молодому віці. Кардиология: от науки к практике. 2019;(1):75-82. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

2. Макуха ЮМ, Андреев ЕВ, Кравченко АН. Содержание общего тестостерона и особенности его фракционного состава у проживающих в крупном городском центре мужчин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 50 лет. Лаб. диагностика. Вост. Европа. 2019;8(2):212-6. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

3. Макуха ЮМ, Кравченко АМ, Андреев ЄВ, Алексеенко ОО. Инфаркт миокарда у чоловіків молодого віку, особливості клінічного перебігу та стан еректильної функції. Клін. та профілакт. медицина. 2021;(2):17-24. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

4. Andrieiev IV, Makukha YM, Kravchenko AM, Gayova LV. Biochemical markers of endothelial dysfunction, their changes under the influence of treatment with various beta-adrenoblockers in young men with myocardial infarction. Wiad Lek. 2021;74(3 Cz 2):625-9. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дослідження:

1. Андреев ЄВ, Кравченко АМ, Макуха ЮМ. Особливості агрегаційних властивостей тромбоцитів у пацієнтів молодого віку, що перенесли гострий інфаркт міокарду. В: Матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. Пріоритетні напрями наукових досліджень; 2018 Серп 11-12; Київ. Київ; 2018. с.22-3. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

2. Макуха ЮМ, Андреев ЄВ, Кравченко АМ. Взаємозв'язок між толерантністю до фізичного навантаження та рівнями тестостерону в пацієнтів молодого віку, які перенесли інфаркт міокарда. В: Матеріали наук.-практ. конф. Проблеми і перспективи розвитку клінічної і профілактичної медицини та громадського здоров'я: міждисциплінарні аспекти (до 10-річчя Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами); 2019 Жовт 24-25. Клін. та профілакт. медицина. 2019;(3-4):150. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

3. Макуха ЮМ, Кравченко АМ, Андреев ЄВ, Шишкіна НВ. Рівень тестостерону та гомоцистеїну у чоловіків молодого віку з гострим коронарним синдромом. В: Матеріали X міжнар. мед. конгр. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України, II міжнародного конгресу з лабораторної медицини; 2021 Трав 25-27; Березівка. Київ; 2021. с. 59. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

4. Андреев ЄВ, Макуха ЮМ, Кравченко АМ. Толерантність до фізичного навантаження в пацієнтів молодого віку, які перенесли інфаркт міокарда. В: Матеріали VIII міжнар. мед. конгр. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України; 2019 Квіт 17-19; Київ; 2019. с. 41. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	37
1.1. Інфаркт міокарда у молодому віці, показники захворюваності та особливості клінічного перебігу	37
1.2. Фактори ризику розвитку інфаркту міокарда у молодому віці	43
1.3. Стан ендотеліальної функції у осіб молодого віку, які перенесли ІМ	52
1.4. Сучасні протоколи лікування STEMI та non STEMI, місце β-блокаторів	58
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	66
2.1. Матеріали та дизайн дослідження	66
2.2. Методи обстеження	71
2.3. Статистична обробка даних	80
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	81
3.1. Характеристика факторів серцево-судинного ризику у чоловіків молодого віку, котрі перенесли ІМ	81
3.2. Особливості клінічного перебігу та ураження коронарних артерій у хворих на інфаркт міокарда	84
3.3. Показники ендотеліальної функції у чоловіків молодого віку, які перенесли інфаркт міокарда	98
3.4. Порушення фолатного обміну та особливості агрегаційних властивостей тромбоцитів у пацієнтів молодого віку, які перенесли ІМ	101
3.5. Особливості порушення еректильної функції у чоловіків молодого віку, котрі перенесли ІМ	105

3.6. Особливості фізичної працездатності та функціонального стану серцево-судинної системи за результатами тестів з дозованим фізичним навантаженням	112
3.7. Оцінка ефективності лікування хворих з інфарктом міокарда при використанні β -адреноблокаторів	115
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	129
ВИСНОВКИ	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

NOS-2	– синтаза оксиду азоту-2
NOS-3	– синтаза оксиду азоту-3
PWC 170	– показник потужності навантаження
АДФ	– аденозиндифосфат
АПФ	– ангіотензин-перетворюючий фермент
БАБ	– β -адреноблокатор
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВЕМ	– велоергометрія
ГКС	– гострий коронарний синдром
ГЦ	– гомоцистеїн
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДФН	– дозоване фізичне навантаження
ЕКГ	– електрокардіограма
ЕД	– ендотеліальна дисфункція
ЕрД	– еректильна дисфункція
ЕТ-1	– ендотелін-1
ІМ	– інфаркт міокарда
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ІМТ	– індекс маси тіла
КВГ	– коронаровентрикулографія
КГ	– контрольна група
КВРМ	– коефіцієнт втрати резерву міокарда
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ПД	– подвійний добуток
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СН	– серцева недостатність

ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ХСК	– хвороби системи кровообігу
ФВЛШ	– фракція викиду лівого шлуночка
ФН	– фізичне навантаження
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЧКВ	– черезшкірне коронарне втручання
М	– середня величина
m	– стандартне відхилення середньої величини
t	– критерій достовірності Стьюдента
p	– достовірність різниць середніх величин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

В історичному аспекті часто порушувалося питання щодо інфаркту міокарда (ІМ), захворювання, що характеризувалося високою смертністю, інвалідністю, особливо серед працездатного населення. Майже століття людство намагається вивчити особливості перебігу, фактори ризику розвитку інфаркту у молодому віці. Перше повідомлення про прижиттєву діагностику тромбозу коронарних артерій було зроблено нашими співвітчизниками В.П. Образцовим та М.Д. Стражеском ще в далекому 1909 році.

Майже завжди при ІМ виявляють атеросклеротичні зміни коронарних артерій, у більшості випадків атеросклероз вражає головні коронарні артерії, в меншій кількості випадків не виявляється ураження коронарних артерій.

Розвиток ІМ не завжди можна пояснити ступенем атеросклеротичного ураження в коронарних артеріях. Відомо, що навіть розповсюджений коронаросклероз однієї або кількох артерій в ряді випадків може не мати клінічних ознак ішемічної хвороби серця (ІХС), в той час як критична ішемія з розвитком ІМ може статися на фоні мінімального атеросклеротичного ураження або при повній відсутності такого [56, 96].

Вважається, що в патогенезі ІМ у молодому віці крім атеросклеротичного ураження значну роль відіграє коронароспазм під час фізичного та психоемоційного навантаження. Наприкінці 20-го століття багато дослідників відзначали, що в патогенезі ІМ у молодому віці значне місце мають алкогольна інтоксикація, тютюнопаління, негативні емоції у поєднанні з недостатньо розвинутим колатеральним кровообігом, токсичний вплив наркотичних речовин, дисгормональні та дисметаболічні стани [43, 52, 56, 84, 114].

У 1960 році вчені підтвердили, що ІМ зустрічається у 3 рази частіше у паліїв. Серед інших етіологічних факторів ризику важливе місце займають коронарити, зумовлені інфекціями чи захворюваннями сполучної тканини, ІМ як наслідок емболії під час сепсису, бактеріального ендокардиту.

Наявність артеріальної гіпертензії будь-якого генезу – це підвищений ризик виникнення ІМ.

Описанні випадки виникнення ІМ у дітей внаслідок вродженої аневризми коронарних артерій. Серед причин дегенеративних уражень коронарних артерій тривалий час розглядалися захворювання крові (лейкоз, тромбоцитоз, анемії). Спостерігалися поодинокі випадки ІМ внаслідок неправильного відходження коронарних артерій або неправильного розташування основних коронарних артерій. Відомі випадки інфаркту міокарда у молодому віці, що розвивалися під час інтоксикації важкими металами, радіаційного ураження [96].

Один з механізмів компенсації коронарного кровообігу під час розвитку гострої ішемії міокарда розглядають колатеральний кровообіг, що значно менш розвинутий у осіб молодого віку.

У процесі розвитку науки та техніки було вивчено багато причин розвитку інфаркту міокарда в молодому віці, особливостей клінічного перебігу тощо [122].

В молодому віці ІМ розвивається частіше раптово на фоні надмірної фізичної праці, молоді люди частіше мають обтяжений сімейний анамнез. У молодому віці зазвичай рідше напади стенокардії передують ІМ, початок захворювання зазвичай супроводжується сильним ангінозним нападом.

За багато років плідної праці було здобуто чимало фундаментальних знань у вивченні проблеми ІМ у молодому віці. Через десятиліття, незважаючи на значний прогрес у діагностиці, лікуванні та профілактиці ІМ та ІХС залишається багато питань, що потребують доопрацювання та уточнення. Значний вклад у дослідженні ІМ у молодому віці зробила український терапевт, доктор медичних наук, академік, Герой України Л.Т. Малая [12].

В останні роки відмічається стабільність показників захворюваності серед хвороб системи кровообігу (ХСК), в першу чергу ішемічної ІХС,

смертність та інвалідність від якої займають провідне місце в структурі поширеності та смертності. За показниками смертності від ХСК Україна посідає одне із перших місць серед країн європейської спільноти. Рівень смертності від серцево-судинних захворювань підвищується, так, за даними 2019 року вона становить 68% від загальної структури смертності в Україні (Коваленко В.М., 2019).

ІХС на сьогодні є головною причиною смерті населення, втрати працездатності, зниження якості життя як у світі, так і в Україні [3, 4, 6, 14].

Найбільшої уваги заслуговує показник смертності від ХСК в Україні осіб молодого і середнього віку, який у 3-5 разів перевищує аналогічні показники більшості розвинених країн, оскільки високий рівень смерті від хвороб системи кровообігу спостерігається у віці 30-59 років (Коваленко В.М., 2019).

Згідно з матеріалами доповіді робочої групи Європейського товариства кардіологів, помітне збільшення смертності та захворюваності на хвороби серця й судин спостерігається в країнах Центральної та Східної Європи. Зокрема, в Україні зареєстровано найвищі серед 30 країн Європи показники серцево-судинних хвороб у чоловіків і жінок, а також один із найвищих показників смертності від ІХС. При чому найістотніше (у 3-7 разів) перевищення зазначених показників в Україні, порівняно з більшістю європейських країн, спостерігається в молодих людей. Відповідно до даних Американської асоціації серця, смертність від серцево-судинних хвороб чоловіків віком від 37 до 47 років в Україні є чи не найвищою в світі [125, 169].

ХКС залишаються основною причиною смертності в Україні, ймовірність померти у працездатному віці у рази більша, ніж у Європі в цілому [3, 4, 12].

ІМ залишається однією з домінуючих та найактуальніших проблем охорони здоров'я України. Клінічний інтерес до цієї теми не згасає через високий ризик передчасної смерті. Нині помітною є тенденція до

«помолодшання» ІМ. Так, у віці до 40 років ІМ відмічається з частотою 0,1-0,6 на 1 тис. чоловіків та 0,03-0,04 на 1 тис. жінок, що становить від 2 до 7% усіх випадків ІМ, що реєструються у віці до 65 років [191]. У деяких розвинених країнах на цю вікову групу припадає від 4 до 8% від загальної структури захворюваності [180].

У більшості випадків першим проявом ІХС у людей молодого віку є ІМ. Збільшується кількість пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (СН), де однією з головних причин є перенесений інфаркт міокарда. Діагноз ІХС в молодому віці несе в собі значні соціально-економічні наслідки для молодої людини, її сім'ї, психологічного стану. Такі пацієнти мають несприятливий довгостроковий прогноз (Hassan A. et al, 2018). Протягом року після інфаркту до 10% пацієнтів переносять повторні кардіо-васкулярні події (European Society of Cardiology, 2016).

Механізми розвитку ІМ у молодих відрізняються від таких у людей похилого віку. В цій групі пацієнтів велике значення набувають виявлення факторів ризику, їх модифікація, а також реабілітація пацієнтів, відновлення працездатності. Серед патофізіологічних механізмів розвитку ІМ у молодому віці можна виділити атеросклеротичне враження коронарних артерій, ішемічну хворобу серця без атеросклеротичного враження, спазм коронарних артерій, порушення згортання, прийом наркотичних речовин (Egred M. et al., 2005; Guliati R. et al., 2020).

Рядом досліджень засвідчено, що підвищена летальність реєструється серед представників чоловічої статі молодого віку, у зв'язку з чим питання профілактики, діагностики ІМ, реабілітації, виявлення початкових симптомів хронічної серцевої недостатності у молодому віці є актуальною проблемою медичної науки [87, 237].

В літературі превалює теорія факторів ризику, як можлива причина розвитку та прогресування захворювань серцево-судинної системи. На сьогодні тенденцію до помолодшання інфаркту міокарда пов'язують зі

значним розповсюдженням факторів ризику у молодому віці (Константинова Е.В. и соавт., 2017; Tungsubutra W. et al., 2007). Модифікованих – таких як дисліпідемія, артеріальна гіпертензія (АГ), тютюнопаління, цукровий діабет (ЦД), низька фізична активність, зловживання алкоголем, надмірна маса тіла, фактори способу життя, та немодифікованих, до яких відносимо чоловічу стать, спадковість.

Важливим маркером ризику виникнення гострих коронарних подій та розвитку раннього атеросклерозу є ендотеліальна дисфункція, причиною якої є порушення взаємовідношень між факторами, що підтримують гомеостаз судинної стінки, та речовинами, які регулюють численні функції ендотелію. Спільним для патологічних процесів, що визначають дисфункцію ендотелію є те, що усі вони не тільки сприяють атеросклерозу, а й можуть започатковувати розвиток цього процесу в судинній стінці. Серед патофізіологічних механізмів ураження судинної стінки вважається порушення структури та функції ендотелію, який відіграє провідну роль у контролі за судинним тонусом через вивільнення вазоактивних речовин вазоконстрикторів та вазодилататорів. Порушення балансу між ендогенними чинниками вазоконстрикції (ендотелін-1, ангіотензин II, адреналін) та вазодилататорами (оксид азоту, простагліцилін, ендотеліальний фактор релаксації (Кіт З.М., 2015).

Як відомо, порушення функції ендотелію відіграють важливу роль у патогенезі АГ, ІХС, периферійного атеросклерозу, судинної деменції тощо. Ряд авторів вказують на взаємозв'язок між дисфункцією ендотелію та розвитком серцево-судинних ускладнень, асоційованих з гострими несприятливими серцево-судинними подіями [88].

Ще одним із чинників ризику розвитку ІХС у молодому віці, що активно досліджується останніми роками, є рівень гомоцистеїну (ГЦ). Речовина гомоцистеїн, окрім інших факторів ризику, є одним з основних етіологічних чинників порушення функції ендотелію (Гайдаєв Ю.О., Клименко М.О., 2007; Приступа Л.Н., Грек А.В., Атаман Ю.О., 2012).

Вагома кількість досліджень вказує, що навіть незначне підвищення рівнів гомоцистеїну в сироватці крові підвищує ризик ССЗ [28, 157]. ГЦ негативно впливає на згортальну систему крові, на артеріальну вазодилатацію та викликає ущільнення стінок артерій [104, 155]. Також знайшло підтвердження те, що схильність до серцево-судинних захворювань пов'язана з генетичним дефіцитом в метаболізмі гомоцистеїну [28]. При корекції раціону харчування шляхом збільшення вживання харчових фолатів спостерігається зниження ризику серцево-судинних захворювань, включаючи ІМ [168]. Мета-аналіз 25 рандомізованих популяційних досліджень показав, що добавка до раціону фолієвої кислоти знижує рівень гомоцистеїну на 25% [115].

Вивчення впливу порушень обміну ГЦ продовжується. Набагато менше уваги приділялось молекулярно-генетичним порушенням при гострих порушеннях коронарного кровообігу. Переважна кількість рекомендацій, побудована на принципах доказової медицини, не враховує вікових особливостей пацієнтів, включених до досліджень, де переважно включаються особи старші за 50 років. Саме тому мета-аналізи генетичних порушень при цій патології дають суперечливі результати [80].

Застосування різних антитромбоцитарних препаратів без урахування патогенетичних механізмів викликає суперечки. На сьогодні відсутні рекомендації з лікування групи пацієнтів молодше за 50 років, побудовані на патогенетичних механізмах виникнення, смертність та інвалідизація яких складає велику проблему в Україні. Залишаються недостатньо вивченими рекомендації по тривалості та конкретним препаратам подвійної терапії після ендovasкулярних втручань на судинах серця. Не враховуються супутні антиангінальні препарати, частина яких мають вплив на синтез NO, функцію тромбоцитів.

Окреме питання – вплив індивідуальних властивостей β -адреноблокаторів (БАБ) на перебіг ІХС у пацієнтів молодого віку, в котрих

питання якості життя, швидкої реабілітації та відновлення працездатності та еректильної функції є актуальними.

Таким чином, інфаркт міокарда у молодих чоловіків залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Потребують додаткового вивчення фактори ризику розвитку ІХС, особливості клінічного перебігу ІМ, дослідження впливу лікування на якість життя та функцію ендотелію у молодому віці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС «Розробка та удосконалення заходів профілактики ускладнень артеріальних гіпертензій та ішемічної хвороби серця із супутніми захворюваннями у державних службовців», Державний реєстраційний номер 0114U002119 (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС).

Мета дослідження

Удосконалення лікування хворих на інфаркт міокарда молодого віку на основі комплексної оцінки факторів ризику, показників ендотеліальної дисфункції (ЕД), фолатного обміну та аналізу ефективності окремих β -блокаторів.

Завдання дослідження:

1. Провести оцінку основних факторів ризику у чоловіків, які перенесли ІМ у молодому віці.
2. Вивчити клінічний перебіг та особливості ураження коронарних артерій у чоловіків молодого віку, які перенесли ІМ.
3. Дослідити агрегаційні властивості тромбоцитів, показники обміну NO, рівні ГЦ та ендотеліну-1 у пацієнтів з ІМ молодого віку.
4. Вивчити показники загального та вільного тестостерону, стан еректильної дисфункції (ЕрД) у хворих на ІМ молодого віку.
5. Оцінити вплив окремих груп БАБ на показники фізичної витривалості у хворих після перенесеного ІМ у молодому віці та розробити рекомендації по їх диференційованому застосуванню.

Об'єкт дослідження

Ішемічна хвороба серця: інфаркт міокарду, гострий коронарний синдром із елевацією ST та без елевації сегмента ST.

Предмет дослідження

Зміни біохімічних показників та показники ендотеліальної функції, ураження коронарних артерій, агрегаційні властивості тромбоцитів, результати велоергометричного дослідження (ВЕМ), дані анкетування опитувальниками SF-36 та ПЕФ-5.

Методи дослідження

Під час проведення роботи проводилось загальноклінічне обстеження пацієнтів; використовувались інструментальні (двомірна трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ), велоергометрія (ВЕМ), коронарорентрикулографія (КАГ) та лабораторні методи дослідження (визначення показників ендотеліальної дисфункції, рівні тестостерону та гомоцистеїну, агрегаційних властивостей тромбоцитів); анкетування; статистичні методи обробки інформації.

Наукова новизна дослідження

Вперше, у гострому періоді інфаркту міокарда у хворих молодого віку визначено комплексні зміни, які проявлялися багатосудинним ураженням вінцевих артерій, порушеннями ендотеліальної функції, фолатного обміну та агрегації тромбоцитів.

Виявлено високу частку хворих з еректильною дисфункцією та встановлено залежність між зменшенням рівнів загального та вільного тестостерону та станом еректильної функції у пацієнтів з інфарктом міокарда у молодому віці.

Встановлено взаємозв'язок між показником толерантності до фізичного навантаження у хворих на інфаркт міокарда у молодому віці з рівнем загального та вільного тестостерону.

Доповнено наукові дані щодо диференційованого застосування у хворих, які перенесли інфаркт міокарда у молодому віці, окремих груп адrenoблокаторів з різними фармакологічними властивостями і показано, що застосування небівололу у них сприяло підвищенню толерантності до фізичного навантаження у порівнянні з хворими, що вживали бісопролол.

Практичне значення одержаних результатів

Проведене дослідження дає змогу підвищити ефективність лікувальних і реабілітаційних заходів у чоловіків молодого віку, що перенесли ІМ. Дослідження розширює сучасні дані про фактори, які впливають на перебіг захворювання в цій категорії пацієнтів.

Оцінка клініко-анамнестичних даних вказує на особливості перебігу ІМ: типовий ангінозний статус, багатосудинність ураження вінцевих артерій у більшості пацієнтів, що має значення для корекції тактики ведення таких пацієнтів на стаціонарному етапі лікування.

Визначені додаткові фактори з якими асоціюється виникнення ІМ у молодих чоловіків: ЕрД, зниження рівнів загального та вільного тестостерону, гіпергомоцистеїнемія, що вказує на необхідність відповідного обстеження пацієнтів з виявленими змінами.

Встановлено, що чоловіки молодого віку після перенесеного ІМ мають суттєве зниження толерантності до фізичного навантаження за даними велоергометрії. Дані порушення пов'язані із зниженням рівнів тестостерону та ендотеліальною дисфункцією.

Доведено, що використання в комплексній терапії молодих чоловіків після перенесеного ІМ небівололу дозволяє не тільки покращити гуморальні показники синтезу NO, але і суттєво покращує толерантність до фізичного навантаження пацієнтів. Застосування нових БАБ (небівололу) з NO-активністю з урахуванням отриманих даних дозволить оптимізувати медикаментозну та фізичну реабілітацію пацієнтів цієї категорії після перенесеного ІМ.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом разом з науковим керівником було обрано тему дисертаційного дослідження, складено план та розроблено схему й основні етапи виконання роботи. Дисертантом проведений інформаційно-патентний пошук літератури з досліджуваної проблематики, визначено актуальність, мету та завдання дослідження. Разом з науковим керівником розроблено та складено дизайн дослідження, сформовано групи. Дисертантом здійснена клінічна частина роботи. Упродовж всього дослідження надавалась лікувально-профілактична допомога пацієнтам.

Дисертантом самостійно проаналізовані усі отримані дані та результати дослідження, написані розділи дисертації, проведений аналіз та сортування даних, сформовано висновки та практичні рекомендації. Автором здійснено впровадження результатів та розробок наукових досліджень у клінічну практику.

Здобувачем підготовлено виступи на наукових конференціях, конгресах, опубліковані наукові статті та тези. Власними силами підготовлені та оформлені матеріали до друку, здійснено літературне редагування дисертації.

Дисертаційна робота виконувалась на базі наукового відділу внутрішньої медицини Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами та КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва».

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації представлені та обговорені на VII Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень в сучасну практику охорони здоров'я України» (Київ, 25-27 квітня 2018); VIII Міжнародному медичному конгресі (Київ, 17-19 квітня 2019). X міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 22 квітня 2021).

IV Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрями наукових досліджень» (Київ, 11-12 серпня 2018).

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення реабілітації для хворих на інфаркт міокарда КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», терапевтичного відділення з інфарктними ліжками Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, терапевтичного відділення Університетської клініки НМУ імені О.О. Богомольця, терапевтичного відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», консультативно-діагностичного відділення КНП «Міська поліклініка №1», кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, зокрема 4 статті у наукових спеціалізованих виданнях: 2 – у наукових фахових виданнях, затверджених МОН України, 1 стаття у журналі держави Європейського Союзу (Польща), що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus; 1 стаття у періодичному науковому виданні Республіки Білорусь; 4 – тези доповіді в матеріалах вітчизняних конгресів.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 193 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 7 підрозділів власних досліджень, аналізу та узагальнення власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, 4 додатків. Дисертація ілюстрована 20 таблицями та 19 рисунками. Список літератури містить 277 джерел, із них 256 латиницею та 21 кирилицею.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Інфаркт міокарда у молодому віці, показники захворюваності та особливості клінічного перебігу

Інфаркт міокарда – це некроз ділянки серцевого м'язу, що виникає в результаті невідповідності між потребою міокарда в кисні та кровопостачанням. Недостатність коронарного кровопостачання в свою чергу може бути викликана гострим припиненням кровообігу в судині, а також при підвищенні потреб кисню міокардом. На сьогодні, після виходу рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2018 року) (Керівництво прийняте у 2017 р.) прийнято вважати, що інфаркт міокарда – більш вузьке поняття, яке являє собою лише ішемічне пошкодження міокарда з порушенням коронарного кровообігу. Пошкодження міокарда іншими чинниками, такими як порушення метаболізму, дія ендогенних чи екзогенних токсинів, що супроводжується підвищенням рівня серцевих тропонінів, входять у поняття «пошкодження міокарда». Виділяють 5 типів інфаркту міокарда (Thygesen K. et al., ESC, 2018).

До першого типу належить пошкодження міокарда внаслідок розриву атеросклеротичної бляшки з подальшим її тромбозом та припиненням кровообігу в міокарді.

Для другого типу інфаркту характерне пошкодження міокарда внаслідок порушення надходження або споживання кисню, що часто спостерігається при спазмі коронарних артерій, неатеросклеротичному розшаруванні коронарної артерії, атеросклерозі коронарних судин, але зі стабільними бляшками.

Третій тип – це серцева смерть, якій передували симптоми ішемії.

До четвертого відносять ІМ, що виник після проведення ендovasкулярного втручання.

П'ятий тип інфаркту міокарда пов'язаний з проведення АКШ [120].

Не зважаючи на те, що ми звикли вважати інфаркт міокарда захворюванням більш старших вікових груп, насправді кожен з 10 пацієнтів, що госпіталізується, молодше 45 років. Важливою проблемою є почастищення інфаркту міокарда у молодих. Інфаркт міокарда у віці молодше 45 років складає 6-10% всіх інфарктів міокарда в Сполучених Штатах Америки. В цій віковій групі переважають чоловіки працездатного віку (у 10 разів частіше, ніж у жінок). На відміну від літніх пацієнтів більша половина, за даними ангіографічного дослідження, має односудинне ураження. Значний ізольований стеноз коронарних артерій зустрічається в 10 разів частіше до 35 років, ніж після 50 років. У 20% випадків причина не пов'язана з атеросклерозом [37, 52]. В половині випадків у молодих пацієнтів спостерігається атеросклероз коронарних артерій, а в іншій половині спостерігається картина майже специфічна для молодих людей – це єдина обструкція, що викликана швидким розвитком тромбозу та призводить до гострої оклюзії [52]. Захворювання несе в собі значний психологічний удар, фінансові збитки для людини та її сім'ї, коли це відбувається в молодому віці.

Статистичні дані за 2020 рік вказують, що захворювання серцево-судинної системи залишаються основною і найбільшою причиною смерті українців (Рис. 1.1.1). Так, від хвороб системи кровообігу померло 408 163 особи. Серед них майже 285 тисяч від ішемічної хвороби серця [6, 14].

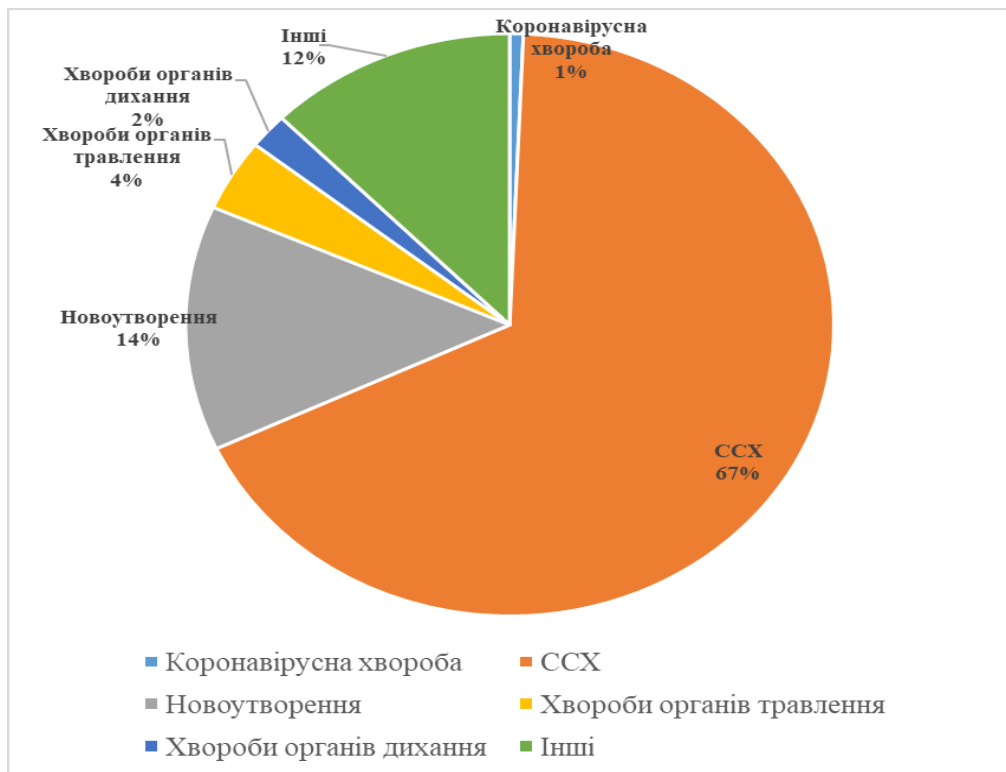


Рис. 1.1.1. Структура смертності в Україні за 2020 рік [3]

Розповсюдженість серцево-судинних захворювань є вкрай не рівномірною. Найнижчі показники смертності зареєстровані в промислово розвинутих країнах, тоді як найвищі, на жаль, серед багатьох країн Східної Європи. За даними ВООЗ, стандартизовані за віком показники смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) 500 на 100 тис. населення на території Єгипту та Росії, 400-450 на 100 тис. для Південної Африки, Індії, що значимо контрастує з такими показниками у Японії, Франції, США – від 100 до 200 на 100 тис. населення (Рис. 1.1.2). До того ж, в країнах, що розвиваються, значно вищий процент смертності серед молодого населення. Наприклад, доля померлих від ССЗ у віці від 35 до 64 років складає 35% у Індії, 28% у Бразилії, 12% у США та 9% у Португалії [75, 111, 186, 221].

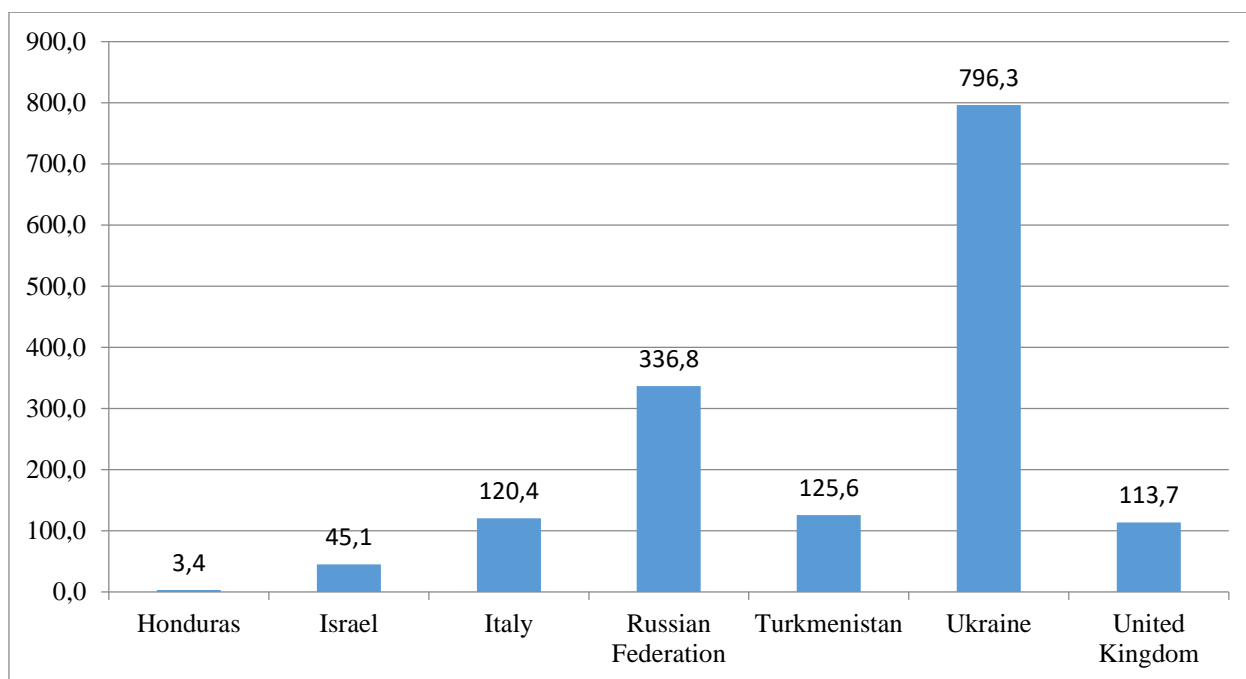


Рис. 1.1.2. Смертність від ішемічної хвороби серця (на 100 тис. населення). Дані ВООЗ за 2016 рік

В Україні щороку реєструють близько 50 тис. нових випадків ІМ, що зумовлює пріоритетність цієї патології серед важливих медико-соціальних проблем нашого суспільства. З позиції епідеміології, первинну захворюваність на ІМ можна розглядати і як критерій розповсюдженості ішемічної хвороби серця в популяції, і як показник якості роботи системи охорони здоров'я в цілому. Саме відсутність уваги суспільства до кардіоваскулярних захворювань привела до того, що 2016 року Україну віднесли до країн надвисокого ризику (серцево-судинна смертність $>450/100$ тис. для чоловіків та $>300/100$ тис. для жінок) [3, 6].

Загальноприйнято вважати, що ІМ – це захворювання осіб середнього та похилого віку, але в останні роки є тенденція до помолодшання даної нозології, дедалі частіше ІМ розвивається у осіб молодше 45 років, що вірогідно пов'язано із погіршенням екологічної ситуації, змінами темпів та способу життя, впливом стресових факторів [124, 178].

За статистикою багатьох популяційних досліджень підтверджено, що група підвищеного ризику розвитку інфаркту міокарда в молодому віці складається переважно з чоловіків мешканців сільської місцевості, що характеризується низьким соціально-економічним статусом. Етіологія ІХС у цієї групи пацієнтів суттєво відрізняється від такої у пацієнтів старшого віку, що пов'язано з нездоровим способом життя, значним впливом факторів ризику, таких як надмірна маса тіла, дисліпідемія, куріння [165 183, 272, 273]. Важливими факторами ризику також є АГ, ЦД, а також генетична схильність. Основним механізмом розвитку інфаркту міокарда в молодому віці є дестабілізація атеросклеротичної бляшки з розвитком атеротромбозу [142, 272].

Ангіографічно у молодих пацієнтів переважає атеросклеротичне ураження однієї артерії (до 61,9% пацієнтів). Зазвичай така група пацієнтів має хороший короткотривалий прогноз, але довгостроковий прогноз значно гірший. У більшості випадків це обумовлено подальшим нездоровим способом життя та погіршенням комплаєнсу пацієнта до лікування [141, 200, 229].

У дослідженні J. Fournier et al., де досліджувався перебіг гострого інфаркту міокарда у молодих чоловіків (молодше 40 років) протягом 6,5 років, виявлено, що найпоширенішим фактором ризику були куріння (95,5%) та гіперхолестеринемія (48%). У більшості ІМ характеризувався великовогнищевими змінами на ЕКГ та задньою локалізацією (57,5%); лише 20% пацієнтів мали ангіографічно нормальні коронарні артерії [165].

Дослідження S Jamil et al. (2021) показало, що група молодих пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда та мали атеросклеротичне ураження коронарних артерій і група пацієнтів з нормальними коронарними артеріями не мали жодного особливого спільного фактору розвитку ГКС, що потребує подальших досліджень [124].

У дослідженні M Doughty et al., серед госпіталізованих до клініки молоді пацієнти з ІМ становили більше 10%, більшість були чоловічої статі. У пацієнтів молодого віку була більша ймовірність розвитку ІМ з зубцем Q. Пацієнти молодого віку не мали в анамнезі попередньої стенокардії та не звертались за медичною допомогою раніше, ніж хворі старшого віку. Серед пацієнтів була висока розповсюдженість таких факторів ризику, як тютюнопаління та обтяженість сімейного анамнезу [84].

За результатами дослідження PJ Morillasa et al., для молодого віку більш розповсюдженими є такі фактори ризику як тютюнопаління, гіперхолестеринемія, тоді як серед пацієнтів старших вікових груп – ЦД, АГ [180].

У дослідження EL Callachan et al. включалися пацієнти з ІМ молодого віку (< 40 років), з них у 36,7% не спостерігалось будь якого анамнезу до моменту поступлення до стаціонару, у майже 19% спостерігали зниження рівнів ЛПВЩ, у 28,6% – підвищення рівнів ЛПВЩ [52].

Особи молодого віку після перенесеного ІМ мали значно кращий прогноз, ніж у похилому віці. ІМ у молодому віці характеризувався меншою частотою внутрішньолікарняних ускладнень та нижчим рівнем смертності [87, 113].

У дослідженні Nielsen S et al., 2015 р. продемонстровано, що чоловіки після перенесеного ІМ у молодому віці мали достовірно низькі абсолютні довгострокові показники смертності, але вони в 4 рази вище за показники у загальній популяції [185].

Зниження довгострокової смертності після перенесеного ІМ та ризику повторних кардіо-васкулярних подій залежить від адекватної медикаментозної терапії, фізичної та психологічної реабілітації та модифікації способу життя. Вагоме значення має задовільна прихильність пацієнтів до лікування. За спостереженням Shah ND et al., прихильність до лікування у пацієнтів зменшувалась з часом, залучення до реабілітації після

інфаркту міокарда покращує прихильність до лікування [229]. Існують дані, що прихильність до лікування залежить від віку пацієнта. Меншу прихильність до лікування мали пацієнти молодшого віку, що підвищувало ризик несприятливих подій у майбутньому [267].

1.2. Фактори ризику розвитку інфаркту міокарда у молодому віці

ІМ можна розглянути як складне, багатofакторне, полігенне захворювання, що виникає внаслідок взаємодії генетичного апарату людини з впливом навколишнього середовища.

В якості етіології ІМ в молодому віці важливе значення має розвиток атеросклерозу коронарних артерій. Атеросклеротичне ураження коронарних артерій при інфаркті міокарду знаходять дуже часто, але не завжди розвиток інфаркту можна пояснити ступенем розвитку коронарного атеросклерозу [52]. В патогенезі ІМ у молодому віці також велику роль відіграють спазм коронарних артерій на фоні фізичного та психоемоційного перенавантаження, вплив інтоксикацій та основних відомих факторів ризику. У молодих осіб ІМ частіше виникає під час надмірного фізичного навантаження та має більш раптовий початок [72, 206].

Причини ІМ у молодших вікових групах можна умовно розділити на чотири групи (Egred M, Viswanathan G, Davis GK, 2005) атероматозне захворювання коронарних артерій; неатероматозне захворювання коронарних артерій; гіперкоагуляційні стани; інфаркт міокарда, викликаний вживанням наркотичних речовин [87].

Зазвичай не всі люди мають однакову ймовірність захворіти та померти від інфаркту міокарда. Розвиток захворювання в більшій мірі залежить від впливу способу життя [43, 125, 249]. Основні з них це тютюнопаління, АГ, гіперглікемія, гіперхолестеринемія, надмірна маса тіла або ожиріння, мала фізична активність, надмірне вживання алкоголю. Існують фактори ризику,

що не модифікуються, які змінити ми не можемо, такі як стать, етнічна приналежність та вік. Одні з них добре вивчені та мають чіткі обґрунтовані докази свого впливу на розвиток як ІХС, зокрема ІМ. Вплив інших факторів зараз активно дискутується.

Найпотужніший фактор у всіх математичних моделях розрахунку серцево-судинних подій – це вік [246]. Як наслідок, усі стандартні розрахунки демонструють молодим особам (до 50 років) низький ризик серцево-судинних захворювань, незалежно від основних ризиків. Однак деякі молоді люди мають дуже високий відносний ризик у порівнянні з індивідуумами такого ж віку і вони можуть передчасно отримати фатальні або нефатальні події. Тому визначення, хто може мати такий ризик, є важливим завданням.

Для молодих пацієнтів часто характерний сімейний анамнез ІХС [260]. Вплив сімейного анамнезу на розвиток ІМ у молодому віці доведено у дослідженні INTERHEART [185]. Існують статеві розбіжності за частотою виникнення ІМ, так, ІМ частіше трапляється у чоловіків, також для чоловічої статі притаманний більш ранній вік розвитку ІХС. Чоловіча стать є ризиком раннього розвитку інфаркту міокарда. У молодих осіб інфаркт міокарда частіше виникає під час надмірного фізичного навантаження та має більш раптовий початок [72].

Результати багатьох багатоцентрових популяційних досліджень підтверджують, що паління є вагомим, найбільш традиційним фактором ризику у розвитку ІМ та ішемічної хвороби серця в цілому, це пояснюється впливом продуктів згорання тютюну на судинну стінку, ендотеліальну функцію [43]. Тютюнопаління прискорює розвиток атеросклерозу, викликає пошкодження судинного ендотелію, порушує постачання кисню, підвищує активність симпатичної нервової системи [162].

У дослідженні E Incalcaterra et al., що включало осіб, що перенесли ІМ у молодому віці (середній вік становив $39,7 \pm 5,3$), серед них 91% чоловіки.

Найчастішим фактором ризику було тютюнопаління (74,4%) [122]. Виходячи з результатів Barbash GI et al., серед молодих пацієнтів існувала висока поширеність паління, а також обтяжений сімейний анамнез (53,4% проти 41,9% у людей старшого віку) [43]. Майже 82% пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда в молодому віці, є паліями, у порівнянні з 56% паліїв серед пацієнтів середнього віку [52].

У дослідженні MONICA поширеність паління серед людей у віці 35-39 років, що перенесли ІМ, становила 81% у чоловіків та 77% у жінок [162].

АГ є як самостійним захворюванням, так і фактором ризику розвитку інфаркту міокарда та інших кардіоваскулярних подій. В ряді досліджень доказано, що АГ є одним з найбільш значущих факторів ризику ІХС у хворих, що поступили в стаціонар з підозрою на ІМ, АГ реєструється у 79% пацієнтів з ІМ [52, 56]. Це можна пояснити великою розповсюдженістю даної нозології навіть у розвинутих країнах. Ризик померти від хвороб системи кровообігу подвоюється при кожному підвищенні систолічного артеріального тиску на 20 мм рт.ст., та діастолічного артеріального тиску на 10 мм рт.ст [122].

У вагомій частці молодих пацієнтів (≤ 45 р.), госпіталізованих до стаціонару з ІМ, виявляли неліковану артеріальну гіпертензію, що свідчить про значну поширеність даної нозології [183].

Надмірна маса тіла або ожиріння – фактор ризику прогресування атеросклерозу та ІМ. У хворих з малою фізичною активністю на фоні розвитку атеросклерозу недостатньо ефективно відбувається адаптивний розвиток колатералей у міокарді та стійкості кардіоміоцитів до ішемії, що може бути пов'язано з більш клінічно важким перебігом інфаркту міокарда [140]. Крім того, внаслідок гіподинамії відбувається неадекватне підвищення тону симпатичної нервової системи у разі нерегулярних значних фізичних і психоемоційних навантажень. Пацієнти з ожирінням мають більший ризик розвитку діастолічної дисфункції міокарда та хронічної серцевої

недостатності внаслідок гіпертрофії лівого шлуночка. Систематичне порушення дієти, зловживання легкозасвоюваними вуглеводами призводить не лише до надлишку маси тіла, але й до розвитку порушення толерантності до глюкози, цукрового діабету, ураження ендотелію [140].

Абдомінальне ожиріння у чоловіків середнього віку є незалежним фактором ризику ІХС, а в поєднанні з малорухомим способом життя та палінням ризик вищий майже у 5 разів [249]. Спостереження протягом 6 років серед 31,684 чоловіків у дослідженні Hubert NB et al встановили, що ожиріння підвищує ризик розвитку ІХС у чоловіків молодого віку [118].

Ще одним вагомим та важливим фактором ризику кардіо-васкулярних подій є ЦД. Епідеміологічні дані, отримані під час Фрамінгемського дослідження продемонстрували, що цукровий діабет збільшує серцево-судинну смертність у чоловіків у два рази та у жінок у чотири рази, а відносний ризик інфаркту становить 50% у чоловіків, що страждають на діабет, у жінок ризик становив 150%. Майже 30% смертей від інфаркту міокарда припадало на групу пацієнтів, що страждали на цукровий діабет [75, 118].

З точки зору глобальної смертності, підвищений рівень холестерину є шостим головним фактором ризику смерті після гіпертензії, вживання тютюну, гіперглікемії, фізичної інертності та страждання від надлишку ваги чи ожиріння [160]. У дослідженні Goliash et al. встановлено, що підвищення рівнів холестеринів, не пов'язаних з ЛПВЩ, найсильніше корелювали з розвитком ішемічної хвороби серця та ІМ у групі хворих (≤ 40 років) (ВШ 5,02, (95%; ДІ 2,75-9,15)) [108]. Одна третина усіх випадків ішемічної хвороби серця у світі пов'язана з підвищеним рівнем холестерину, що щорічно призводить до 2,6 мільйонів смертей. Згідно з статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), глобальна поширеність в 2008 р. підвищених концентрацій холестерину серед дорослих становила 39% (37% у чоловіків та 40% у жінок). Поширеність дисліпідемії коливається

в різних регіонах світу; найбільша її поширеність в Європейському регіоні (54% для обох статей), тоді як найнижча поширеність в регіонах Африки та Південно-Східної Азії (23% і 30% відповідно). Поширеність дисліпідемії в осіб віком ≥ 25 років становить 57,1% в Японії та 53,8% в Сполучених Штатах Америки. На жаль, в Україні відсутня повна статистика по розповсюдженню дисліпідемій, особливо у осіб молодого віку. Так, згідно національного дослідження щодо поширеності основних факторів ризику неінфекційних захворювань, яке відповідає затвердженому ВООЗ поетапному підходу до епіднадзора (STEPS), майже дві третини (63,9%) населення повідомили, що ніколи не вимірювали загальний холестерин. Загалом 4,3% населення було поінформовано медичним працівником про підвищений рівень холестерину в крові. А серед молодих чоловіків така частка становила лише 1,7%, що не дозволяє достовірно визначити розповсюдженість дисліпідемій в цій категорії українців [3]. У дослідженні Wiesbauer et al. було відмічено, що комбінована сімейна гіперліпідемія зустрічалась у 38% молодих пацієнтів, що перенесли ІМ [260]. У дослідженні «випадок-контроль» серед пацієнтів з гострим ІМ без попередніх супутніх захворювань виявили, що ризик розвитку інфаркту міокарда визначають рівні аполіпропротеїну В та аполіпропротеїну А1 та їх співвідношення [198]. Дані 25-річного спостереження (The Seven Countries study) продемонстрували лінійну залежність між вмістом загального сироваткового холестерину та смертністю від коронарної (ішемічної) хвороби серця в різних країнах [170]. Як показали подальші епідеміологічні дослідження, вплив гіперхолестеринемії на розвиток коронарного атеросклерозу майже повністю відображає вплив підвищення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) як найбільш атерогенних [227].

За даними дослідження INTERHEART, метою якого було визначити кореляцію між факторами ризику та інфарктом міокарда, було показано, що тютюнопаління, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, діабет, були

більш значними для розвитку інфаркту міокарда у молодих пацієнтів, ніж у літніх [273].

Не зважаючи на генетичну схильність, вік та стать, фактори навколишнього середовища, більша частина ризику ІХС пов'язана із способом життя [3].

Заходи, спрямовані на реалізацію здорового способу життя ефективніші за економічними показниками, ніж застосування медикаментів для населення [237]. Кілька інтервенцій на рівні популяцій довели свою ефективність по впливу на стиль життя людей, що привело до успіху: усвідомлення і знання того, як фактори ризику та спосіб життя призводять до серцево-судинних захворювань, безсумнівно, сприяли зниженню кількості курців і показників рівня холестерину. Крім того, законодавство, яке сприяє здоровому способу життя, наприклад, зменшення споживання солі та заборони на куріння, має значну економічну ефективність по запобіганню серцево-судинних захворювань [66, 76, 125].

Великого значення набувають дані про розвиток ІМ у молодому віці внаслідок вживання наркотичних речовин. Регулярне вживання кокаїну було пов'язано з підвищеним ризиком смертності від усіх причин [114, 206].

Окрема проблема – фактори психоемоційні. Низький соціально-економічний стан, недостатність соціальної підтримки, стрес на роботі і в сімейному житті, ворожість, депресія, тривога та інші психічні розлади сприяють ризику розвитку ССЗ та гіршому прогнозу у майбутньому. Психосоціальні фактори ризику виступають в якості бар'єрів для комплаєнсу до лікування та зусиль по покращенню стилю життя пацієнтів в цій групі населення [3]. Особливе значення має вплив психоемоційного фактору на молодих осіб – найбільш соціально активних, зайнятих на роботі та часто понад нормований час [141].

Генетично детермінованим та набутим фактором ризику ІМ у молодому віці та серцево-судинних захворювань у цілому є порушення фолатного обміну.

Стійке підвищення ГЦ крові не лише сприяє стрімкому прогресуванню атеросклерозу в коронарних артеріях, в артеріях головного мозку, але й фактором ризику тромбоемболічних ускладнень [28, 104, 157].

За даними більше 80 клінічних та епідеміологічних досліджень (1998) гіпергомоцистеїнемія може бути самостійним фактором ризику, а також потенціювати дію інших факторів та вважатися предиктором смертності від серцево-судинних уражень. Поширеність гіпергомоцистеїнемії в загальній популяції становить від 5 до 10% відповідно до порогу, встановленого на 90-му або 85-му процентилях (становить близько 15 мкмоль/л), (Refsum H) [212].

Вагома кількість досліджень показує, що навіть незначне підвищення рівнів гомоцистеїну в сироватці крові підвищує ризик серцево-судинних захворювань [225]. Гомоцистеїн негативно впливає на згортальну систему крові, на артеріальну вазодилатацію та викликає ущільнення стінок артерій [104, 132]. Також знайшло підтвердження те, що схильність до серцево-судинних захворювань пов'язана з генетичним дефіцитом в метаболізмі гомоцистеїну [157]. При корекції раціону харчування шляхом збільшення вживання харчових фолатів спостерігається зниження ризику серцево-судинних захворювань, включаючи ІМ [141]. Додаткове вживання фолієвої кислоти вважається ефективним та безпечним способом лікування гіпергомоцистеїнемії [115, 159].

Недостатньо вивчено взаємозв'язок серцево-судинного ризику з показниками рівнів тестостерону [25, 30, 54].

Останні декілька років дослідження підтверджують наявність зв'язку між рівнями ендогенного тестостерону та ризиком розвитку серцево-судинних захворювань у чоловіків [36, 57, 102].

Незважаючи на те, що дефіцит тестостерону пов'язаний з більшим ризиком кардіо-васкулярних подій, більшість досліджень, що стосувалися гормон-замісної терапії тестостероном не дали чітких результатів по запобіганню серцево-судинних захворювань. Питання необхідності застосування тестостерону у чоловіків з серцево-судинними захворюваннями залишається спірним [54, 60]. Сучасні дані підтверджують використання замісної терапії тестостероном у випадку симптомів гіпогонадізму, що супроводжується зниженням рівнів тестостерону в сироватці крові, втому, непереносимістю фізичних навантажень, еректильною дисфункцією, депресією. В свою чергу, хоча гіпогонадізм асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком, статистика неоднозначна щодо того, чи приносить користь замісна терапія тестостероном серцево-судинній системі. Переважна кількість доказів свідчить про те, що замісна терапія у відповідних контрольованих дозах буде безпечною у чоловіків зі зниженим рівнем тестостерону та серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику розвитку серйозних кардіальних подій [76, 158, 255, 269].

За дослідженнями вчених встановлено, що існує залежність між нормалізацією рівнів тестостерону та зниженням частоти смертності від інфаркту міокарда у чоловіків. Так, при масових ретроспективних дослідженнях, що включали 83010 чоловіків, які мали в анамнезі ССЗ. Нормалізація рівнів загального тестостерону була пов'язана зі зниженням смертності від усіх причин, в тому числі від ІМ [275].

Також спостерігається зв'язок між нормалізацією рівнів тестостерону та показниками смертності від ІМ у чоловіків з попередньо перенесеним інфарктом міокарда. Так у великому когортному дослідженні нормалізація рівнів тестостерону за допомогою гормон-замісної терапії була пов'язана зі зниженням смертності [230].

В одному з досліджень (2006) було обстежено 73196 чоловіків у віці від 66 років, що отримували лікування раку передміхурової залози шляхом

андрогенної депривації. В групі спостереження зросла кількість хворих на цукровий діабет до 44%, на 16% збільшився ризик ІХС (зокрема розвитку інфаркту міокарда) [131]. Є статистика, яка вказує на зв'язок рівнів тестостерону з швидкістю розвитку атеросклерозу, що було підтверджено за допомогою ультразвукового сканування товщини судинної стінки. Також було встановлено більший ступінь ураження атеросклерозом та кальцинозом аорти у людей з низькими рівнями тестостерону [250].

У деяких дослідженнях рівень тестостерону безпосередньо корелював з рівнем діастолічного тиску під час фізичного навантаження (проба з 6-хв ходьбою), не було виявлено ніяких кореляцій з рівнем споживання кисню. Фракція викиду правого та лівого шлуночків мали зворотній кореляційний зв'язок. Тобто, можемо зробити припущення, що рівень тестостерону в чоловічому організмі несе не лише важливу анаболічну функцію, але і має вплив на центральну гемодинаміку [254, 269].

Ожиріння, підвищення артеріального тиску, дисліпідемія, стан гіперкоагуляції, хронічне запалення характеризують серцево-судинний ризик у осіб чоловічої статті [118]. Жирова тканина є ендокринним органом, що продукує речовини (лептин, естрогени), які знижують синтез тестостерону. В свою чергу низький рівень тестостерону призводить до подальшого накопичення жирової тканини. Тестостерон має судинно-дилатаційний ефект, що призводить до зниження артеріального тиску. Також багато досліджень підтверджують, що тестостеронотерапія зменшує інсулінорезистентність, чинить протизапальний ефект (зменшує активність маркерів запалення), чинить антикоагуляційну дію. На підставі багатьох епідеміологічних досліджень низькі рівні тестостерону пов'язані з більшим серцево-судинним ризиком, підвищенням ризику смерті у чоловіків від усіх серцево-судинних захворювань [250].

Ще одним можливим предиктором розвитку кардіоваскулярних подій, у тому числі ІМ, та має зв'язок з рівнем тестостерону, є еректильна

дисфункція (ЕрД) у чоловіків. Кардіо-васкулярні хвороби та ЕрД мають в основі розвитку спільний патофізіологічний субстрат – «ендотеліальну дисфункцію» (ЕД). ЕрД часто співіснує з ЕД та має спільні фактори ризику: вік, паління, ожиріння, гіпертонічна хвороба, дисліпемія, цукровий діабет. Існують наукові дані про ЕрД як незалежний фактор ризику розвитку ССЗ. Когортне дослідження ONTARGET/TRANSCEND-ED вказало на взаємозв'язок між ССЗ та порушенням ерекції [47].

Таким чином, не дивлячись на те, що на сьогодні встановлена більшість факторів ризику розвитку інфаркту міокарда, краще розуміння механізмів розвитку ГКС у молодому віці є важливою медичною та соціальною проблемою. Відомо, що у групі підвищеного ризику раннього розвитку інфаркту міокарда знаходяться молоді чоловіки, що палять та мають генетично-детерміновану схильність, втім незважаючи на велику кількість досліджень цієї групи пацієнтів, проблема передчасного розвитку атеросклерозу та ІМ в молодому віці залишається актуальною, потребує додаткового вивчення.

1.3. Стан ендотеліальної функції у осіб молодого віку, які перенесли ІМ

Ендотелій – це структура, що складається з одного шару клітин, які вистеляють внутрішню клітинну оболонку кровоносних судин (артерій, вен та капілярів) та судин лімфатичної системи, тому в свою чергу безпосередньо контактує з кров'ю та лімфою. Термін «ендотелій» вперше було введено Вільгельмом Гісом, швейцарським анатомом у 1865 році. Тривалий час ендотеліальний шар вважався лише бар'єром між клітинами крові та судинами, але зараз визнаний важливим органом, що відіграє значну роль в реологічних властивостях крові, агрегації тромбоцитів, бере участь в регуляції запалення, ангіогенезу, розглядається навіть як ендокринний орган [22, 23]. Ендотеліальні клітини містяться на базальній пластинці товщиною

80 нм. Базальна пластинка є важливим компонентом кровоносної судини, оскільки вона є каркасом кожної судини. Зсередини цей каркас вистелений ендотеліальними клітинами, а зовні покритий гладком'язовими клітинами, або перицитами. Клітини ендотелію синтезують майже всі білки, що складають базальну пластинку, ферменти для її ремоделювання [123].

Форма ендотеліальних судин різноманітна та залежить від судинного дерева, в якому вони розташовані, розмір варіює від 10-30 мкм × 50-70 мкм.

Незважаючи на те, що ендотелій складається з одного шару клітин, приблизно від $10\text{-}60 \times 10^{12}$ ендотеліальних клітин людського тіла займають поверхню розміром 300-1000 м² [218]. Цей факт в першу чергу свідчить про важливий вплив ендотелію як обмінного органу на патофізіологічні процеси в організмі людини. Ендотеліальні клітини в різних частинах артеріального та венозного дерева різні, мають свої фізіологічні та морфологічні особливості [22, 23, 127].

Ендотелій судин відіграє величезну фундаментальну та важливу роль у розвитку ССЗ, зокрема у розвитку та прогресуванні АГ [239] та ІХС, ІМ [277]. Функції ендотелію сьогодні активно вивчаються, набувають значення не лише патогенетичні механізми регуляції комплексу клітин ендотелію, але і генетичні механізми у різних групах людей [123].

Ендотеліальними клітинами синтезується значна кількість пептидів, таких як ендотелін, уротензин (що чинять значну вазоконстрикторну дію), вазоактивний кишковий пептид, речовина Р, пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну, натріуретичний пептид С, адреномодулін, нейропептид Y (викликають розслаблення гладкого м'язового шару судини) [128, 164, 266].

Ендотелін-1 (ЕТ-1) є пептидом із 21-амінокислотного залишку та одним із найпотужніших судинозвужувальних речовин в організмі. Існують інші ізоформи цього пептиду, але менш активні та розповсюджені (ЕТ-2, ЕТ-3) [118], що кодовані іншими генами. Крім ендотелію, ендотелін-1 синтезується в інших тканинах організму [149, 180, 190].

За нормальних умов ендотеліальні клітини організму реагують на дію зовнішніх факторів навколишнього середовища, наприклад зупинку кровотечі та відновлення пошкодженої судинної стінки. Під терміном ендотеліальної дисфункції розуміють дефективність або дисбаланс в роботі ендотелію, що може сприяти різним патологічним станам, таким як атеротромбоз, венозний тромбоз [74, 106]. Крім участі у гемостазі, ендотеліальні клітини можуть метаболізувати або активувати численні циркулюючі фактори з вазоактивними властивостями, включаючи поліпептидні гормони, аміни, нуклеотиди, ліпопротеїни, метаболіти арахідонової кислоти та активні форми кисню. Наприклад, ендотеліальні клітини експресують моноаміноксидазу, що інактивує адреналін, ангіотензин-перетворюючий фермент (активує ангіотензин II), нейтральну ендопептидазу (інактивація натрійуретичного пептиду, брадикініну, тахікініну), ендотелінперетворюючі ферменти (вироблення ендотеліну, інактивація тахікінінів, деградація амілоїдних пептидів), катепсина, позаклітинну супероксиддисмутазу тощо [38, 71, 121].

У 1986 році вченим вдалося пояснити роль ендотелію в механізмах вазорелаксації, було виявлене ферментативне походження синтезу NO ендотеліальними клітинами [70, 72].

NO є не лише потужним вазодилататором, але також має потужні антитромботичні властивості, відіграє важливу фізіологічну роль у роботі дихальної, серцево-судинної, нервової [70], імунної, шлунково-кишкової системи організму [91]. Різні типи синтезу NO пов'язані з трьома різними підтипами біосинтетичних ферментів NO: NO-синтаза I (або нейрональна, nNOS/NOS-1), NO-синтаза II (або індукцибельна, iNOS/NOS-2), NO-синтаза III (або ендотеліальна, eNOS/NOS-3) [91]. У судинній стінці можуть бути присутні всі три ферменти, а наприклад, nNOS експресується не лише в периваскулярних нервах, але й в ендотеліальних та гладком'язевих клітинах

[81, 276]. eNOS присутня не лише в ендотелії судин, але й у серцевих міоцитах, тромбоцитах [27, 153].

В експериментах на тваринах виявлено, що зниження активності eNOS викликає прискорення розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [81, 132].

У дослідженні індійської популяції не було виявлено чіткого взаємозв'язку між поліморфізмом гену NOS-3 та захворюваністю на ІМ [211]. В інших дослідженнях був доведений взаємозв'язок між поліморфізмами генів NOS-3(eNOS) та ризиком розвитку ІХС та гіпергомоцистеїнемією, більш того було встановлено, що порушення метаболізму NOS-3 прискорює розвиток атеросклерозу в експериментах на тваринах, а зміни продукції NO в ендотелії судин присутні також у людей з атеросклерозом [112, 116].

У багатоцентровому генетично-епідеміологічному дослідженні George K Andrikopoulos et al., (2008) довели зв'язок між одним із варіантів поліморфізму генів, що кодують NOS-3 та розвитком інфаркту міокарда у дуже однорідної за етнічними та культурними походженнями групи людей європеїдної раси [32].

Дослідження концентрації NO та ендотеліну в плазмі крові при ішемічній хворобі серця вказують на значні відхилення у порівнянні з відповідними референтними значеннями у здорових людей, а порушення їх метаболізму може призвести до спазму та розвитку тромбозу коронарних артерій. ET або найбільш його активний ізомер ендотелін-1 є медіатором мікросудинної дисфункції та несприятливого ремоделювання серця після перенесеного інфаркту міокарда, розвитку серцевої недостатності. Саме з ендотеліном пов'язують виникнення та розвиток атеросклерозу, а високі рівні в плазмі крові ендотеліну після перенесеного інфаркту міокарда асоціюють з негативним прогнозом. Багато досліджень вказують, що антагоністи рецепторів до ET мають кардіопротективну дію [78, 218, 264].

Оксид азоту – важлива молекула, яка міститься в організмі людини внутрішньоклітинно та у міжклітинному просторі, виконує важливі фізіологічні функції та бере участь у процесах регуляції скорочення серця, регуляції розширення судини тощо. Згідно статистичних даних, NOS 2/iNOS (NO-синтаза II) під час інфаркту міокарда здійснює як захисний, так і, з іншого боку, згубний вплив на клітини міокарда під час реперфузії. Це пояснюється тим, що під час реперфузії ішемізованого міокарда активація індукованого оксиду азоту (NOS II) виробляє надлишок NO шляхом збільшення активних форм кисню та супероксидів, викликаючи окислювальний стрес, який має згубний ефект на кардіоміоцити [261].

За деякими іншими дослідженнями визначено, що вибіркоче інгібування NOS-2 значно поліпшує діастолічну функцію міокарда та ремоделювання міокарда у експериментах на мишах з ІМ та ІХС [220, 268].

Як показують дослідження на тваринах, у свою чергу NOS-3/eNOS відіграє вагомий роль в механо-сигналізації в коронарних артеріях, у регуляції коронарного резерву до вимог шлуночків серця під час навантаження. Гіперекспресія NOS-3 в експерименті зменшує важкість ішемії під час гострого пошкодження міокарда та веде до зменшення розміру вогнища інфаркту [112, 116]

Таким чином, NO є критичним регулятором серцево-судинної системи, в тому числі ендотеліальної функції [270, 277]. Зміни роботи системи NO-синтаз відіграють важливу роль у роботі серцево-судинної системи, мають бути враховані при виборі лікування [50]. Це підтверджується і даними дослідження про вплив NO на ЕрД у чоловіків. Нове дослідження, результати якого були представлені в Reuters Health [51], було присвячено вивченню ССЗ, що супроводжують судинну еректильну дисфункцію, і їх оборотність на тлі терапії тадалафілом. Дослідники відзначили, що більшість чоловіків з ЕрД мають ряд факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця. У своєму дослідженні вони оцінили ЕрД та серцеву функцію 30

пацієнтів з судинною еректильною дисфункцією і без будь-яких відомих факторів ризику розвитку атеросклерозу або захворювань серця. У чоловіків з еректильною дисфункцією пульсовий тиск був значно вищий, а аортальна гнучкість і розтягування артерій була значно нижча, в порівнянні з аналогічними показниками 20 чоловіків контрольної групи, що не мали еректильної дисфункції. Терапія тадалафілом була пов'язана зі значним зниженням пульсового і систолічного артеріального тиску, а також зі значним збільшенням гнучкості і розтягування аорти. Еластичність артеріальних судин була значно нижча у пацієнтів із судинною еректильною дисфункцією у порівнянні з контрольною групою, і помітно збільшувалася після прийому тадалафілу.

Показники ранньої діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів з еректильною дисфункцією також поліпшувалися після прийому одноразової дози тадалафілу [46].

Дослідники прийшли до висновку, що пацієнти з судинною ЕрД без факторів ризику розвитку атеросклерозу та без раніше діагностованих захворювань серця мали субклінічні системні захворювання судин і погіршену діастолічну функцію ЛШ. Прийом тадалафілу мав безпосередній позитивний ефект як на артеріальну жорсткість, так і на діастолічну функцію лівого шлуночка.

Оскільки ендотеліальна дисфункція є істотним чинником розвитку ЕрД та ІХС, дослідники вважають, що інгібітори фосфодіестерази-5 можуть бути використані в майбутньому для поліпшення ендотеліальної функції не тільки у хворих ЕрД, а й у людей з серцево-судинними захворюваннями [47].

В той час інгібітори фосфодіестерази-5 мають певні обмеження при застосуванні у пацієнтів на ІМ. Тому проводяться пошукові роботи з застосуванням препаратів без таких протипоказів (обмеження застосування у гострому періоді ІМ), а саме інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів до ангіотензину II, селективних БАБ, що мають NO активність.

Значимість ендотеліальної дисфункції у розвитку інфаркту міокарда у молодому віці підтверджувалося даними декількох досліджень [47, 74].

Розповсюдженість таких факторів ризику як тютюнопаління, артеріальної гіпертензії у молодому віці, вказує на значну роль дисфункції ендотелію у розвитку ІМ у молодому віці. У дослідженні Chen SM et al. було виявлено, що порушення функції ендотелію у групі молодих пацієнтів не залежало від традиційних факторів ризику, але вік та ендотеліальна дисфункція були суттєво пов'язані з розвитком ІМ. Також був доведений сильний кореляційний зв'язок між результатами проби з реактивною гіперемією та балами за шкалою ТІМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction). На додаток, крім віку, ендотеліальна дисфункція була єдиним значущим фактором ризику розвитку гострого інфаркту міокарда у групі пацієнтів молодого віку [47, 78].

Отже, ендотелій судинної стінки виконує значну вагому функцію в організмі людини, підтримуючи баланс між вазодилатацією та вазоконстрикцією, пригніченням та стимуляцією проліферації, міграцією клітин, попередженням та стимуляцією агрегації тромбоцитів, тромбоутворення, процесів фібринолізу тощо. У всі цих функціях бере участь NO. Порушення балансу процесів між вазодилатацією та вазоконстрикцією зветься «ендотеліальною дисфункцією», яка лежить в основі патологічних процесів, що відбуваються в патофізіології розвитку серцево-судинних захворювань та потребує додаткового вивчення [81].

1.4 Сучасні протоколи лікування STEMI та non-STEMI, місце β -блокаторів

Розроблені понад півстоліття тому сером Джеймсом Блеком у спробі пом'якшити дію катехоламінів БАБ являли собою значний прогрес у фармакотерапії [97].

БАБ є одним з найбільш широко використовуваних класів лікарських засобів в медицині для пацієнтів із захворюваннями серця, аритміями, СН та АГ. У пацієнтів після перенесеного ІМ БАБ чинять різноманітні кардіопротективні ефекти, включаючи ослаблення підвищеної активації симпатичної нервової системи, і, таким чином, знижують споживання міокардом кисню, чинять антиаритмічну дію при шлуночкових порушеннях ритму та провідності та запобігають несприятливому ремоделюванню серця [133].

Клінічне застосування БАБ при лікуванні ІМ було введено лише в 1980-х роках (Freemantle N. et al.) після кількох знакових рандомізованих досліджень, які показали зниження короткострокової та довгострокової смертності, пов'язаної з використанням БАБ у хворих з ІМ. Дослідження були проведені в епоху, коли первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) не було стандартом лікування ІМ. Аналогічно, допоміжна фармакотерапія, яка зазвичай використовується в наш час, включаючи подвійну антитромбоцитарну терапію та гіполіпідемічні препарати у високих дозах, в той час була недоступна, тому екстраполяція результатів цих випробувань на сучасну практику представляє важливі обмеження [65, 97, 184].

Подальшими дослідженнями була встановлена ефективність БАБ після перенесеного ІМ у групі підвищеного ризику – пацієнти зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка, тому рутинне застосування БАБ у хворих з підйомом сегмента ST при ІМ із зниженою ФВ активно рекомендується в останній редакції рекомендацій ESC та АНА/ACC [120, 186-240]. Хоча рекомендації в цілому підтримують їх використання, є варіативність, через недостатність даних у пацієнтів з ІМ та збереженою ФВ. Переваги застосування БАБ у цій популяції невизначені. Наприклад, у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегменту ST (STEMI) і збереженою ФВ регулярне тривале застосування БАБ було рекомендацією класу I (рівень доказовості B) у відповідності з настановами ACC/ANA 2013

року та класу Іа у відповідності з настановами ESC 2017 року. Аналогічним чином, у пацієнтів з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST (non STEMI) та збереженою ФВ у рекомендаціях ACC/AHA 2014 року надано рекомендації класу Іа (рівень доказовості С) для довгострокового застосування БАБ, у той час як у рекомендаціях ESC 2015 року таких рекомендацій не було [215].

Насправді, в рекомендаціях ESC говориться, що терапія БАБ не була досліджена в рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів після перенесеного ГКС з елевацією сегмента ST без зниження насосної функції ЛШ або СН. Експерти ESC визнають, що необхідні подальші дослідження для визначення ефектів БАБ у пацієнтів з ІМ без серцевої недостатності та зниження ФВ ЛШ [65].

Проведене дослідження Kim et al. для оцінки зв'язку між довгостроковим використанням БАБ та клінічного перебігу у пацієнтів без ознак та клінічних проявів СН за наявності ІМ. До загальнонаціонального когортного дослідження увійшло 28 970 пацієнтів, що перенесли коронарну реваскуляризацію міокарда при ІМ. Найбільш важливим висновком дослідження, можливо, є більш низький ризик смерті від усіх причин у пацієнтів, які отримували бета-блокатори, що зберігалося в деяких групах протягом періоду спостереження – 3,5 роки [135].

В аналізі, проведеному Kim та et al., терапія БАБ протягом ≥ 1 року була пов'язана з більш низькою смертністю порівняно з групою, в якій терапія БАБ використовувалася протягом < 1 року (співвідношення шансів (СШ) 0,81; 95% ДІ 0,72-0,91; $p < 0,001$) Аналогічним чином, серед пацієнтів, у яких не було летальних випадків, рецидиву ІМ або госпіталізації з приводу СН протягом 2 років, більш низька смертність від усіх причин спостерігалася у тих, хто продовжував терапію БАБ протягом ≥ 2 років (скориговане ВР 0,86, 95% ДІ 0,75-0,99; $p = 0,04$). Ці результати були отримані для карведилолу та

бісопрололу. На сьогодні саме бісопролол призначаються частіше за інші БАБ у пацієнтів з ІМ [26].

На жаль, не проводилось таких масштабних досліджень для нових БАБ, зокрема, небівололу, призначення якого зростає в світі кожен рік. Не використовувались БАБ з різними фармакологічними властивостями.

В епоху реперфузійної терапії ІМ, дані тривалих спостережень по зниженню смертності, при терапії БАБ у пацієнтів із збереженою ФВ лівого шлуночка обмежені. Багатоцентрові контрольовані дослідження в цій категорії хворих із ІМ відсутні взагалі [65].

При аналізі 424 пацієнтів [137] з ІМ та збереженою ФВ лівого шлуночка (ФВЛШ >40%) застосування БАБ було пов'язано з більш низькою частотою серцевої смерті та в 2,5 рази меншою частотою ІМ зі смертельним наслідком протягом медіани спостереження – 4,7 року. Навпаки, дані, що підтверджують довгострокову користь терапії БАБ у пацієнтів з ІМ із збереженою ФВ, оскаржуються результатами інших досліджень. Так, наприклад, під час Post hoc аналізу, що проводився для клопідогрелю при високому атеротромботичному ризику з участю >4700 пацієнтів з попереднім ІМ і збереженою ФВЛШ, не виявлено жодної різниці у смертності при використанні БАБ протягом 28 місяців [40]. В аналізі реєстру Reach за участю більше 3000 пацієнтів з ІМ та спостереженням в середньому 43 місяця вказується на відсутність різниці в смертності від усіх причин або серцево-судинної смертності, пов'язаної з використанням БАБ, примітним є те, що більше 70% пацієнтів, які брали участь у дослідженні, не мали СН [39].

У реєстр FAST-MI було включено >2600 пацієнтів з ІМ та ФВЛШ >40%. Повідомлялося, що пацієнти, які продовжували терапію БАБ після виписки з лікарні, мали більш низький ризик серцево-судинної смертності протягом 1 року. Однак продовження лікування БАБ через 1 рік не було пов'язано з різницею в смертності до 5 років [205].

Точно так само, Dondo et al. не змогли показати зниження смертності завдяки БАБ в обсерваційному когортному дослідженні із включенням близько 180 000 хворих із збереженою ФВ [83]. Деякі дослідження показали у результатах про скорочення короткострокової (6 місяців) і довгострокової (3 роки) смертності з БАБ після ІМ тільки у пацієнтів зі зниженою ФВ, тоді як інші пацієнти із збереженою ФВ не мали такої динаміки у зниженні смертності [133, 193]. Нарешті, сучасні мета-аналізи також не показали переваг для смертності, пов'язаних з використанням бета-блокаторів після ІМ [41, 117].

В результаті проведеного Bangalore S et al. у 2018 році аналізу виявлений цікавий зв'язок між тривалою терапією БАБ та ризиком повторного ІМ. У пацієнтів, які отримували БАБ протягом ≥ 1 року, спостерігалася тенденція до зниження ризику повторного ІМ. У тих пацієнтів, які залишалися на БАБ протягом ≥ 2 років, тенденція стала значущою, з ВШ 0,67 (95% ДІ 0,51-0,87; $P=0,003$). Це спостереження пропонує механістичне пояснення ефекту впливу на смертність на довгостроковій терапії БАБ [41].

Незважаючи на це, дослідження в епоху реперфузії дали суперечливі результати щодо зв'язку між терапією БАБ та рецидивом ІМ. Під час великого мета-аналізу виявлено зниження частоти рецидивів ІМ, пов'язаних з прийомом БАБ. Дослідження було обмежено короткостроковим періодом (30 днів). Зменшення рецидивів ІМ супроводжувалось збільшенням частоти СН, кардіогенного шоку і частоти відміни препарату [41].

В дослідженні, що включало понад 81 000 пацієнтів з ІМ, які після проведеного ендovasкулярного втручання спостерігались протягом 2 років, Won et al., повідомили про зниження ризику рецидиву ІМ на 30% та зниження смертності від усіх причин на 38%, пов'язане з регулярним використанням БАБ [263].

Вражаючі переваги, пов'язані з терапією БАБ у популяції з переважно збереженою ФВ та використанням стентів з медикаментозним покриттям, блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, подвійною антитромбоцитарною терапією, статинами, не були відтворені в інших дослідженнях та викликають додаткові питання з приводу потенційної упередженості в дослідженні. З іншого боку, кілька досліджень показали, що терапія БАБ не приносить користі щодо частоти рецидивів ІМ [117, 267].

Ведення ІМ в епоху реперфузії характеризується швидким проведенням інвазивної реваскуляризації, широким використанням стентів з медикаментозним покриттям останнього покоління, систематичним використанням потужних антитромбоцитарних ліків, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, агресивної гіполіпідемічної терапії і повної реваскуляризації у пацієнтів з багатосудинним ураженням серця. У цьому контексті довести перевагу щодо смертності при терапії БАБ, особливо у групах низького ризику, як це має місце у пацієнтів із збереженою ФВ, здається сумнівним.

Kim et al. [135] провели дослідження, яке дає важливу інформацію про концепцію широкого використання БАБ у пацієнтів з ІМ та збереженою ФВ. Однак, висновки, зроблені авторами, повинні бути інтерпретовані з урахуванням кількох обмежень. По-перше, автори не змогли визначити чітко прописані покази до використання БАБ у цій популяції. Тому не зрозуміло, чи були у частки пацієнтів, які отримували терапію БАБ, альтернативні захворювання – показання для їх призначення. Саме за рахунок лікування цих захворювань могло бути досягнуто покращення довгострокової виживаності. По-друге, клінічні характеристики пацієнтів, включаючи тип ІМ (тобто STEMI проти non STEMI), але ангіографічних даних не було, що потенційно може призвести до упередженості в дослідженні. Нарешті, були відсутні дані про ФВ лівого шлуночка. Тому рекомендується інтерпретувати результати дослідження у цьому контексті. Не можна узагальнювати

отримані дані на всіх пацієнтів з ФВЛШ вище якоїсь умовної межі. У дослідження були включені тільки пацієнти з СН в анамнезі до ІМ. Дані ФВ лівого шлуночка після перенесеного ІМ не були доступні, і тому результати авторів цього дослідження (де були включені, в основному, пацієнти з ІМ із збереженою ФВ), є спірними [47].

На сьогодні проводяться численні великі рандомізовані клінічні дослідження, що оцінюють клінічну ефективність терапії БАБ у пацієнтів з ІМ і збереженою ФВ. Оскільки наукова спільнота з нетерпінням чекає результатів цих досліджень, все більше доказів показує, що терапія БАБ у пацієнтів з ІМ і збереженою ФВ, ймовірно, прогностично вигідна в короткостроковій перспективі, але не має остаточних доказів щодо довгострокових результатів. БАБ, які широко використовуються в клінічній практиці вже понад півстоліття, нині гостро потребують переоцінки ефективності у ході сучасних випробувань. Необхідно провести дослідження впливу більш нових БАБ із різними фармакологічними властивостями [26, 135].

Для пацієнтів молодого віку є актуальним застосування нових БАБ, особливо з урахуванням їх фармакологічних особливостей, зокрема високої кардіоселективності та наявних вазодилатуючих властивостей за рахунок впливу на синтез NO. Серед таких препаратів виділяється небіволол, котрий відповідає всім вищевказаним властивостям. На жаль, дослідження із застосуванням цього препарату при ІМ поодинокі та включали лише невелику кількість пацієнтів [26]. Але отримані Mehmet Ozaydin et al. результати свідчать про переваги небівололу перед метопрололом та карведілолом по впливу на кінцеві точки та кращій переносимості (жодної відміни небівололу у включених пацієнтів в зв'язку із побічними ефектами) [194].

Проведені Liu JY et al., дослідження показують переваги небівололу при переведенні із інших БАБ з точки зору еректильної дисфункції, що є

дуже важливим для чоловіків молодого віку [144]. Однак, в це дослідження не включались пацієнти із ІМ та не оцінювали інші чинники, що впливають на якість життя чоловіків.

М. Cazzolla et al. відзначали відсутність негативного ефекту небівололу на бронхіальну прохідність. Це має велике значення при хронічних обструктивних захворюваннях легень, бронхіальній астмі, в тому числі при прихованих, початкових проявах захворювання [204]. Але це дослідження проводилось серед пацієнтів із АГ, не враховувалась супутня ІХС, взагалі не включались пацієнти із ІМ. Завдяки таким дослідженням в рекомендації ESC 2018 р. по лікуванню АГ та Експертному консенсусі з лікування АГ у осіб похилого віку асоціації кардіологів США 2011 р. (ACCF/ANA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly) відзначаються переваги небівололу в лікуванні артеріальної гіпертензії та сторони ЕрД та переносимості медикаменту [62, 151].

На сьогодні залишається відкритим питання факторів, які сприяють розвитку ІМ у молодому віці, не в повній мірі визначені критерії, які доведено провокують розвиток ІМ у цій категорії осіб. Дані про зміни ендотеліальної функції, фолатного обміну в розвитку ІМ також залишаються предметом дискусії.

Отже, проблема вибору БАБ для застосування в складі комплексної терапії ІМ залишається питанням, котре не відображене в офіційних рекомендаціях. Окрема частка цього питання – їх застосування у чоловіків молодого віку, для яких питання переносимості, відсутності небажаних явищ, в т.ч. з боку сечо-статевої, бронхолегеневої систем та питання комплаєнсу є важливими [194]. При відсутності небажаних явищ цій групі пацієнтів необхідна терапія БАБ, яка могла б суттєво зберегти та покращити показники фізичної працездатності, підвищити ефективність вторинної профілактики ССЗ. Вирішення цих питань – актуальне завдання останнього десятиріччя.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали та дизайн дослідження

Було обстежено 112 хворих чоловіків, які склали основну групу української популяції у віці до 50 років (середній $41,9 \pm 2,8$ року), які перенесли ІМ та проходили реабілітацію і лікування у відділенні реабілітації для хворих на інфаркт міокарда Олександрівської клінічної лікарні м. Києва у 2016-2020 рр. Діагноз ІМ встановлювався за критеріями ESC (2012, 2015 рр.) та наказів МОЗ № 455 від 02.07.2014, № 164 від 03.03.2016 [15]. У дослідження не увійшли пацієнти, що мали супутній ЦД, клапанні вади серця, спадкову гіперліпідемію, серцеву недостатність III-IV класу NYHA. Також виключались пацієнти з артеріальною гіпертензією 2 та 3 ступеня. Допускалась наявність гіпертензії 1 ступеня в анамнезі.

Критеріями виключення також були спадкові ураження серцево-судинної системи, онкологічні захворювання (в т.ч. після радикального лікування). Всі пацієнти, в тому числі КГ (контрольна група) згідно з вимогами GCP (Good Clinical Practice) перед включенням у дослідження підписували інформовану згоду. Дисертаційне дослідження проводилось відповідно до етичних принципів, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження має дозвіл локальної етичної комісії ДНУ «НПЦПКМ» ДУС (№ 3 від 01.02.2018).

Для порівняння клініко-анамнестичних показників обстежено 35 чоловіків відповідного віку без уражень серцево-судинної системи, в т.ч. за

даними інструментального обстеження – тестів із дозованим фізичним навантаженням – КГ.

Для порівняння структури особливостей клінічного перебігу ГКС осіб молодого віку з пацієнтами старших вікових груп, проведено ретроспективний аналіз 143 звернень пацієнтів старших за 60 років ($68,2 \pm 3,9$ року), які звернулися з приводу ГКС на станцію Екстреної медичної допомоги згідно з реєстром Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

У дослідження включались всі пацієнти за період 2016-2020 рр., що підходили за критеріями включення та не мали критеріїв виключення. Дослідження складалося з проспективного дослідження (анкетування), ретроспективного (вивчення історій хвороби), лабораторних та інструментальних методів обстеження. Час спостереження за пацієнтами складав 6 місяців.

У всіх пацієнтів було зібрано анамнез, а також проведено загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження для підтвердження діагнозу.

Критерії включення:

- підписана інформативна згода;
- чоловіки у віці до 50 років;
- достовірний діагноз інфаркту міокарда.

Критерії виключення:

- супутні вродженні та набуті вади серця;
- важка супутня патологія внутрішніх органів;
- нерозуміння пацієнтом або його представниками суті дослідження та неможливість надання згоди на включення в роботу;

- цукровий діабет;
- СН II ФК за NYHA та вище;

- артеріальна гіпертензія 2 ст. та вище;
- життєзагрозливі порушення серцевого ритму та провідності, що вимагають лікування антиаритмічними препаратами та/або встановлення стимулятора (кардіовертера-дефібрилятора);
- сімейна спадкова дисліпідемія.

З метою оцінки впливу БАБ упродовж 6-місячного періоду нами було обстежено 112 чоловіків з діагнозом ІМ для подальшого обстеження в динаміці та сформовано три групи в залежності від отриманого лікування для аналізу:

1. I група – 37 пацієнтів, що у схемі лікування отримували небіволол («Небілет» компанії Berlin-Chemie AG);
2. II група – 44 пацієнти, що у схемі лікування отримували бісопролол («Конкор» виробництва компанії Merck);
3. III група – 31 пацієнт, не отримували жодний з БАБ.

При виборі критеріїв включення/виключення враховувались можливість пацієнтів виконати всі дослідження згідно з планом обстеження, в т.ч. наявність протипоказів до проведення тестів з дозованим фізичним навантаженням, відповідно до діючих рекомендацій [15, 16]. Виключались пацієнти із захворюваннями, для яких ранній розвиток ІМ є характерним (спадкові порушення ліпідного обміну, цукровий діабет) і доведений багатьма дослідниками. Враховувався вплив захворювань на стан ендотеліальної функції. Так, раніше було доведено негативний незалежний вплив цукрового діабету та важкої артеріальної гіпертензії на стан ендотелію [65].

Критерії постановки діагнозу гострого коронарного синдрому без елевації сегменту ST згідно з рекомендаціями ESC 2015 року [65, 215]:

- тривалий (>20 хв.) ангінозний біль у спокої; стенокардія, що виникла вперше (de novo) (стенокардія II або III ФК за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства); недавня дестабілізація раніше

стабільної стенокардії з характеристиками принаймні стенокардії класу III Канадського серцево-судинного товариства або стенокардія після перенесеного інфаркту міокарда.

- специфічні зміни електрокардіограми (ЕКГ) у вигляді депресії сегменту ST, інверсія зубця T;

- клінічна картина характерна для ішемії міокарда, що супроводжується динамічним підвищенням серцевого тропоніну вище 99-го перцентилля, ніж рівень у здорових людей;

Критерії постановки діагнозу гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST згідно з рекомендаціями ESC 2012 року [240]:

- Зростання або падіння значень підвищення серцевого високочутливого тропоніну з принаймні одним значенням вище 99-го перцентилля верхньої контрольної межі та принаймні одним із наступного переліку:

- симптоми ішемії міокарда, нові специфічні значні зміни ST-T або БЛНПГ, порушення ритму на ЕКГ;

- розвиток патологічних зубців Q на ЕКГ;

- візуалізація втрати життєздатного міокарда (акінези, гіпокінези) або нової аномалії руху стінок лівого шлуночка;

- візуалізація внутрішньо-коронарного тромбозу за допомогою ангіографії.



Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Обстеження проводились на 10-14 добу ІМ і через 6 місяців амбулаторного лікування та включали: визначення рівнів загального та вільного тестостерону, рівнів NOS-2, NOS-3, ET-1, показників агрегації тромбоцитів, тест з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія).

2.2. Методи обстеження

Всім хворим та КГ проводилось загальноклінічне обстеження, дослідження загального аналізу крові, глюкози плазми, біохімічних показників, в т.ч. ліпідограма (визначення загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) та низької (ХС ЛПНЩ) щільності, тригліцеридів) відповідно до рекомендацій ESC (2012) [240] та локального протоколу ведення хворих в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва.

Визначення ліпідного спектру проводилось в умовах локальної лабораторії Олександрівської клінічної лікарні м. Києва на біохімічному аналізаторі Cobas c 311 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

З метою визначення антропометричних даних, що є необхідним для проведення тестів з дозованим фізичним навантаженням та виявлення пацієнтів із ожирінням, проводилось вимірювання маси тіла та зросту на вагах медичних з ростоміром Axis BDU150-Medical (Axis, Україна). Розраховувався індекс маси тіла (ІМТ) за загальноприйнятою формулою [118]: $ІМТ = \text{Вага} / \text{Зріст}^2$

Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я США та Північноамериканської асоціації з вивчення ожиріння, ІМТ використовували для класифікації ступеня ожиріння, а саме: пацієнти, у яких ІМТ був $<25 \text{ кг/м}^2$, мали нормальну масу тіла. ІМТ = $(25,0-29,9) \text{ кг/м}^2$ вважали надлишковою масою тіла (НМТ); при ІМТ = $(30,0-34,9) \text{ кг/м}^2$ встановлювали діагноз ожиріння I ступеня, при ІМТ = $(35,0-39,9) \text{ кг/м}^2$ – ожиріння II ступеня, при ІМТ $>40,0 \text{ кг/м}^2$ – ожиріння III ступеня.

Проводилось дослідження показників ураження печінки (АЛТ, загальний білірубін) та нирок (креатинін із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за ЕРІ [140], сечовина) з метою оцінки безпеки проведеного ендovasкулярного та медикаментозного лікування, виявлення

супутніх уражень внутрішніх органів. Всім хворим регулярно проводилась ЕКГ в спокої з використанням апаратно-програмного комплексу Mortara R-scribe (Mortara Instrument, Inc., США). Розраховувались параметри ЧСС, інтервалів R-R, QRS, QT, PQ, оцінювалась динаміка вогнищевих змін. Перші ЕКГ зроблені при поступленні, також повторювались у динаміці для оцінки особливості перебігу інфаркту міокарда.

Всім пацієнтам проводилась ургентна коронарорентрикулографія (КВГ) та проведена первинна перкутантна ангіопластика зі стентуванням за показами, у термін згідно з рекомендаціями ESC (2012) [240]. Дослідження проводилось на базі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва за допомогою апарату Philips (Allura Xper FD10 Diamond Select). Під час проведення КВГ використовувались два доступи: трансфеморальний (через загальну стегнову артерію нижче пахової складки) або трансрадіальний доступ (через променевою артерію передпліччя. Радіальний доступ, наразі, є більш бажаним через безпечність (менша кількість ускладнень в місці доступу) та економічну перевагу (скорочення перебування пацієнта в стаціонарі). Тож, хоч радіальна артерія меншого діаметра, через її поверхневе розміщення, гемостаз досягається швидше. При радіальному доступі ідеальне місце пункції – 2-3 см вище за складку зап'ястя, де артерія найкраще пальпується. Для тривожних пацієнтів, що схильні до спазму променевої артерії, вводилась невелика доза фентанілу. Пункція виконувалась за допомогою канюлі та голки 20 G за методикою Сельдінгера з наскрізною пункцією променевої артерії. Після того, як у проксимальній втулці голки-канюлі з'явиться початковий потік крові, всю голку просувають вперед для проколу задньої стінки променевої артерії і поступово витягають голку для співставлення просвіту голки та артерії, що призведе до витікання артеріальної крові. У цей момент провідник слід плавно ввести в променевою артерію та видалити канюлю. Поверх провідника протягується інтродюсер з

клапаном. Відразу після введення інтродюсера вимірюють артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень.

Через інтродюсер катетер направляється до серця, а потім до коронарних артерій. Під час введення лікар використовує рентгеноскопію (безперервна рентгенівська процедура), щоб спостерігати за ходом катетера під час його введення. Після того, як наконечник катетера встановлено в гирлі вінцевої артерії, рентгеноконтрастна речовина вводиться через катетер у коронарні артерії, а контури артерій відображаються на відеоекрані та записуються.

Оцінювалось атеросклеротичне ураження в наступних артеріях серця: стовбур лівої коронарної артерії (ЛКА), передньо-міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА), огинаюча гілка лівої коронарної артерії (ОГ ЛКА), діагональна гілка лівої коронарної артерії (ДГ ЛКА), права коронарна артерія (ПКА), задня міжшлуночкова гілка правої коронарної артерії (ЗМШГ ПКА). Для оцінки важкості атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях було використано класифікацію стенозів (2005 guideline update for percutaneous coronary intervention, American Heart Association).

В результаті коронарографії виявлялась інфаркт-залежна артерія, яка підлягала реканалізації та стентуванню.

Ехокардіографічне дослідження проводилось на MyLabSigma, Saote (Італія) за стандартним алгоритмом. Було досліджено товщину кореня аорти, розміри правого шлуночка, правого передсердя, лівого передсердя (мм), а також кінцево-сistolічний розмір (КСР, мм) та кінцево-діастолічний розмір (КДР, мм) лівого шлуночка, кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл), кінцево-сistolічний об'єм (КСО, мл), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ, мм), розрахунок фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ,%). Візуалізувалися зони акінезів, гіпокінезів міокарда ЛШ, структура клапанного апарату.

Для визначення еректильної дисфункції використовували загальноприйнятий опитувальник IIEF-5 [253]. Для пацієнтів використовували мовний варіант за вибором пацієнта. Згідно з рекомендаціями, 21-25 балів – відсутність еректильної дисфункції (норма), 16-20 балів – легка дисфункція, 11-15 балів – помірна, а 5-10 балів – значна еректильна дисфункція.

З метою об'єктивізації загального стану пацієнтів в умовах відділення кардіологічної реабілітації використовувався опитувальник Health Survey (SF-36). Опитувальник The Short Form (36) SF-36 – неспецифічний опитувальник для оцінки якості життя, що відображає стан загального благополуччя та рівень задоволеності різними сторонами життєдіяльності людини, які можуть впливати на стан здоров'я. SF-36 складається з 36 питань, що групуються у вісім шкал.

Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF) вказує на стан фізичної активності пацієнта, здатність виконання фізичних вправ або навантажень.

Рольове функціонування (Role Physical Functioning – RP) вказує на фізичний стан пацієнта та вплив його фізичного стану на повсякденну діяльність (наприклад, виконання роботи по дому, самообслуговування).

Тілесний біль (Bodily pain – BP) – вплив болю або больових відчуттів на здатність займатись повсякденною діяльністю, роботу по дому та за його межами.

Загальне здоров'я (General Health – GH) – оцінка хворим стану свого здоров'я у даний момент та перспектив лікування.

Життєздатність (Vitality – VT) – суб'єктивна оцінка пацієнта своїх життєвих сил, тону за останні чотири тижні, або навпаки, знесилення.

Соціальне функціонування (Social Functioning – SF) характеризує суб'єктивну оцінку рівня своїх відносин з друзями, колегами, рідними за

останні чотири тижні, цей показник визначає, у якій мірі фізичний чи емоційний стан обмежує соціальну активність пацієнта.

Емоційний стан (Role-Emotional – RE) відображає суб'єктивну оцінку ступеня обмеження своєї щоденної діяльності у зв'язку з погіршенням емоційного стану.

Психічне здоров'я (Mental Health – MH) характеризує настрій, наявність депресії, тривожних хвилювань.

Фізичне функціонування, рольове функціонування, тілесний біль, загальне здоров'я відображають фізичний стан пацієнта. Життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я відображають психічний компонент оцінки здоров'я.

Тест з дозованим фізичним навантаженням – велоергометрія (BEM) проводився на апаратно-програмному комплексі Schiller PC-104 з велоергометром ERG-911 («Schiller Ag», Швейцарія). Використовувалось вбудоване програмне забезпечення EXEC II. Згідно з рекомендаціями [134, 164] критеріями зупинки були: досягнення субмаксимальної ЧСС, зміни сегменту ST за ішемічним типом, зниження систолічного АТ (САТ) більше ніж на 10 мм рт. ст., типовий напад стенокардії, симптоми з боку центральної нервової системи (запаморочення), важкі порушення серцевого ритму та провідності, підвищення АТ більше ніж 250 мм рт. ст. систолічного та/або 115 мм рт. ст. діастолічного (ДАТ).

BEM проводилась за безперервно-ступінчасто зростаючим протоколом з базового навантаження 50 Вт з додаванням по 50 Вт кожні 3 хвилини. Проба проводилась вранці натще [101]. У зв'язку із тим, що жоден з пацієнтів досліджуваних груп не приймав нітратів тривалої дії, їх відміна не вимагалась. Визначали ЧСС, АТ, реєстрували ЕКГ у спокої та безперервно під час усього тесту. АТ вимірювали у спокої, на 3-й хвилині кожної ступені і на максимумі навантаження. Навантаження вимірювалось у Вт, а на максимальному навантаженні розраховувалось поглинання кисню в MET за

допомогою вбудованого програмного забезпечення як в абсолютних цифрах, так і у відсотках до належного. Вираховували подвійний добуток (ПД) у спокої та на максимальному навантаженні за формулою: $ПД = (ЧСС \times САТ) / 100$.

Зміни САТ залежно від потужності ФН визначали за коефіцієнтом втрати резерву міокарда (КВРМ). $КВРМ = (САТ \text{ ФН} - САТ) \times 100 / \text{потужність ФН (Вт)}$.

Визначався показник потужності навантаження PWC 170. Величина PWC 170 зазвичай знаходиться шляхом графічної екстраполяції. Для цього випробуваному пропонується виконати два навантаження різної потужності (W_1 і W_2). На останній хвилині цих навантажень визначається ЧСС (відповідно f_1 і f_2). Далі в системі прямокутних координат відкладаються точки, відповідні ЧСС при роботі на зазначених потужностях. З огляду на те, що між ЧСС і потужністю фізичного навантаження є лінійний взаємозв'язок, через ці точки проводиться пряма лінія до перетину її з лінією відповідної ЧСС, рівної 170 уд/хв. З отриманої таким чином точки опускається перпендикуляр на вісь абсцис. Координата перетину цього перпендикуляра і осі абсцис відповідає величині PWC 170.

Графічне визначення величини PWC 170 має певний недолік – неминучі похибки, що виникають в процесі графічних робіт. У зв'язку з цим було запропоновано простий математичний вираз, що дозволяє визначити величину PWC 170, аналітично (без побудови графіків):

$$PWC 170 = W_1 + (W_2 - W_1) (170 - f_1) / (f_2 - f_1),$$

де PWC 170 – потужність фізичного навантаження на велоергометрі, при якій досягається ЧСС, рівна 170 уд/хв; W_1 і W_2 – потужності першого і другого навантаження, у Вт; f_1 і f_2 – ЧСС в кінці першого та другого навантажень [18].

Визначення рівнів NOS-2, NOS-3 та ET-1 проводилось на базі Науково-дослідного інституту експериментальної терапії Національного медичного

університету імені О.О. Богомольця методом імуноферментного аналізу (ІФА) із використанням тест-системи ELABSCIENCE (USA) на фотометричній системі з цифровою системою управління Rayto RT-2100C (КНР).

Задля вирішення завдань дослідження виконувалось дослідження показників ендотеліальної функції.

Біосинтез молекули NO в організмі відбувається при окисненні аргініну – природної амінокислоти, що входить до складу білків, – за допомогою ферментів з родини NO-синтаз (NOS).

Основним антагоністом NO є ендотелін – один із найбільш вивчених медіаторів. Ендотелін – найпотужніший вазоконстриктор, що синтезується в ендотелії. Відомо декілька форм цього пептиду, які незначно відрізняються за хімічною структурою, але мають різну фізіологічну активність і локалізацію в організмі.

ІФА – це біохімічний аналіз, який базується на використанні зміни кольору ферменту (антитіло) при взаємодії з антигеном (білком, пептидом, гормоном). Дає можливість виявити антиген або антитіло у дуже низьких концентраціях.

У більшості тест-систем, як правило антиген іммобілізований у рідкій фазі у 96-лункових планшетах. Антиген зв'язується зі специфічним антитілом, яке згодом перетворюється у вторинне антитіло, що пов'язане з ферментом. Хромогенний субстрат для ферменту дає зміну кольору або флуоресценцію, що вказує на присутність антигену. За допомогою таких кольорометричних показників ми можемо оцінювати кількісні та якісні показники. Ключовим етапом у аналізі ІФА є пряме чи не пряме виявлення антигену шляхом прилипання або іммобілізації антигену або комплексу антиген-антитіло на поверхні лунки.

Рівень загального та вільного тестостерону, гомоцистеїну визначався за допомогою зовнішньої лабораторії («Сінлаб-Україна», ліцензія № 063925 від

30.08.2012). Етап преаналітики: забір зразків крові, підготовка до аналізу (центрифугування, відбір сироватки, заморожування, транспортна упаковка) проводився в умовах Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Загальний тестостерон та гомоцистеїн визначались на аналізаторі Roche Elecsys (Roche Diagnostics, Швейцарія) електрохемілюмінесцентним методом. Вільний тестостерон визначався за допомогою імуноферментного аналізатора DRG Biotek Elx800 (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Дослідження вищезгаданих гормонів та сполук є дуже чутливим до преаналітичного етапу. Нами використовувались одноразові системи для взяття крові BD Vacutainer® – закрита вакуумна система, що складається із стерильної двосторонньої голки для взяття крові з безпечним клапаном, одноразового BD Vacutainer® і стерильних вакуумних пробірок BD Vacutainer® певного обсягу, в даному випадку BD SST™ II Advance. Після 30 хвилин очікування для повного згортання крові (цього достатньо за даними виробника) проводилось центрифугування протягом 10 хвилин на 2000 g за допомогою центрифуги Hospitex Diagnostics C-60 (Hospitex Diagnostics, Італія).

Норми загального і вільного тестостерону різні в залежності від віку пацієнтів та обладнання, на якому проводяться дослідження, але в дослідження включалися пацієнти практично однієї вікової групи, і використовувалося однакове устаткування і набори реактивів для всіх пацієнтів і КГ.

Всім пацієнтам проводилось дослідження агрегаційних властивостей тромбоцитів на аналізаторі «Солар» [13, 19] AP2110 (ЗАО «Спектроскопия, Оптика и Лазеры – Авангардные Разработки», Білорусія) *in vitro* турбідиметричним методом. Реєструвались параметри:

- ступінь агрегації (%);
- час агрегації (хв:сек);
- швидкість агрегації (%/хв).

Визначались показники на фоні активації з АДФ в кінцевій концентрації індуктора $10,0 \times 10^{-6}$ моль/л (Sigma-Aldrich). Це є визнаним методом оцінки агрегаційних властивостей тромбоцитів в умовах застосування дезагрегантних препаратів.

Агрегацію тромбоцитів досліджували у збагаченій тромбоцитами плазмі, стабілізованій розчином цитрату натрію (3,8%).

1. Приготування збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП).

У пробірку 10 мл. з цитратом натрію набирають кров (зазвичай з ліктьової вени), вміст пробірки негайно перемішується.

Стабілізована кров зберігається до центрифугування при кімнатній температурі не більше 30 хвилин. Кров піддають центрифугуванню при 200 обертах протягом 7 хвилин, з кожної пробірки обережно відбирається 2,5 мл верхнього шару (супернатант).

2. Приготування бідної тромбоцитами плазми (БТП).

Отримують внаслідок повторного центрифугування залишків крові при 3000 обертах, 20 хвилин.

За нормальних умов супернатант зазвичай містить не більше 300-600 тис. клітин/мкл. Для дослідження агрегації тромбоцитів рекомендована агрегація тромбоцитів в межах 200-600 тис./мкл. Для досягнення потрібної концентрації тромбоцитів в багатій тромбоцитами плазмі її розбавляють аутологічним зразком бідної тромбоцитарної плазми (БТП). Готова для дослідження ЗТП розливається по 0,3 мл в кювети для агрегометра і зберігається при кімнатній температурі до початку дослідження.

Для дослідження агрегації тромбоцитів ми застосовували індуктор агрегації аденозиндифосфат (АДФ). Готується розчин АДФ в концентрації 105 мкМ. У зразок збагаченої тромбоцитами плазми обсягом 0,3 мл додається 15 мкл розчину АДФ.

2.3. Статистична обробка даних

Дані пацієнтів, клініко-анамнестичні, лабораторні, дані інструментальних досліджень, матеріали та результати лікування заносились до первинної документації. Для управління та аналізу результати нашого дослідження вносились до електронної таблиці Microsoft Excel 2016 (Microsoft corporation, США). Використовували програми IBM SPSS Statistics 22 для Windows (IBM SPSS Statistics, США). З метою порівняння категоріальних змінних між досліджуваними групами застосовували тест Фішера. Для зіставлення безперервних змінних використовувались методи непараметричної статистики: для пов'язаних сукупностей тест Вілкоксона, для непов'язаних – Mann–Whitney U-test. Кореляційний аналіз проведений за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмана. При цьому силу зв'язку інтерпретували за наступними градаціями: $|\rho| < 0,3$ – слабкий кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |\rho| < 0,7$ – зв'язок середнього ступеня вираженості; $|\rho| \geq 0,7$ – сильний зв'язок. Зв'язок факторних ознак з результуючими (залежними) змінними вивчали за допомогою узагальнених моделей лінійної регресії (однофакторний аналіз). Для визначення факторів, найбільш тісно асоційованих з окремими бінарними клінічними наслідками, застосовували алгоритм «random forest» (у статистичному середовищі R), з подальшим здійсненням покрокового мультिवаріантного аналізу у моделях логістичної регресії. Ступінь зв'язку факторних ознак із залежними змінними логістичної регресії оцінювали за допомогою показника відношення шансів (ВШ [«odds ratio»]), для якого визначали 95% довірчий інтервал (ДІ). Дані представлені у вигляді середніх (M) з середньою квадратичною похибкою (m). Для частини даних вказувалось середнє квадратичне відхилення середнього арифметичного (σ).

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Характеристика факторів серцево-судинного ризику у чоловіків молодого віку, котрі перенесли ІМ

Нами проведено вивчення основних факторів ризику серцево-судинних захворювань серед пацієнтів молодого віку, які перенесли ІМ, та групою контролю (див табл. 3.1.1 та 3.1.2).

Таблиця 3.1.1

Розповсюдженість немодифікованих факторів ризику серед чоловіків молодого віку ($M \pm m$)

№ з/п	Фактори ризику	Пацієнти (n=112)	КГ (n=35)	p
1.	Вік, рр. ($M \pm m$)	41,9 \pm 2,8	41,4 \pm 2,9	>0,05
2.	Обтяжена спадковість, абс (%)	32 (28,6%)	6 (17,1%)	>0,05

За аналізом, таких немодифікованих факторів ризику як вік та обтяжена спадковість, щодо розвитку серцево-судинних захворювань, не спостерігається жодних відмінностей від КГ (табл. 3.1.1). Пацієнти дослідної та КГ мали однаковий вік. Не було відмінностей за статевими ознаками, оскільки всі включені в дослідження пацієнти були чоловічої статі. Так само не відрізнялась частка пацієнтів у КГ за обтяженою спадковістю (появою кардіоваскулярних подій в сім'ї у чоловіків до 55 років та жінок до 60 років) [37, 200]. В основній групі лише 28,6% пацієнтів мали обтяжену спадковість з боку серцево-судинної системи.

Таблиця 3.1.2

**Розповсюдженість модифікованих факторів ризику серед чоловіків
молодого віку (M±m)**

№ з/п	Фактори ризику	Пацієнти (n=112)	КГ (n=35)	p
1.	Паління, абс (%)	73 (65,2%)	17 (48,6%)	>0,05
2.	Артеріальна гіпертензія, абс (%)	9 (8,0%)	0	<0,05
3.	ІМТ>30 кг/м ² , абс (%)	12 (10,7%)	5 (14,3%)	>0,05

Так, нами не виявлено суттєвих відмінностей за відсотком курців. Як у групі хворих на ІМ, так і в КГ спостерігається великий відсоток чоловіків, котрі палять. Українська популяція вважається однією із тих, де великий відсоток курців, що підтверджується отриманими нами даними. У хворих на ІМ відзначали тенденцію до більшої питомої ваги курців, але не має достовірних відмінностей від КГ ($p > 0,05$). Отримані нами дані в цілому відповідають офіційній статистиці ВООЗ для України (41% курців в популяції дорослих осіб), і дещо більший відсоток пов'язаний із тим, що статистика ВООЗ враховує всіх дорослих чоловіків. В нашому дослідженні показано, що саме серед чоловіків у віці до 45 років спостерігається велика частка курців (табл. 3.1.2).

Звертає увагу висока розповсюдженість зайвої ваги серед молодих чоловіків, що в цілому відповідає даним деяких розвинених країн і може бути пов'язана зі зменшенням рівня фізичного навантаження, збільшенням кількості професій з низькою активністю, вживанням продукції фастфудів [2, 5].

За модифікованими факторами ризику спостерігається достовірна різниця за окремими чинниками. Так, спостерігається більший відсоток пацієнтів із АГ. Але більша частота АГ (9 пацієнтів – 8%) не може бути

основним чинником у зв'язку із тим, що її рівень не вище 1 ступеня згідно критеріїв включення пацієнтів до дослідження.

Інші модифікуючі чинники не показали таких відмінностей серед чоловіків молодого віку, котрі перенесли ІМ, від здорових однолітків.

Проаналізований ліпідний спектр пацієнтів. За результатами (табл. 3.1.3) видно, що у більшості чоловіків молодого віку спостерігається дисліпдемія. При цьому хворі на ІМ мають достовірно менший ($0,96 \pm 0,09$ проти $1,11 \pm 0,08$ у КГ, $p < 0,05$) рівень ліпопротеїдів високої щільності, що мають антиатерогенний ефект. Їх зниження є одним із факторів ризику розвитку ІМ, але порівняння типів дисліпідемій вказує на те, що переважна більшість чоловіків в обох групах має ІІА тип за D. Fredrickson (74-66,1% проти 19-54,3% у КГ, $p > 0,05$).

Таблиця 3.1.3

Ліпідний спектр обстежених хворих, ммоль/л, (M±m)

№ з/п	Показник	Пацієнти (n=112)	КГ (n=35)	p
1.	Загальний холестерин, ммоль/л	$5,81 \pm 0,82$	$5,98 \pm 0,89$	$> 0,05$
2.	Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	$3,29 \pm 0,74$	$3,14 \pm 0,61$	$> 0,05$
3.	Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	$0,96 \pm 0,09$	$1,11 \pm 0,08$	$< 0,05$
4.	Тригліцериди, ммоль/л	$2,47 \pm 0,38$	$2,38 \pm 0,45$	$> 0,05$

ІІ В тип за D. Fredrickson спостерігався в незначній кількості пацієнтів та КГ без суттєвої різниці ($4-3,6\%$ проти $1-2,9\%$ у КГ, $p > 0,05$). Це є особливо актуальним з урахуванням останніх рекомендацій ESC із зміненими цільовими рівнями ліпідів [160]. Якщо брати за основу показники ЛПНЩ для вторинної профілактики (оптимальний рівень менший за $1,4$ ммоль/л), то жоден із пацієнтів та чоловіків КГ не досяг цільового рівня, що вимагає подальших зусиль, спрямованих на гіполіпідемічну терапію.

3.2. Особливості клінічного перебігу та ураження коронарних артерій у хворих на інфаркт міокарда молодого віку

Для оцінки особливостей клінічного перебігу ІМ у чоловіків молодого віку (основної групи, 112 чоловік) проведений порівняльний аналіз з клінічною картиною ІМ у осіб похилого та старечого віку, оцінювали клінічні та логістичні показники за даними роботи станції ШМД ДНУ «НПЦПКМ» ДУС у 143 пацієнтів (середній вік склав $68,2 \pm 3,9$ pp.), які були госпіталізовані до стаціонару.

Аналіз показав, що всі обстежені пацієнти основної групи поступили до стаціонару протягом 12 годин від появи перших симптомів ІМ, що дозволило виконати ургентну коронарографію (КВГ) із подальшим ендovasкулярним втручанням – стентуванням. Всі пацієнти мали ангінозний типовий больовий синдром, мала місце саме типова клінічна форма ІМ (Рис. 3.2.1).

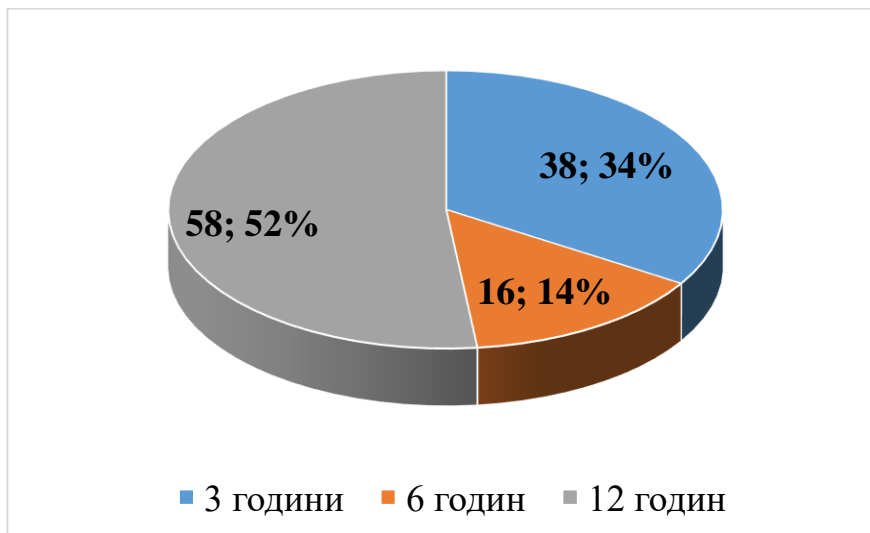


Рис. 3.2.1. Розподіл пацієнтів основної групи за часом поступлення до стаціонару, абс. числа (%)

Серед пацієнтів старших вікових груп лише 12 пацієнтів (8,4%) поступили в стаціонар у термін до 3 годин від початку симптомів. А

протягом 12 годин (терапевтичне вікно для реперфузійної терапії) в цілому до стаціонару поступили 57 пацієнтів похилого віку із ІМ (39,9%) (Рис. 3.2.2). Це обумовило ситуацію, за якою тільки у 36 хворих (25,2%) даної категорії виконана реперфузійна терапія.

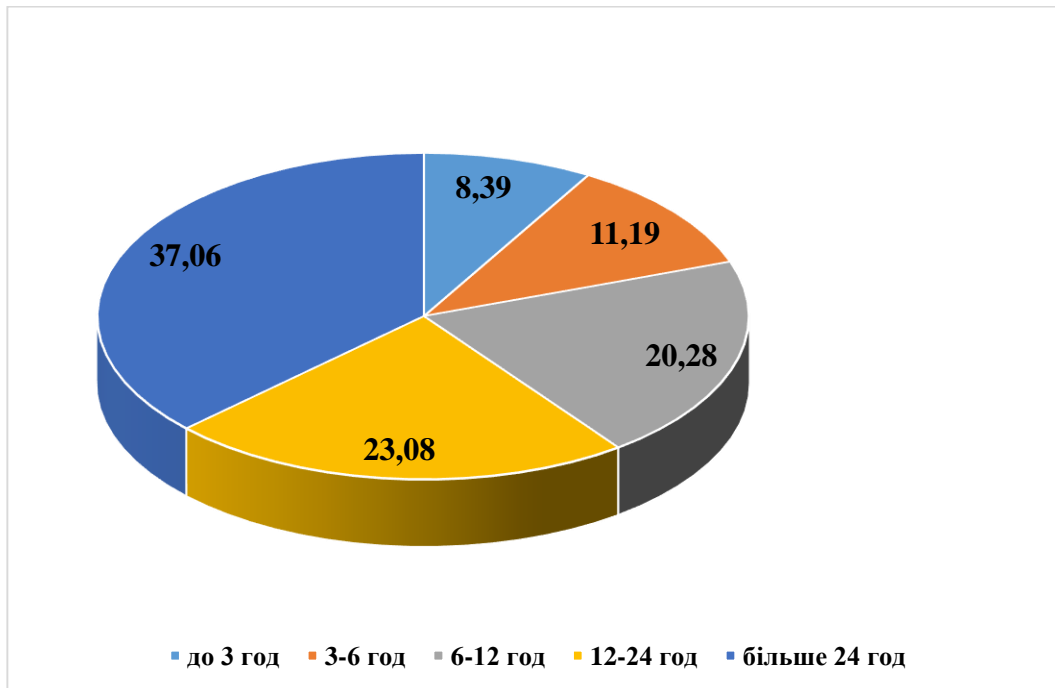


Рис. 3.2.2. Розподіл пацієнтів похилого віку за часом госпіталізації, %

Отримані результати (Рис. 3.2.3) для пацієнтів похилого віку мають суттєві відмінності. Серед пацієнтів похилого віку відмічаються різноманітні варіанти клінічної симптоматики при ІМ. При цьому типовий ангінозний статус спостерігається тільки в 70 пацієнтів з 143 (48,95%), що достовірно ($p < 0,05$) менше, ніж в молодому віці. Більше половини випадків склали атипова клінічна симптоматика при ІМ. Так, у 23 (16,1%) пацієнтів провідним симптомом були значущі порушення ритму та провідності, у 22 (15,4%) «астматичний» варіант перебігу ІМ. Крім того, велика частина пацієнтів – 11 (7,7%) мали взагалі безсимптомний перебіг ІМ. Причиною такої суттєвої затримки госпіталізації за термінами є особливості симптомів

та тривалості анамнезу ІХС у старших вікових груп. Складнощі в діагностиці затримують вчасну спеціалізовану допомогу пацієнтам похилого віку із ІМ (Рис. 3.2.3). Так, серед пацієнтів похилого та старечого віку питома вага реперфузійного лікування не переважала 30% ($p < 0,05$), що значно менше, ніж у пацієнтів молодого віку.

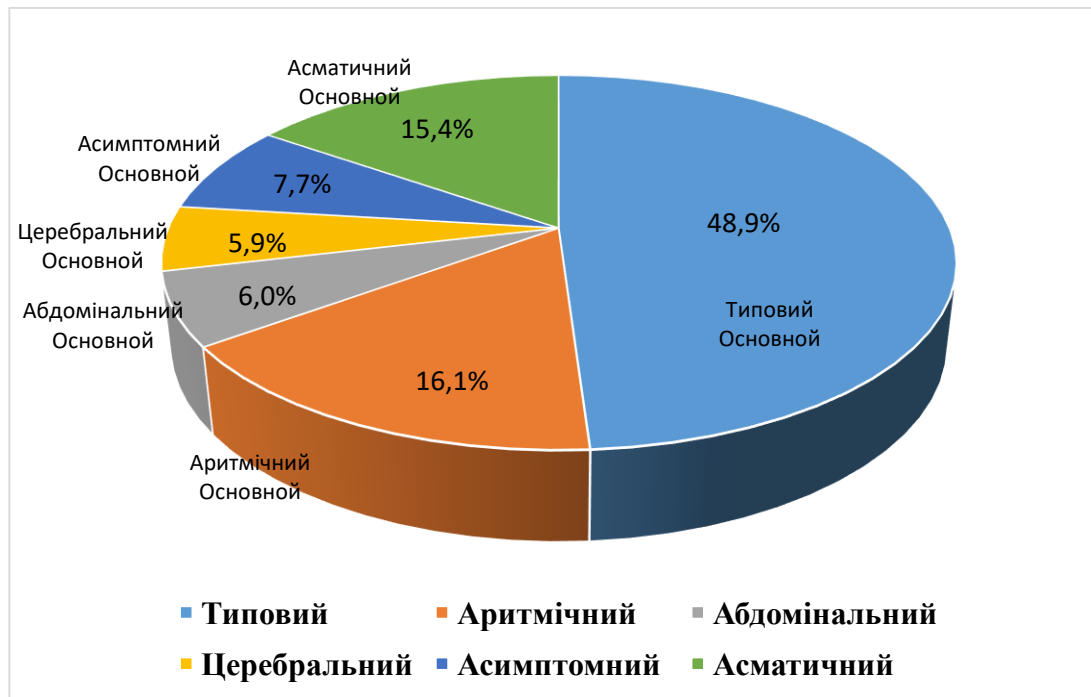


Рис. 3.2.3. Особливості клінічного перебігу ІМ пацієнтів похилого віку, котрі перенесли ІМ

Серед чоловіків молодого віку ситуація суттєво відрізнялася за клінічною картиною перебігу, як вже відмічалось вище. Саме за рахунок вираженості ангінозного статусу спостерігалась ситуація, що 38 хворих (33,9%) поступили в стаціонар протягом 3 годин від початку захворювання (Рис. 3.2.3), 16 (14,3%) – протягом 6 годин і 58 (51,8%) – протягом 12 годин. З цього видно, що існують великі можливості по подальшому зменшенню часу надання допомоги і приведенню його до Європейських стандартів [120].

Висока розповсюдженість типового больового синдрому пов'язана із молодим віком пацієнтів, відсутністю попередніх перенесених ІМ та цукрового діабету (які виключалися з дослідження), для якого характерні атипові форми клінічного перебігу ІМ.

З анамнезу обстежених хворих відомо, що для 43 (38,4%) розвиток ІМ став першим проявом ішемічної хвороби серця. Раніше вони не відмічали ангінозних нападів. 17 пацієнтів (15,2%) відмічали ангінозні напади протягом місяця до розвитку ІМ, але за допомогою або не звертались, або не приймали призначені препарати. Тому прийом статинів у всіх пацієнтів розпочався тільки в умовах стаціонару після госпіталізації.

У пацієнтів молодого віку за даними КВГ (табл. 3.2.1) майже половина хворих (50 – 44,6%) мала трисудинне ураження, дво- та трисудинне ураження відмічається у 87 пацієнтів (77,6%), тобто в 4 випадках з 5 мало місце ураження більше, ніж однієї судини. При аналізі якісних показників реперфузійного лікування нами встановлено, що майже 90% пацієнтам проведено стентування однієї судини. Це не в повній мірі відповідає сучасним рекомендаціям і може бути обумовлено як необхідністю скорочення часу втручання, так і наявними економічними аспектами ендovasкулярних втручань. Молодий вік та відсутність тривалого анамнезу ішемічної хвороби серця (а це є фактором розвитку колатерального кровотоку та феномену прекодиціювання) обумовлює великий відсоток хворих, котрі мали ІМ з зубцем Q (94-83,9%) (табл. 3.2.2). Відсутність такого значного ураження у решти пацієнтів може бути пояснена вчасним успішним відкриттям ураженої судини. Звертає увагу, що більша частина пацієнтів – 70 (62,5%), мала ІМ задньо-нижніх відділів лівого шлуночку, що раніше було відмічено іншими авторами [44, 52, 84].

Завдяки існуванню програми «Здоров'я киян» чоловікам молодого віку проведена імплантація стентів із медикаментозним покриттям (Drug Eluding Stent). Так, 32 пацієнтам (28,6%) встановлений стент «Resolute integrity»

(Zotarolimus-Eluting Coronary Stent System американської корпорації Medtronic), 41 чоловіку (36,6%) «Metafor» (Sirolimus Eluting Coronary Stent System, виробництва Bilakhia Group, Індія), 17 (15,2%) – «Alex Plus» (Cobalt-Chromium Sirolimus Eluting Coronary Stent виробництва компанії Balton, Польща), 22 пацієнтам (19,6%) встановлений «Xience Xpedition» (Everolimus Eluting Coronary Stent Systems, виробництва компанії Abbott, США). Покриття стенту біосумісним полімером та лікувальною речовиною мінімізує ризик запалення та тромбоутворення у пацієнтів після ендovasкулярного втручання.

Таблиця 3.2.1

Характеристика уражень коронарних артерій у пацієнтів молодого віку, що перенесли ІМ

№ з/п	Показник	Абс. числа (%)
1.	Односудинне ураження, абс (%)	25 (22,3%)
2.	Двосудинне ураження, абс (%)	37 (33,0%)
3.	Трисудинне ураження, абс (%)	50 (44,6%)
4.	1 стент, абс (%)	100 (89,3%)
5.	2 стенти, абс (%)	7 (6,3%)
6.	3 та більше стентів, абс (%)	5 (4,4%)

Принципово відрізняються ступені ураження міокарда пацієнтів похилого віку. Так, ІМ с з Q спостерігався у 67 пацієнтів (46,9%, $p < 0,05$ у порівнянні з молодими чоловіками). Така різниця, незважаючи на малий відсоток реперфузійної терапії в групі пацієнтів похилого віку, може бути обумовлена декількома чинниками.

По-перше, пацієнти похилого віку мали тривалий анамнез ішемічної хвороби серця, що спричинило розвиток колатералей, вимагало щоденного

застосування антиангінальних препаратів, ацетилсаліцилової кислоти в плановому порядку, а не тільки по факту настання ангінозного нападу.

По-друге, пацієнти похилого віку завчасно використовували сублінгвальні нітрати при перших ознаках ангінозного нападу, а подеколи і при атипичних симптомах. Крім того, важливою стає роль феномену прекодиціювання і розвитку колатерального кровотоку в умовах тривалої ішемії міокарда у даної групи пацієнтів.

Таблиця 3.2.2

Електрокардіографічна характеристика ІМ у пацієнтів молодого віку

№ з/п	Показник	Абс. числа (%)
1.	ІМ з зубцем Q, абс (%)	94 (83,9%)
2.	ІМ без зубця Q, абс (%)	18 (16,1%)
3.	ІМ передньо-перетинкової ділянки, абс (%)	42 (37,5%)
4.	ІМ задньо-нижніх відділів, абс (%)	70 (62,5%)

Нами проаналізовані ускладнення, що виникали у пацієнтів за час спостереження та на етапі надання допомоги в відділенні інтенсивної терапії та кардіологічної реанімації, а також під час проведення ендоваскулярних втручань (табл. 3.2.3).

Слід відзначити, що в жодному випадку не спостерігались хірургічні ускладнення, пов'язані із ендоваскулярним втручанням. Не виникало необхідності в проведенні хірургічного втручання на «відкритому» серці, використанні штучної вентиляції легень.

Таблиця 3.2.3

**Ускладнення ІМ у пацієнтів молодого віку при поступленні до
стаціонару**

№ з/п	Показник	Основна група хворих (n=112)	
		абс.	Відсотки
1.	Гостра лівошлуночкова недостатність (Killip II)	8	7,1%
2.	Гостра лівошлуночкова недостатність (Killip III)	1	0,9%
3.	Шлуночкова екстрасистолія Lown I-II	29	25,9%
4.	Шлуночкова екстрасистолія Lown III-IV	11	9,8%
5.	Фібриляція шлуночків	2	1,8%
6.	Шлуночкова тахікардія	4	3,6%

Згідно з зареєстрованими даними, частіше за все у пацієнтів молодого віку спостерігались шлуночкові порушення серцевого ритму, разом 46 пацієнтів (41,1%). З них найбільше поширення мала шлуночкова екстрасистолія I та II класів за класифікацією В. Lown (1971). Це відповідає даним, отриманим іншими дослідниками при ІМ в різних вікових групах [84, 103]. Крім того, у 11 пацієнтів (9,8%) спостерігалась шлуночкова екстрасистолія більших класів – Lown III та IV. Однак, у всіх випадках дане порушення ритму мало минучий характер і не відмічалось на момент виписки із стаціонару.

Під час проведення ендоваскулярних втручань у 6 пацієнтів (5,4%) спостерігались важкі порушення серцевого ритму: фібриляція шлуночків (2 пацієнта – 1,8%) та шлуночкова тахікардія (4 пацієнта – 3,6%). Дані порушення ритму згідно з даними літератури могли бути проявами реперфузії міокарду [184]. Ускладнення були успішно проліковані

електроімпульсною терапією під час проведення ендovasкулярного втручання. В подальшому в жодного з пацієнтів не спостерігалось повторення епізодів, не виникало необхідності в призначенні антиаритмічних препаратів та імплантації кардіовертера-дефібрилятора.

У 9 пацієнтів (8,0%) в перші години поступлення до стаціонару спостерігалась гостра лівошлуночкова недостатність II (8 хворих – 7,1%) та III (1 пацієнт – 0,9%) класів за Т. Killip.

Дане ускладнення було успішно проліковано протягом першої доби стаціонарного лікування. Проведено внутрішньовенне введення фуросеміду та інфузії нітрогліцерину з індивідуальним титруванням дози по ефективності та рівню АТ в умовах відділення інтенсивної терапії та кардіологічної реанімації. В подальшому дані пацієнти не вимагали терапії петльовими діуретиками та нітратами. Позитивну динаміку можна пояснити вчасно проведеною ефективною реваскуляризацією, що дозволило зберегти функцію лівого шлуночка.

Пацієнти всіх досліджуваних груп не мали розбіжностей за базовою терапією, в першу чергу за антитромбоцитарними препаратами та дозами статинів (табл. 3.2.4). Більшість пацієнтів отримали високодозову терапію розувастатином, що є важливим особливо з урахуванням проведеного ендovasкулярного втручання. Протягом перших 3-5 днів лікування пацієнти отримували терапію еноксапарином в призначеній дозі 1 мг/кг 2 рази на добу підшкірно. Середня тривалість лікування еноксапарином склала $4,2 \pm 0,4$ доби. Цілком відповідно до рекомендацій всі пацієнти отримали ацетилсаліцилову кислоту у рекомендованих дезагрегантних дозах [184]. Половина хворих отримала терапію тікагрелором – сучасним антитромбоцитарним препаратом, який тільки останні роки увійшов у європейські рекомендації, що свідчить про відповідність лікування найсучаснішим стандартам медичної допомоги при ІМ [7, 15, 16, 65]. Всі (112 хворих – 100%) обстежені пацієнти отримували подвійну антитромбоцитарну терапію. У 50% – 56

хворих це була комбінація ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю, а у 50% – комбінація ацетилсаліцилової кислоти з тікагрелором.

Таблиця 3.2.4

Медикаментозна терапія пацієнтів основної групи

№ з/п	Препарат	Абс. числа (%)
1.	Еноксапарин	112 (100%)
2.	Ацетилсаліцилова кислота, абс (%)	112 (100%)
3.	Клопідогрель, абс (%)	56 (50,0%)
4.	Тікагрелор, абс (%)	56 (50,0%)
5.	Небіволлол, абс (%)	37 (33,0%)
6.	Бісопролол, абс (%)	44 (39,3%)
7.	Інгібітори АПФ, абс (%)	101 (90,2%)
8.	Еплеренон, абс (%)	16 (14,3%)
9.	Розувастатин, абс (%)	71 (63,4%)
10.	Аторвастатин, абс (%)	41 (36,6%)

Пацієнти отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, що також відповідає сучасним поглядам на лікування пацієнтів із ІМ. Згідно з діючими стандартами пацієнти отримували еналаприл (43 пацієнта – 38,4%) та раміприл (58 пацієнтів – 51,8%). Дані препарати є рекомендованими саме при ІМ в складі комплексної терапії [65].

Відносно невелика частка пацієнтів (16 чоловік – 14,3%) отримувала з першої доби перебування в стаціонарі еплеренон – калійзберігаючий діуретик, антагоніст альдостерону. Еплеренон перешкоджає зв'язуванню рецепторів з альдостероном – важливим гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що бере участь у регулюванні артеріального тиску та у патофізіологічних механізмах розвитку серцево-судинних захворювань.

Третина хворих отримувала в якості БАБ сучасний препарат 3 покоління – небіволол (37 пацієнтів – 33,0%), що для пацієнтів молодого віку є важливим, оскільки цей препарат має набагато менший вплив на еректильну функцію чоловіків [151, 232]. 44 (39,3%) отримували бісопролол – більш звичний для тривалого застосування БАБ. Середня доза небівололу склала 4,9 мг. Така відносно висока доза для хворих на ІМ пов'язана з тим, що 35 пацієнтів (94,6% серед тих, хто приймав небіволол) мали задовільну переносимість дози в 5 мг. Тільки 2 пацієнта приймали небіволол у дозі 2,5 мг, що було пов'язано із розвитком брадикардії при застосуванні більшого дозування. Середня доза бісопрололу склала 3,7 мг. При цьому лише 1 пацієнт (2,3% даної групи) досяг максимально рекомендованої дози в 10 мг. Більша частина даної групи отримувала бісопролол у дозі 2,5 мг (24 пацієнта – 54,5%). 19 хворих (43,2%) отримували бісопролол в дозі 5 мг. Збільшенню дози до максимальної заважали розвиток брадикардії та артеріальної гіпотензії. 31 пацієнт мав протипокази до призначення БАБ, переважно за рахунок початкової або вираженої брадикардії на мінімальну дозу БАБ – 26 хворих. 5 пацієнтам не призначались з інших причин. Серед даних пацієнтів 3 чоловіка мали подовження інтервалу PQ більше, ніж 0,20 секунд, тому їм з метою безпеки на амбулаторному етапі лікування, прийняте рішення про непризначення БАБ. 2 пацієнта відмовились від лікування БАБ після ознайомлення із інструкцією до препаратів, побоюючись можливих ускладнень.

Аналіз стану пацієнтів за даними опитувальника SF-36 вказує на суттєві відмінності хворих після перенесеного ІМ з КГ (рис. 3.2.4).

Так, достовірні відмінності спостерігаються за шкалами тілесного болю (BP) та загального здоров'я (GH). Результати оцінки больових відчуттів є цілком логічними з урахуванням розвитку типового ангінозного нападу у чоловіків молодого віку при виникненні ІМ. Пацієнти отримали $31,6 \pm 2,4$ бали за шкалою больових відчуттів проти $68,1 \pm 3,9$ у КГ ($p < 0,05$). Опитувальник

враховував дані за останні 4 тижні, тобто при використанні його на 10-14 добу ІМ підтверджує і об'єктивізує больовий напад при гострому коронарному синдромі в досліджуваній групі пацієнтів.

Зниження рівня показника GH в досліджуваній групі ($42,3 \pm 3,7$ бали) можна пояснити загальним впливом перенесеного ендovasкулярного втручання та необхідності щоденного прийому медикаментів, що було відсутнє в КГ ($72,9 \pm 5,3$ бали) ($p < 0,05$). До КГ включались здорові особи молодого віку, що і пояснює відносно задовільні показники за цією шкалою.

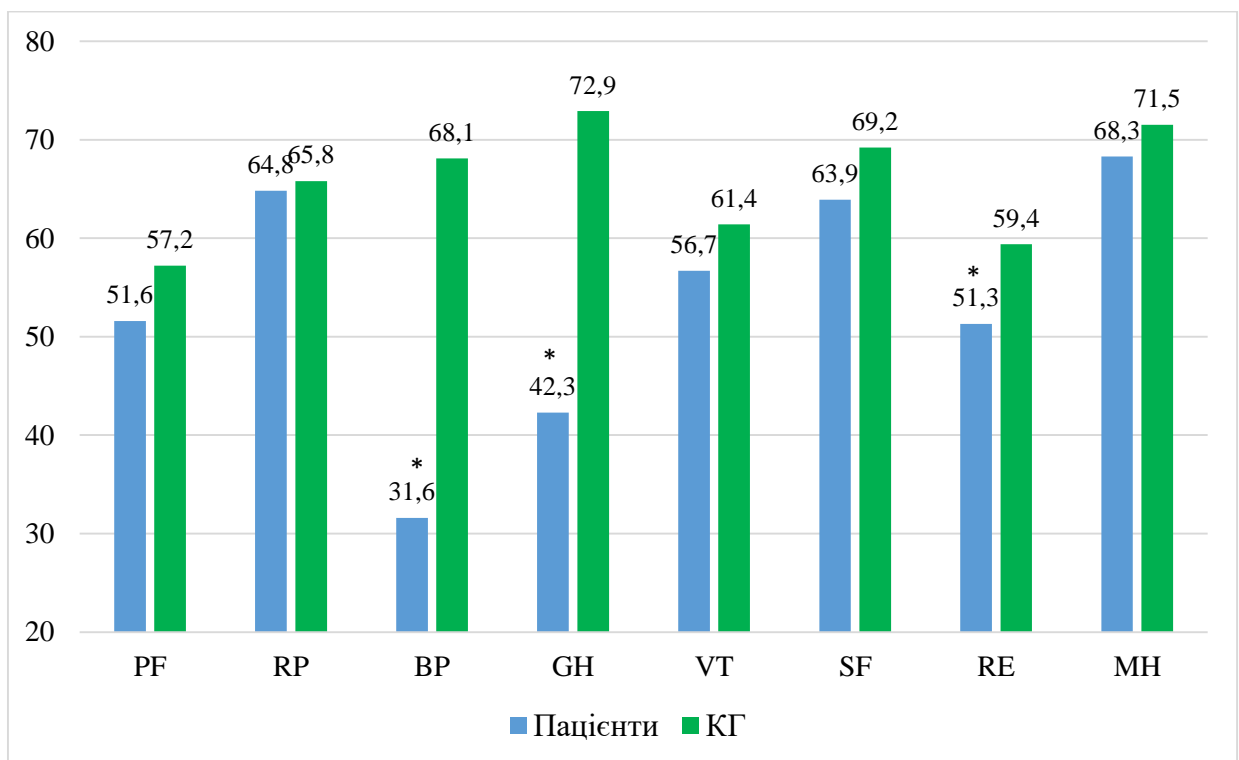


Рис. 3.2.4. Аналіз стану якості життя пацієнтів молодого віку за даними опитувальника SF-36

Протягом лікування спостерігалась нормалізація показників стану якості життя пацієнтів, перш за все за рахунок шкали оцінки больових відчуттів (табл. 3.2.5). Завдяки реабілітаційним заходам відмічається достовірне (в середньому на $7,2 \pm 0,2\%$, $p < 0,05$) покращення показника фізичного функціонування (PF). Наприкінці спостереження за даним показником не відмічалось достовірної різниці із КГ. Хоча на початку

дослідження пацієнти відмічали достовірне погіршення стану в порівнянні із здоровими особами (різниця 11%, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2.5

**Зміни показників якості життя пацієнтів
за даними опитувальника SF-36 протягом лікування (M±m)**

№ з/п	Показник	Пацієнти (n=112)		p	КГ	P1
		10-14 доба	6 місяців			
1.	PF	51,6±2,9	55,3±2,7*	<0,05	57,2±2,1	>0,05
2.	RP	64,8±3,7	65,1±3,4	>0,05	65,8±3,9	>0,05
3.	BP	31,6±2,2	49,5±2,7*	<0,05	68,1±3,4	<0,05
4.	GH	42,3±3,5	66,2±2,8#	<0,05	72,9±2,3	>0,05
5.	VT	56,7±2,8	59,7±3,3	>0,05	61,4±2,6	>0,05
6.	SF	63,9±2,4	65,1±3,1	>0,05	69,2±3,6	>0,05
7.	RE	51,3±2,6	55,4±2,5*	<0,05	59,4±3,1	>0,05
8.	MH	68,3±3,4	69,2±3,2	>0,05	71,5±3,7	>0,05

Примітки: p – достовірність різниці між КГ та показником на 10-14 добу;

p1 – достовірність різниці між КГ та показником через 6 місяців лікування;

* – $p < 0,05$ при порівнянні із показниками на 10-14 добу та через 6 місяців;

– $p < 0,01$ при порівнянні із показниками на 10-14 добу та через 6 місяців.

Виражена динаміка спостерігається за показником тілесного болю (BP). Середнє поліпшення на 56,5±2,1% ($p < 0,01$) свідчить про ефективність поєднання ендovasкулярної ревазуляризації та медикаментозного лікування. Даний показник залишається достовірно ($p < 0,05$) гіршим, ніж у здорових

осіб. Однак, слід зауважити, що незважаючи на ефективне лікування у пацієнти досліджуваної групи хворіють на ІХС. Саме хронічна ІХС та наявність частки пацієнтів із остаточною ішемією міокарда обумовлює зниження показника больових відчуттів.

Достовірно покращився (в середньому на $8,0 \pm 0,6\%$, $p < 0,05$) показник, що характеризує емоційний стан (RE). Наприкінці періоду спостереження через 6 місяців за даним показником пацієнти не відрізнялись від КГ, що може свідчити про повернення звичного способу життя більшості обстежених пацієнтів.

За весь час спостереження серед обстежених пацієнтів та групи контролю не спостерігалось смертельних випадків. Даний факт може бути пояснений як вчасно проведеною хірургічною реваскуляризацією, так і відповідним медикаментозним лікуванням.

Результати ультразвукового дослідження серця вказували, що пацієнти мали переважно збережену систолічну функцію лівого шлуночка (табл. 3.2.6)

Таблиця 3.2.6

**Зміни показників систолічної функції лівого шлуночку у чоловіків
молодого віку після перенесеного ІМ, (M \pm m)**

№ з/п	Показник	Пацієнти		КГ	p1	p2
		10-14 доба	6 місяців			
1.	КДО, мл	151,2 \pm 5,8	150,5 \pm 6,1	146,2 \pm 7,6	>0,05	>0,05
2.	КСО, мл	74,7 \pm 4,6	69,1 \pm 4,3*	58,3 \pm 5,2	<0,05	<0,05
3.	ФВ, %	50,9 \pm 3,9	54,2 \pm 4,1*	60,6 \pm 4,5	<0,05	<0,05

Примітки: * – $p < 0,05$ в порівнянні із показниками на 10-14 добу;

p1 – достовірність різниці між показниками пацієнтів на 10-14 добу та КГ;

p2 – достовірність різниці між показниками пацієнтів на 6-му місяці спостереження та КГ.

При порівнянні пацієнтів після перенесеного ІМ із КГ відмічалось достовірне збільшення кінцево-систоличний об'єму (КСО) майже в 1,3 рази ($p < 0,05$). При цьому спостерігалось достовірне зменшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (в 1,2 рази, $p < 0,05$). Це підтверджують електрокардіографічні результати у пацієнтів, які вказують на більшу частоту саме ІМ з зубцем Q в основній групі.

В основній групі не спостерігалось пацієнтів із зниженою ФВ ЛШ. 49 пацієнтів (43,8%) мали проміжну ФВЛШ. 16 пацієнтів з цієї групи (32,6%) отримували еплеренон в складі комплексної терапії, про що згадано вище. 63 пацієнта (56,2%) мали збережену ФВЛШ.

Протягом 6-місячного спостереження відмічалось достовірне покращення ФВЛШ в досліджуваній групі. Відмічається збільшення ФВЛШ (у % приросту) в середньому на $6,5 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$). Зменшилась частка пацієнтів із проміжною ФВ ЛШ – 42 пацієнта (37,5%).

Відповідно збільшилась частка пацієнтів із збереженою ФВЛШ – 70 (62,5%). Проте, зберігалась достовірна різниця із КГ ($p < 0,05$). Це могло бути обумовлено розмірами вогнища кардіосклерозу після перенесеного великовогнищевого ІМ. Наявність збереженої ФВ ЛШ у переважній більшості пацієнтів основної групи свідчить про задовільний прогноз в даній когорті [166].

Таким чином, для людей молодого віку, які перенесли інфаркт міокарда, характерним є класична ангінозна форма клінічного перебігу, більш часте ураження правої коронарної артерії та задньої стінки лівого шлуночка за локалізацією. Більшість пацієнтів мали збережену фракцію викиду лівого шлуночка. У пацієнтів основної групи спостерігалось переважно багатосудинне ураження, що не співпадає з результатами досліджень, які вказують на більш часте ураження однієї коронарної артерії [44]. Під час оцінки якості життя спостерігались зміни за шкалами тілесного болю та загального здоров'я, а також станом емоційного здоров'я.

3.3. Показники ендотеліальної функції у чоловіків молодого віку, які перенесли інфаркт міокарда

Ендотеліальна функція є дуже складною та гетерогенною системою. Досягнення сучасної науки значно змінили уявлення про ендотеліальні клітини, що несуть не лише просто бар'єрну функцію, але діють як повноцінний ендокринний орган. Роль NO та простагландинів у фізіології серцево-судинної системи за останні роки була, з одного боку вивчена більш детально, з іншого викликала все більше додаткових питань. Роль інших ендотеліальних факторів вивчена недостатньо (метаболітів арахідонової кислоти, ендотелінів). NO є основним регулятором синтезу дії патогенного пептиду ендотеліну. NO та судинозвужуючі протаноїди знаходяться в антагоністичному балансі між собою в нормальних фізіологічних умовах.

Експериментальні дані вказують, що ендотеліальний NO діє не лише як вазодилататор або антитромбоцитарний агент, але і як регулятор серцево-судинного гомеостазу. Зменшення біодоступності NO або його функції пов'язують з ендотеліальною дисфункцією; але існує безліч механізмів, що ведуть до дисфункції, на які ми можемо терапевтично вплинути.

Для впливу на функцію ендотелію та відновлення рівнів NO в судинах можливе використання медикаментів, що стимулюють вивільнення NO з ендотеліальних eNOS шляхом підсилення антиоксидантного захисту та беруть участь у генерації активних форм кисню (донорів NO, антиоксидантів). Деякі БАБ третього покоління (наприклад небіволол) та блокатори кальцієвих каналів (дигідропіридинові) стимулюють біосинтез ендотеліального NO [50, 67 82, 144, 149]. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (інгібітори АПФ) активують ендотелій-залежні механізми розширення судин через вплив на механізми синтезу брадикініну [79, 174].

Тривале лікування інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів до ангіотензину II збільшує синтез eNOS у клінічних дослідженнях [48].

Також у різних артеріях, включаючи коронарні артерії людини, антагоністи до рецепторів ангіотензину II 1-го типу викликають NO-залежну вазодилатацію, діючи на рецептори ангіотензину II 2-го типу [175].

Для аналізу порушень функції ендотелію нами оцінювались показник NO-синтази-2 (NOS2/NOSi) та NO-синтази-3 (NOS3/NOSe), показник ендотеліну-1 (ET-1), які відображають різні механізми обміну оксиду азоту. Як видно із табл. 3.3.1, у пацієнтів з ІМ відмічаються суттєві зсуви показників ендотеліальної функції.

Таблиця 3.3.1

Зміни показників ендотеліальної дисфункції у чоловіків молодого віку після перенесеного ІМ, пг/мл (M±σ)

№ з/п	Показник	Пацієнти		КГ	p1	p2
		10-14 доба	6 місяців			
1	NOS-2	4846,2±152,8	4573,5±173,1*	4095,1±161,9	<0,05	<0,05
2	NOS-3	3089,7±146,9	3248,1±148,3*	3545,0±159,8	<0,05	<0,05
3	ET-1	62,4±4,9	58,1±4,2*	50,6±5,7	<0,05	<0,05

Примітки: * – $p < 0,05$ в порівнянні із показниками на 10-14 добу;

p1 – достовірність різниці між показниками пацієнтів на 10-14 добу та КГ;

p2 – достовірність різниці між показниками пацієнтів на 6-му місяці спостереження та КГ.

Так рівень NOS-2 склав 4846,2±152,8 пг/мл проти 4095,1±161,9 пг/мл у КГ ($p < 0,05$). Рівень NOS-3 складав 3089,7±146,9 пг/мл проти 3545,0±159,8 пг/мл у КГ ($p < 0,05$) Аналогічні зміни спостерігаються при

дослідженні рівня ЕТ-1 (початковий рівень $62,4 \pm 4,9$ пг/мл та $50,6 \pm 5,7$ пг/мл у КГ ($p < 0,05$)).

Нами проведено визначення показників ступеня агрегації тромбоцитів, що відображають порушення функції ендотелію з даними агрегаційних властивостей тромбоцитів (розділ 3.4, табл. 3.4.1). Отримані дані взаємозв'язку між показниками ендотеліальної дисфункції, зокрема ЕТ-1, та активністю тромбоцитів (Рис. 3.3.1) та узгоджуються з результатами експериментів та клінічних досліджень [19, 21].

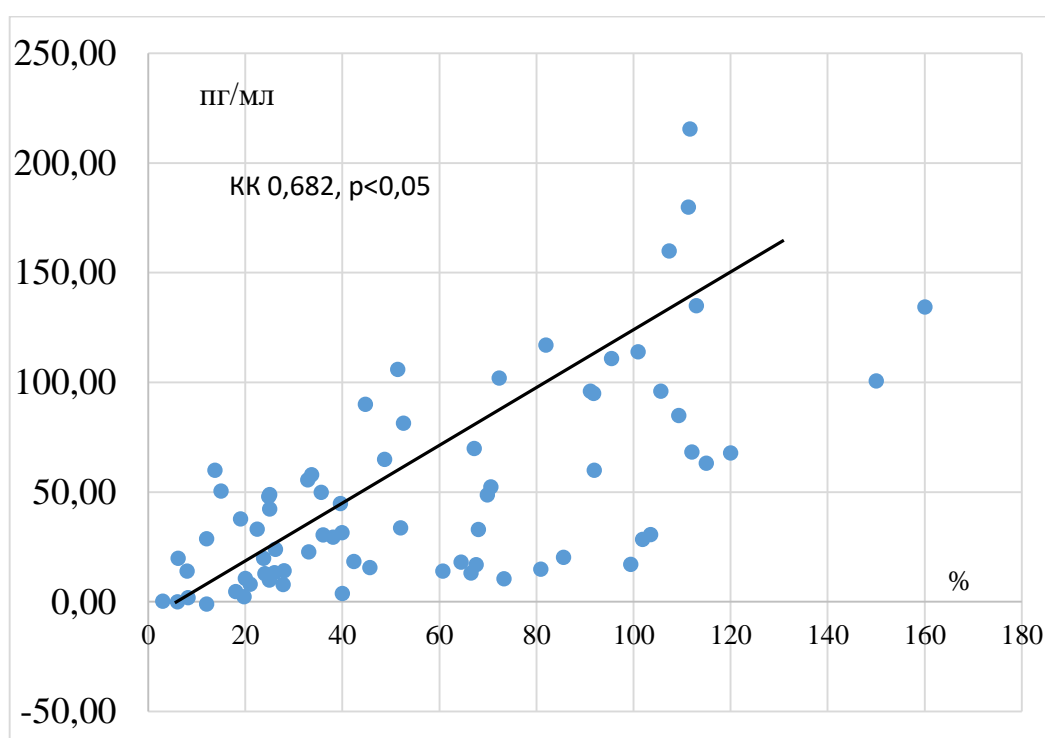


Рис. 3.3.1. Кореляційна залежність між рівнем ЕТ-1 та ступенем агрегації тромбоцитів

Аналіз результатів вказує на помірний ($r=0,682$), але достовірний прямий зв'язок активності ЕТ-1 та ступенем агрегації тромбоцитів. Роль ендотелію в активації тромбоцитарної ланки гемостазу відмічена багатьма авторами, однак, дана проблема вкрай мало висвітлюється в реальній клінічній практиці. Активація тромбоцитів в даному випадку може бути безпосередньо не пов'язана із ЕТ-1, а із іншими факторами дисфункції та

ушкодження ендотелію судин. Однак, показники активності тромбоцитів можуть відображати стан ураження ендотелію.

Таким чином, можна зробити висновок, що пацієнти молодого віку, які перенесли ІМ, мають суттєві зсуви ендотеліальної функції за даними визначення рівня NO-синтаз та ендотеліну-1. При цьому ступінь ендотеліальної дисфункції має прямий зв'язок із активацією функції тромбоцитів. Ендотеліальна дисфункція в даному випадку не тільки має самостійне значення, але і опосередковано може впливати на ефективність антитромботичної дезагрегантної терапії.

Окрім того, виявлення пацієнтів з порушеннями ендотеліальної функції може мати прогностичне значення у людей молодого віку, своєчасна медикаментозна терапія дозволить запобігти розвитку ускладнень та можливого прогресування захворювання у майбутньому.

3.4. Порушення фолатного обміну та особливості агрегаційних властивостей тромбоцитів у пацієнтів молодого віку, які перенесли ІМ

Раніше проведені дослідження вказують на можливу роль порушень фолатного обміну в розвитку ІХС [28, 172]. Відзначають негативний вплив гомоцистеїну на згортальну систему крові, вазодилатацію та судинну стінку. Саме тому визначення рівня гомоцистеїну, як маркера таких порушень, має значення при ураженнях судин, пов'язаних із тромбозами в молодому віці. Отримані результати свідчать про суттєві відмінності рівнів гомоцистеїну у групі хворих на ІМ – $13,26 \pm 1,1$ мкмоль/л проти $8,7 \pm 0,9$ мкмоль/л, $p < 0,05$ у КГ (Рис. 3.4.1).

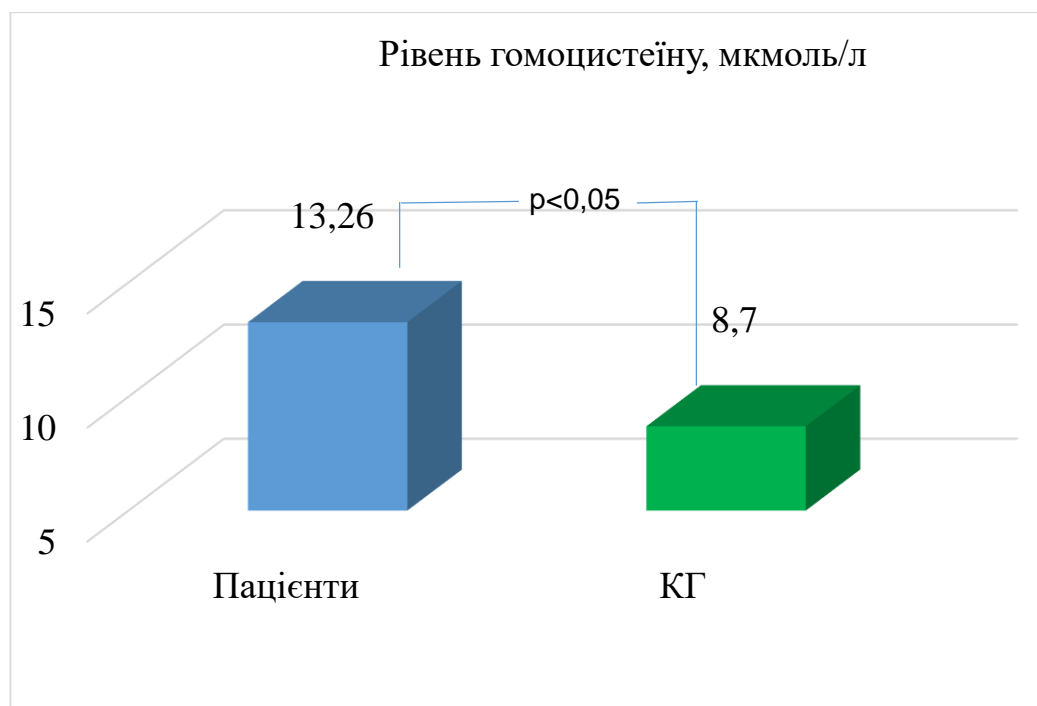


Рис. 3.4.1. Порівняння рівня гомоцистеїну в досліджуваних групах

Референтний показник для гомоцистеїну у чоловіків відповідного віку складав за даними лабораторії 5-12 мкмоль/л. Серед молодих чоловіків, які перенесли ІМ, достовірно частіше ($p < 0,05$) (29 осіб – 25,9%) зустрічались випадки гіпергомоцистеїнемії, в порівнянні із КГ (4-11,4%) (Рис. 3.4.2).

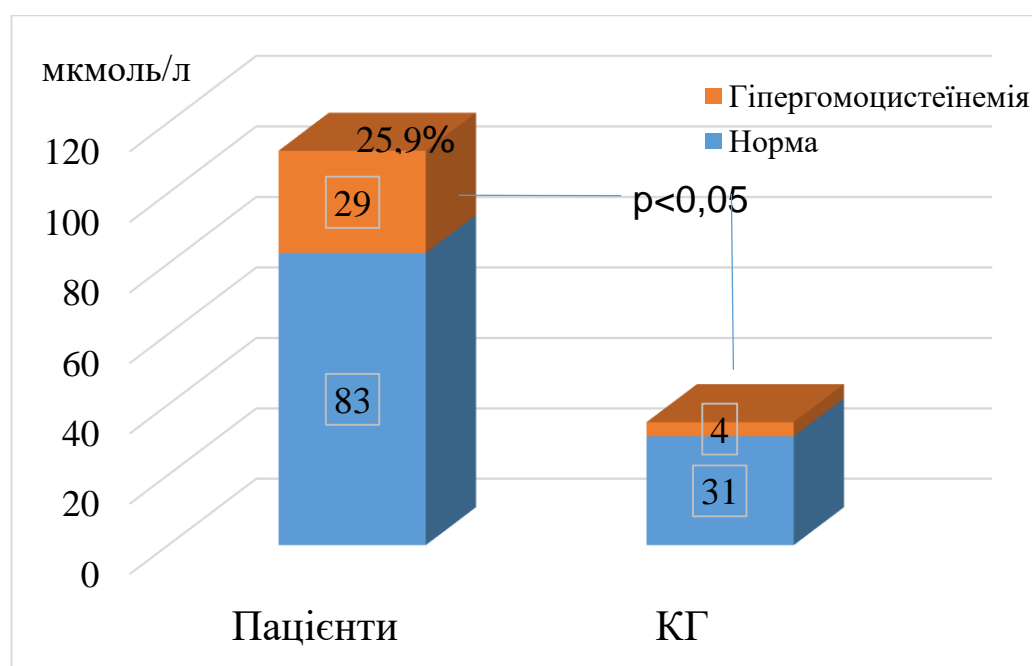


Рис. 3.4.2. Порівняння кількості випадків гіпергомоцистеїнемії в досліджуваних групах, мкмоль/л

При розрахунку відношення шансів наявності гіпергомоцистемії збільшує ризик розвитку ІМ серед чоловіків даної вікової групи (ВШ 1,21 ДІ 95% 1,02-1,43), $p < 0,05$. Вищевказані дані свідчать про необхідність додаткового контролю так званих «другорядних» факторів ІМ. В молодому віці їх «внесок» в розвиток ІМ може мати велике значення, особливо у осіб, що мають обтяжений спадковий анамнез.

З метою оцінки ефекту антитромбоцитарної терапії після проведеного ендovasкулярного лікування, в динаміці пацієнтам здійснено дослідження агрегаційних властивостей тромбоцитів з активатором агрегації АДФ. Отримані результати (табл. 3.4.1) вказують на суттєві достовірні відмінності показників агрегації тромбоцитів у пацієнтів в порівнянні з КГ.

Таблиця 3.4.1

**Показники агрегаційних властивостей тромбоцитів з індуктором АДФ
у чоловіків молодого віку після перенесеного ІМ ($M \pm \sigma$)**

№ з/п	Показник	Пацієнти		КГ	p1	p2
		10-14 доба	6 місяців			
1.	Ступінь агрегації, %	32,3±2,9	31,7±3,4	58,5±6,8	<0,01	<0,01
2.	Швидкість агрегації, %/хв	29,7±3,1	27,2±3,3	57,9±4,3	<0,01	<0,01
3.	Кількість тромбоцитів, *10 ⁹ /л	256,1±18,4	238,1±21,2	224,8±26,1	>0,05	>0,05

Примітки: p1 – достовірність різниці між показниками пацієнтів на 10-14 добу та КГ;

p2 – достовірність різниці між показниками пацієнтів на 6-му місяці спостереження та КГ.

Так, при однаковій кількості тромбоцитів за даними турбідиметричної методики визначення в КГ та в групі пацієнтів після ІМ ($224,8 \pm 26,1 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $256,1 \pm 18,4 \cdot 10^9/\text{л}$, $p > 0,05$), є відмінності за їх агрегаційними властивостями. Швидкість агрегації складала $29,7 \pm 3,1\%/хв.$ у хворих після ІМ та $57,9 \pm 4,3\%/хв.$ у КГ, $p < 0,01$. Це має зміни одного напрямку із ступенем агрегації – $32,3 \pm 2,9\%$ проти $58,5 \pm 6,8$ у КГ, $p < 0,01$ і вказує на ефективність подвійної антитромбоцитарної терапії, що узгоджується зі статистичними даними про високу ефективність комбінації ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю/тікагрелору.

Цікавим є те, що серед 112 пацієнтів, котрі приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, спостерігались 4 пацієнти із ознаками біохімічної резистентності до дезагрегантів: відсутність впливу на показники агрегації (ступінь агрегації вищий за 80%, швидкість агрегації вища за $114\%/хв.$). При цьому 3 з них мали гіпергомоцистеїнемію. На жаль, відносно невелика кількість спостережень не дозволила отримати достовірності означених змін. Але наші дані узгоджуються із даними інших дослідників, що вказують на можливий негативний вплив гіпергомоцистеїнемії на резистентність до дезагрегантної терапії [245].

Отже, за даними нашого дослідження існує асоціація гіпергомоцистеїнемії з розвитком ІМ у чоловіків молодого віку. За наявності активної подвійної антитромбоцитарної терапії відмічаються суттєві зниження показників агрегації тромбоцитів, що вказують на дієвість такої терапії.

Разом з тим, наявність випадків резистентності до терапії, нехай і в невеликій групі хворих, свідчить про доцільність обстеження чоловіків молодого віку після перенесеного ІМ з метою визначення ефективності антитромбоцитарної терапії.

3.5. Особливості порушення еректильної функції у чоловіків молодого віку, котрі перенесли ІМ

Еректильна дисфункція (ЕрД) розглядається як ранній маркер порушення функції ендотелію у чоловіків з ішемічною хворобою серця [33].

Аналіз порушень еректильної функції за даними опитувальника ІІЕФ-5 свідчить про наявність відхилень у молодих чоловіків, котрі перенесли ІМ (рис. 3.5.1). Так, нормальна функція спостерігалась лише у 18 пацієнтів (16,0%), в той час як серед осіб КГ цей показник склав 26 чоловіків (74,3%), $p < 0,05$. Легку дисфункцію відзначали 62 пацієнти (55,4%), помірну – 32 (28,6%). Згідно з статистичним аналізом ВШ склало 15,086 (95% ДІ 6,07-37,49), що вказує на суттєву асоціацію ЕрД з ІМ.

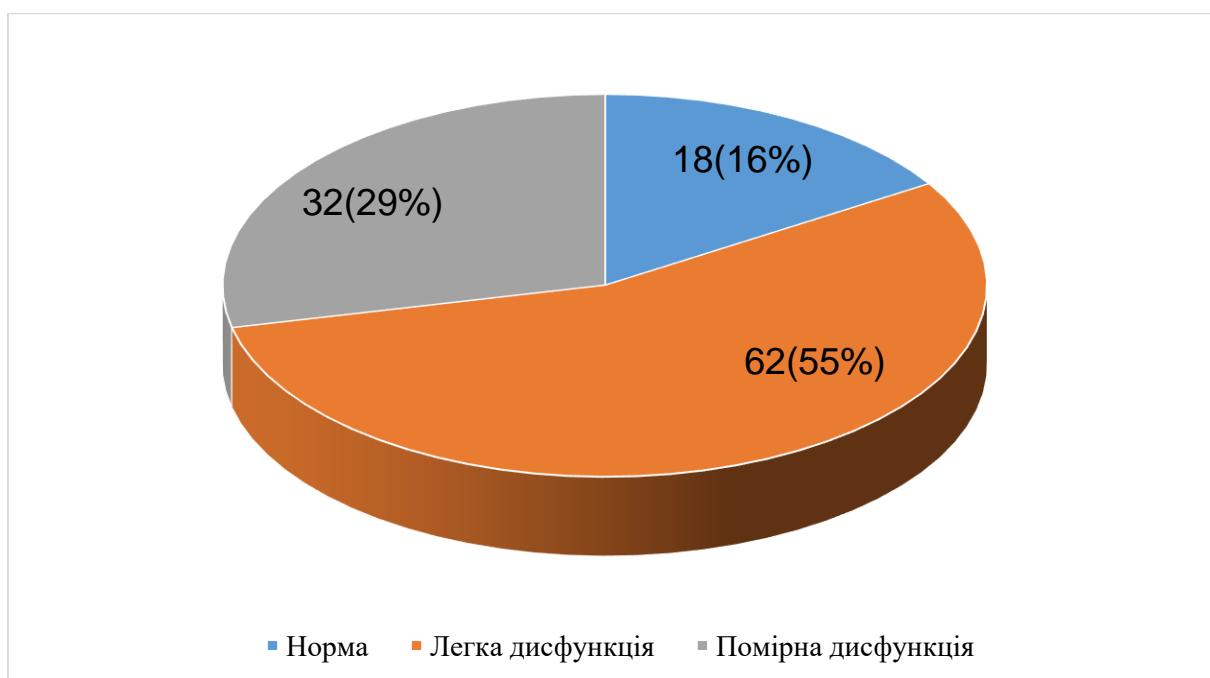


Рис. 3.5.1 Розподіл пацієнтів за ступенем еректильної дисфункції, абс. кількість, (%)

Нами встановлено, що порушення еректильної функції асоційовані із зменшенням рівня тестостерону, як загального, так і вільного в цій категорії чоловіків, що були показані в інших дослідженнях [33, 252].

Незважаючи на молодий вік пацієнтів, котрі перенесли ІМ, у них спостерігаються значущі порушення синтезу тестостерону. Так, рівень загального тестостерону склав в групі пацієнтів з ІМ ($M \pm m$) $3,85 \pm 0,27$ нг/мл (ДІ 95% 2,99-4,28,1) ($p < 0,05$ в порівнянні з КГ) (Рис. 3.5.2). Референтні значення для даного набору реактивів склали 2,49-8,36 нг/мл. При цьому серед осіб основної групи 18 пацієнтів (16,1%) мали зниження рівня загального тестостерону згідно даної вікової групи. В КГ такий випадок спостерігався тільки в 1 обстеженого (2,9%) ($p < 0,05$). Статистичний аналіз вказує, що зниження рівня загального тестостерону асоційоване з ризиком виникнення ІМ (ВШ 1,24 ДІ 95% 1,08-1,42). Отримані нами дані узгоджуються з даними інших авторів, що отримані в дослідженнях без прив'язки до молодого віку пацієнтів [36, 57].

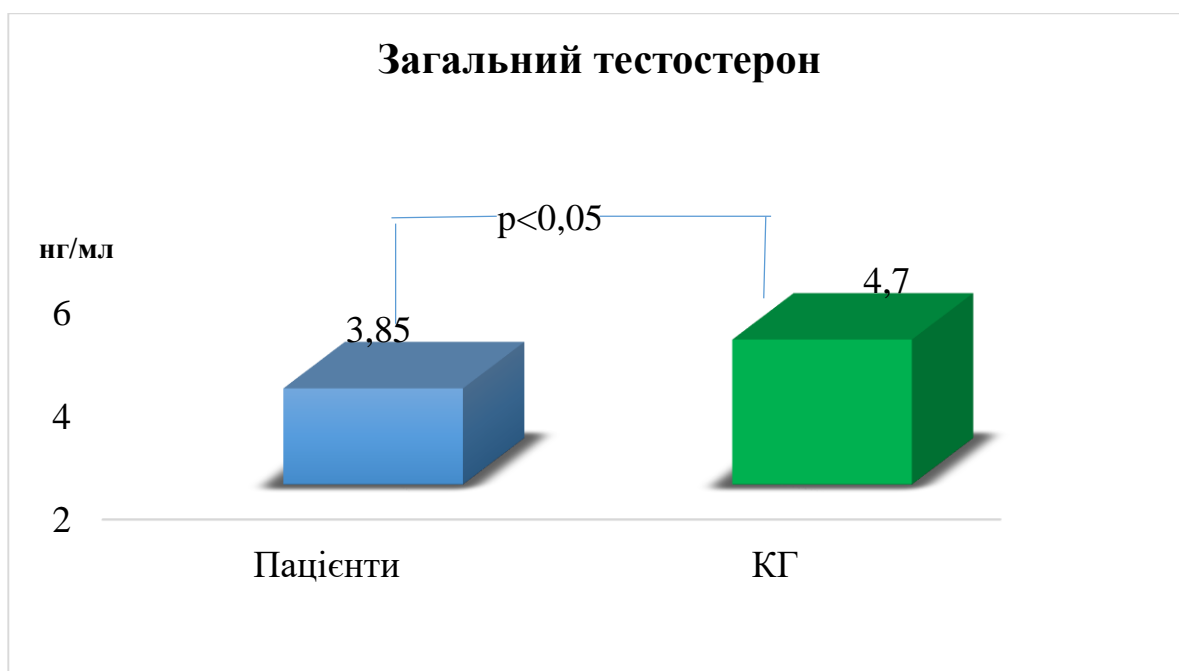


Рис. 3.5.2. Рівень загального тестостерону в досліджуваних групах

Отримані нами результати узгоджуються з результатами тих досліджень, у яких показано, що зниження концентрацій тестостерону у чоловіків супроводжується збільшенням смертності, поширеності атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, збільшення товщини комплексу інтима-медіа в сонних артеріях, а також маси жирової тканини і поширеності

порушень глікемічного профілю. Незалежні чинники ризику для ЕД і серцево-судинних захворювань є добре відомими – вік, куріння, ЦД, гіпертензія, дисліпідемія, депресія, ожиріння та малорухомий спосіб життя [37]. Показано, що одні й ті самі чинники ризику розвитку захворювань коронарних артерій є також чинниками ризику розвитку ЕрД [51]. Проте, на думку авторів, незалежно від встановлених традиційних чинників ризику розвитку ССЗ, ЕрД вірогідно асоціюється зі збільшенням випадків ССЗ і може бути одним із ранніх синдромів, що дозволяє виявити пацієнтів високого ризику ІХС та ІМ.

Рівень загального тестостерону не в повній мірі показує андрогенну активність ендокринної системи у зв'язку з тим, що частина його знаходиться в неактивній формі в поєднанні із білком-глобуліном, що зв'язує статеві гормони. Нами був проаналізований рівень вільного тестостерону, що є активною фракцією і який склав $9,95 \pm 0,65$ пг/мл (95% ДІ 7,75-11,08) ($p < 0,01$), в порівнянні з КГ) (Рис. 3.5.3) (табл. 3.5.1). Референтні значення для цього показника згідно методики визначення складають 4,50-42,0 пг/мл. Згідно отриманих даних 16 хворих (14,28%) мали абсолютне зниження рівня вільного тестостерону, відповідно до вікової норми. В КГ таких пацієнтів не було ($p < 0,05$). Статистичний аналіз вказує, що зниження рівня вільного тестостерону асоційоване з ризиком виникнення ІМ (ВШ 1,30 ДІ 95% 1,19-1,46, $p < 0,05$).

Таблиця 3.5.1

Рівні загального та вільного тестостерону у чоловіків молодого віку, що перенесли ІМ ($M \pm m$)

№ з/п	Показник	Пацієнти	КГ	p
1	Загальний тестостерон, (нг/мл)	$3,85 \pm 0,27$	$4,79 \pm 0,66$	$p < 0,05$
2	Вільний тестостерон, (пг/мл)	$9,95 \pm 0,65$	$17,61 \pm 0,64$	$p < 0,01$

Примітка. p – достовірність відмінностей в порівнянні із КГ

У КГ рівні склали для загального тестостерону $4,79 \pm 0,66$ нг/мл (95% ДІ 3,19-7,22) і для вільного $17,61 \pm 0,64$ пг/мл (95% ДІ 11,29-22,89)

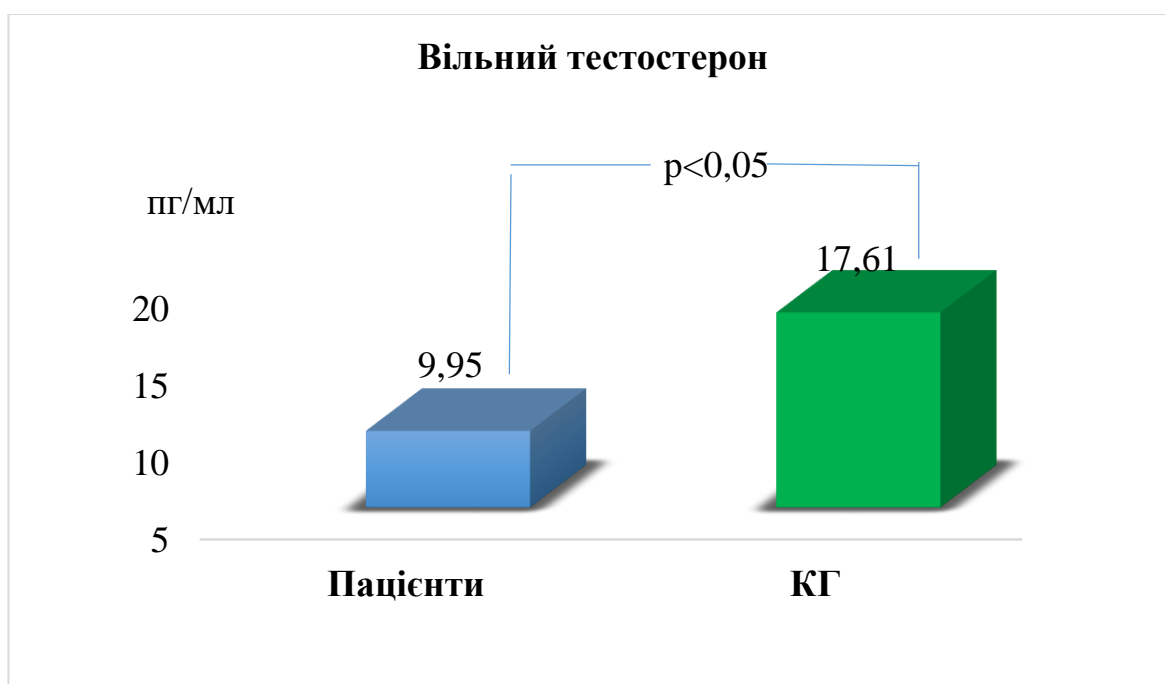


Рис. 3.5.3. Рівень вільного тестостерону в досліджуваних групах

Протягом 6 місяців спостереження відмічалась тенденція до збільшення рівнів тестостерону в досліджуваній групі. Так, рівень загального тестостерону склав $3,96 \pm 0,29$ нг/мл (приріст на $2,8 \pm 0,3\%$, $p > 0,05$), рівень вільного тестостерону збільшився до $11,0 \pm 0,81$ пг/мл (приріст на $9,5 \pm 0,9\%$, $p > 0,05$). Незважаючи на позитивну динаміку, представлені зміни не були достовірними. Наприкінці періоду спостереження різниця із чоловіками КГ залишалась достовірною за рівнями загального та вільного тестостерону (всі $p < 0,05$). Дані результати підтверджують стабільне зниження рівня тестостерону в молодих чоловіків що перенесли ІМ.

Слід відзначити, що розподіл за ступенями еректильної дисфункції є дещо неточним, у зв'язку із великим діапазоном отриманих балів за даними опитувальника ІІЕФ-5 в кожній групі. Саме тому для оцінки зв'язку рівня

тестостерону та еректильної дисфункції нами був використаний кореляційний аналіз (рис. 3.5.4).

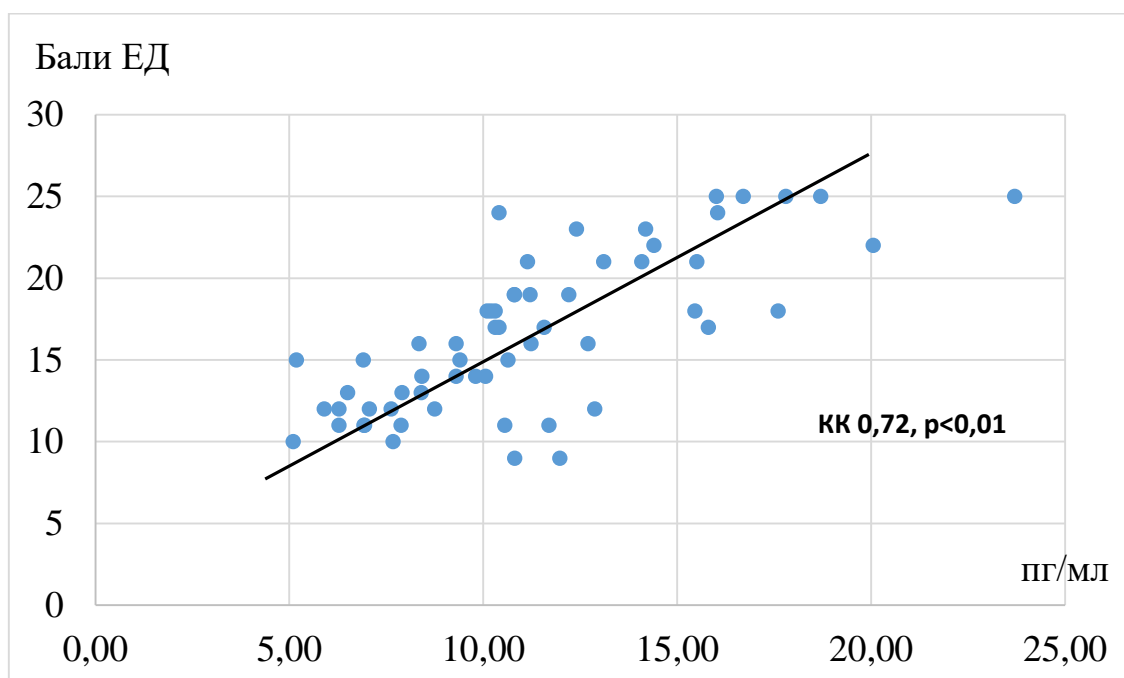


Рис. 3.5.4. Кореляційна залежність між рівнем вільного тестостерону та балами еректильної дисфункцій у чоловіків молодого віку, які перенесли ІМ

Аналіз вказує на значущу кореляцію між рівнем вільного тестостерону та еректильною дисфункцією за даними опитувальника ПЕФ-5 (КК 0,72, $p < 0,01$). Аналіз рівня вільного тестостерону є більш показовим, оскільки саме вільний тестостерон обумовлює його ефекти, навіть без урахування його рівня, зв'язаного із глобуліном. На цю особливість обміну тестостерону у загальної популяції чоловіків вказують багато дослідників [57, 90].

Незважаючи на те, що дані про вплив зниження рівня тестостерону на ЕрД в загальній популяції неодноразово відмічався різними дослідниками, нами був проведений аналіз в категорії молодих пацієнтів, які перенесли ІМ [192].

У пацієнтів з помірно вираженою еректильною дисфункцією існувала тенденція до більшого зниження рівня загального та вільного тестостерону

(табл. 3.5.2) у порівнянні із показниками пацієнтів, що відмічали тільки легку ЕрД.

Таблиця 3.5.2

Рівні загального та вільного тестостерону у пацієнтів з еректильною дисфункцією (M±m)

№ з/п	Показник	Легка еректильна дисфункція	Помірна еректильна дисфункція	p
1.	Загальний тестостерон, (нг/мл)	3,15 ± 0,23	2,76 ± 0,36	>0,05
2.	Вільний тестостерон (пг/мл)	9,21 ± 0,52	8,63 ± 0,59	>0,05

Примітка. p – достовірність відмінностей в порівнянні показників пацієнтів з легкою та помірною еректильною дисфункцією

Про важливе значення рівнів тестостерону у молодих осіб, що перенесли інфаркт міокарда вказують дані результатів тестів з дозованим фізичним навантаженням (Рис. 3.5.5).

Кореляційний аналіз свідчить про взаємозв'язок між рівнем загального тестостерону та максимальним досягнутим споживанням кисню за даними ВЕМ ($r=0,694$, $p<0,05$).

Ще більший зв'язок відзначається при аналізі кореляції рівня вільного тестостерону та максимально досягнутим споживанням кисню ($r=0,765$, $p<0,01$).

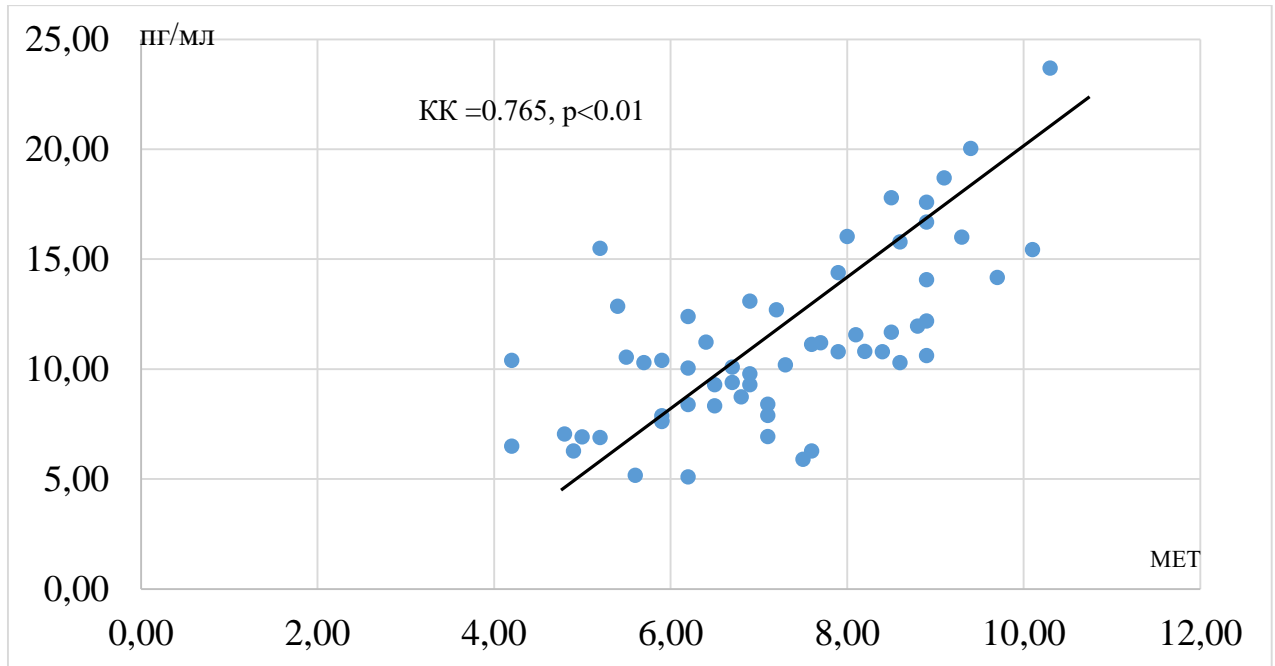


Рис 3.5.5. Кореляційний аналіз взаємозв'язку рівня вільного тестостерону та максимально досягнутого споживання кисню за даними ВЕМ

Виявлені зміни показників гормонального статусу чоловіків молодого віку вказують на необхідність контролю за рівнями тестостерону в цій категорії.

Згідно дизайну дослідження в аналізі відсутні результати рівня тестостерону до виникнення ІМ, тому ми можемо казати про асоціацію зниження рівня тестостерону із перенесеним ІМ в чоловіків молодого віку.

Отже, за результатами нашого дослідження було виявлено асоціацію між обміном статевих гормонів та розвитком ІМ у молодих чоловіків, а також доведено його вплив на функціональний стан серцево-судинної системи. Визначення рівня загального та вільного тестостерону дає можливість оцінки та прогнозу кінцевого результату кардіологічної реабілітації.

3.6. Особливості фізичної працездатності та функціонального стану серцево-судинної системи за результатами тестів з дозованим фізичним навантаженням

Показники толерантності до фізичного навантаження вивчались згідно протоколу ведення пацієнтів ESC та Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.07.2014 № 455 Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та немедичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». Метою було визначення ефективності лікування, зокрема, ендovasкулярної реvascularизації та проведення фізичної реабілітації, визначення можливостей для санаторного етапу реабілітації, швидкого повернення до звичної праці.

Пацієнти після перенесеного ІМ показують суттєво меншу толерантність до фізичного навантаження, ніж здорові люди (табл. 3.6.1). Цілком логічним є те, що достовірно частіше причиною зупинки тесту з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) у хворих були ішемічні зміни за даними ЕКГ 16 (14,3%) за відсутності таких у КГ ($p < 0,05$). Відповідно, досягти розрахункової ЧСС змогли лише 73 (65,2%) хворих, незважаючи на проведену реvascularизацію, на відміну від 31 (88,6%) у КГ. Дані представлені в таблиці 3.6.1.

Такі зміни можуть бути обумовлені неповною реvascularизацією внаслідок як багатосудинного ураження, так і за рахунок недооцінки так званих «гемодинамічно незначущих» уражень. Крім того, частина пацієнтів могла мати no-reflow феномен, який має мультифакторіальну природу і не досліджувався в даному дослідженні.

Таблиця 3.6.1

**Показники толерантності до фізичного навантаження у чоловіків
молодого віку, що перенесли ІМ ($M \pm m$)**

№ з/п	Показник	Пацієнти (n=112)	КГ (n=35)	p
1.	Максимальна потужність, Вт	112±9,4	149,6±8,5	<0,05
2.	Тривалість навантаження, хв	7,1±0,4	9,4±0,4	<0,05
3.	КВРМ, у.о.	0,57±0,05	0,43±0,04	<0,05
4.	PWC 170, Вт/кг	1,35±0,13	2,27±0,12	<0,05
5.	METs	5,1±0,5	8,2±0,3	<0,05
6.	Причина припинення тесту:			
	– ішемія міокарда за ЕКГ, абс (%)	16 (14,3%)	0	<0,05
	– напад стенокардії, абс (%)	2 (1,8%)	0	>0,05
	– виконання тесту, абс (%)	73 (65,2%)	31 (88,6%)	<0,05
	– інші, абс (%)	21 (18,7%)	4 (11,4%)	>0,05

Залишкова ішемія міокарда є одним із чинників зниження толерантності до фізичного навантаження. Переважно ознакою ішемії були типові зміни сегменту ST на ЕКГ, визначені згідно діючих стандартів (16 пацієнтів – 14,3%). У 2 пацієнтів (1,8%) спостерігався типовий ангінозний напад у 4-5 балів за модифікованою шкалою Борга. Для зняття нападу використаний нітрогліцерин 0,0005 сублінгвально згідно з стандартами надання допомоги при нападі стенокардії. В жодному випадку пацієнти не потребували іншої медикаментозної допомоги.

Згідно з отриманими даними максимальна потужність останнього ступеня навантаження склала у пацієнтів 112±9,4 Вт та 149,6±8,5 Вт у КГ відповідно ($p < 0,05$). Це підтверджується іншим показником – тривалістю навантаження, яка становила 7,1±0,4 хв. у пацієнтів після ІМ та 9,4±0,4 хв. у КГ. Використання показника тривалості навантаження нами вважається

більш точним, оскільки в умовах однакового протоколу із ступеневим навантаженням, саме він більш точно відображає обсяг виконаної роботи.

Слід пам'ятати, що на зниження толерантності до навантаження внаслідок ішемії міокарда накладається часткова детренованість пацієнтів за наявності ІМ та обмеження рухового режиму. В цілому це супроводжується суттєвими змінами розрахункового показника потужності навантаження (PWC 170), якій у групі контролю був майже в 2 рази вищий за результат у хворих на ІМ ($2,27 \pm 0,12$ Вт/кг в КГ та $1,35 \pm 0,13$ Вт/кг у пацієнтів основної групи, $p < 0,05$).

Розрахункового показник максимального споживання кисню (METs) був в 1,6 рази нижче у пацієнтів після перенесеного ІМ у порівнянні з КГ ($p < 0,05$). Слід зауважити, що максимальне споживання кисню залежить не тільки від роботи серцево-судинної системи, але й бронхо-легеневої та м'язового апарату.

Разом з тим, здорові люди мали значно кращу економічність роботи серця за даними показника KBPM ($0,43 \pm 0,04$ у.о. проти $0,57 \pm 0,05$ у.о. у пацієнтів з ІМ, $p < 0,05$). Цей показник вказує на те, що у хворих виконання навантаження супроводжується значними напруженнями нейрогуморальних систем, що збільшує потребу міокарда в кисні та може стати одним із чинників розвитку серцевої недостатності в майбутньому.

Рівень фізичної працездатності в межах 100 Вт дозволяє повернутись після виписки зі стаціонару тільки до розумової праці. Тож таким групам пацієнтів для повного відновлення працездатності необхідна відповідна фізична реабілітація. Завдяки вчасно проведеному ранньому тесту з дозованим фізичним навантаженням ми мали можливість оцінювати ризик повторних ішемічних подій та надавати індивідуальні рекомендації по фізичній реабілітації, допустимим фізичним навантаженням, можливості швидкого повернення до праці та звичних навантажень.

Серед інших причин зупинки проби з ДФН найчастіше зустрічались втома та фізичне виснаження (14 пацієнтів (12,5%) з ІМ та 2 пацієнта (5,7%) з КГ, $p > 0,05$). Це вказує на зниження толерантності до фізичного навантаження в молодих чоловіків, не пов'язане безпосередньо із захворюванням. Як відмічено вище, одним із факторів зниження виконаного фізичного навантаження може бути низький рівень тестостерону [46]. Крім того, відзначається зникнення професій, пов'язаних із фізичною роботою, серед чоловіків працездатного віку, особливо серед міського населення, зокрема в м. Києві.

Тож, за даними тесту з дозованим фізичним навантаженням, чоловіки молодого віку після перенесеного ІМ мають значно гіршу фізичну працездатність у порівнянні із здоровими однолітками, незважаючи на вчасну високоякісну медичну допомогу, в т.ч. ендоваскулярні втручання.

3.7 Оцінка ефективності лікування хворих з інфарктом міокарда при використанні β -адреноблокаторів

Задля визначення впливу БАБ на досліджувані показники було виділено дві групи пацієнтів. I-а група (37 хворих) отримувала небіволол, II-а група (44 хворих) – бісопролол. Обидві групи були співставимими за клініко-анамнестичними даними (табл. 3.7.1). 31 пацієнт (III група) мали протипокази до призначення БАБ, переважно за рахунок брадикардії початкової або вираженої брадикардії на мінімальну дозу БАБ – 26 хворих. 5 пацієнтам не призначались з інших причин.

За весь час спостереження у дослідних групах та групі контролю не спостерігалось смертельних випадків. При призначенні БАБ в жодному випадку не спостерігалось несприятливих ефектів (побічної дії), які б вимагали відміни препарату. Доза БАБ підбиралась індивідуально до ЧСС 55-60/хв., розрахованої за 10-секундним записом ЕКГ в спокої або

максимально переносимої. Контроль даних ЕКГ не виявив негативного впливу БАБ на показники атріовентрикулярного проведення та інтервал QT. Аналіз записів КВГ показав повну співставимість I, II та III-ї груп за кількістю уражених судин та, відповідно, проведеною ендovasкулярною реваскуляризацією – кількістю встановлених стентів (табл. 3.7.2).

Таблиця 3.7.1

**Клінічна характеристика хворих I, II та III груп,
котрі приймали БАБ**

№ з/п	Показник	I група (n=37)	II група (n=44)	III група (n=31)	p1	p2	p3
1.	Вік, рр. M±m	42,1±2,9	41,7±3,0	42,2±2,7	>0,05	>0,05	>0,05
2.	Паління, абс (%)	23 (62,2%)	28 (63,6%)	22 (71,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
3.	Артеріальна гіпертензія, абс (%)	3 (8,1%)	2 (4,6%)	4 (12,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
4.	Обтяжена спадковість, абс (%)	10 (27,0%)	12 (27,3%)	10 (32,3%)	>0,05	>0,05	>0,05
5.	ІМТ>30 кг/м ² , абс (%)	4 (10,8%)	3 (6,8%)	5 (16,1%)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: p1 – достовірність різниці показників I та II груп;

p2 – достовірність різниці показників I та III груп;

p3 – достовірність різниці показників II та III груп.

Таблиця 3.7.2

**Характеристика уражень вінцевих судин та ендоваскулярних втручань
у пацієнтів**

№ з/п	Показник	I група (n=37)	II група (n=44)	III група (n=31)	p1	p2	p3
1.	Односудинне ураження, абс (%)	7 (18,9%)	9 (20,5%)	9 (29,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
2.	Двосудинне ураження, абс (%)	12 (32,4%)	16 (36,4%)	9 (29,0%)	>0,05	>0,05	>0,05
3.	Трисудинне ураження, абс (%)	18 (48,7%)	19 (43,2%)	13 (42,0)	>0,05	>0,05	>0,05
4.	1 стент, абс (%)	34 (91,9%)	40 (90,9%)	26 (83,9%)	>0,05	>0,05	>0,05
5.	2 стенти, абс (%)	1 (2,7%)	3 (6,8%)	3 (9,7%)	>0,05	>0,05	>0,05
6.	3 та більше стентів, абс (%)	2 (5,4%)	1 (2,3%)	2 (6,4%)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: p1 – достовірність різниці показників I та II груп;

p2 – достовірність різниці показників I та III груп;

p3 – достовірність різниці показників II та III груп.

Пацієнти всіх досліджуваних груп не мали розбіжностей за базовою терапією, в першу чергу за препаратами та дозами статинів (табл. 3.7.3).

В усіх досліджуваних групах переважна більшість пацієнтів отримувала інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, без розбіжностей за їх призначенням (табл. 3.7.3).

Таблиця 3.7.3

Медикаментозна терапія пацієнтів досліджуваних груп

№ з/п	Препарат	I група (n=37)	II група (n=44)	III група (n=31)	p1	p2	p3
1.	Розувастатин, абс (%)	21 (56,8%)	27 (61,4%)	23 (74,2%)	>0,05	>0,05	>0,05
2.	Аторвастатин, абс (%)	16 (43,2%)	17 (38,6%)	8 (25,8%)	>0,05	>0,05	>0,05
3.	Ацетилсаліцилова кислота, абс (%)	37 (100%)	44 (100%)	31 (100%)	>0,05	>0,05	>0,05
4.	Інгібітори АПФ, абс (%)	32 (86,5%)	40 (90,9%)	29 (93,6%)	>0,05	>0,05	>0,05
5.	Клопідогрель, абс (%)	19 (51,4%)	20 (45,5%)	17 (54,8%)	>0,05	>0,05	>0,05
6.	Тікагрелор, абс (%)	18 (48,6%)	24 (54,5%)	14 (45,2%)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: p1 – достовірність різниці показників I та II груп;

p2 – достовірність різниці показників I та III груп;

p3 – достовірність різниці показників II та III груп.

Аналіз показників толерантності до фізичного навантаження вказує на однаково виражене зниження її в усіх досліджуваних групах по відношенню до КГ. Так, чоловіки досягли порогової потужності навантаження 110,2±4,5 Вт, 115,5±3,7 Вт та 113,8±4,1 Вт відповідно, всі p>0,05, час навантаження склав 7,0±0,2 хв., 7,4±0,3 хв., 6,8±0,4 хв. відповідно, всі p>0,05. За причинами зупинки тесту з ДФН не відмічається жодних відмінностей в досліджуваних групах. Ознаки ішемії стали причиною

зупинки тесту у 4 (10,8%) в I групі, 7 (15,9%) в II та 5 (16,1%) в III групі. Це може бути пояснене як однаковою кількістю випадків багатосудинного ураження в усіх групах і, відповідно, неможливістю 100% реваскуляризації всіх уражених судин, так і можливим феноменом no-reflow, який міг бути в даних пацієнтів.

Серед інших причин зупинки тесту з ДФН були, переважно, втома нижніх кінцівок, запаморочення, що зустрічались практично в однаковому відсотку без достовірних відмінностей як в досліджуваних групах, так і в КГ (11 (29,7%) в I групі, 4 (9,1%) в II групі, 6 (19,4%) в III групі та 4 (11,4%) в КГ, всі $p > 0,05$. Дані чинники є інтегральними та пов'язані не лише з діяльністю серцево-судинної системи, а із низькою фізичною толерантністю чоловіків відповідної вікової групи внаслідок особливостей способу життя, робочого процесу (розумова праця) та незвичністю навантаження на велоергометри.

Поодинокі випадки нападу стенокардії, як причина припинення навантаження, що спостерігались в I та III групах (2 (5,4%) та 1 (3,2%) відповідно) не дають статистичної розбіжності (всі $p > 0,05$ в порівнянні між групами) та не впливають на загальну картину.

Протягом 6 місяців спостереження не виявлено достовірної різниці за максимальною потужністю виконаного навантаження. В I групі рівень склав $128,2 \pm 5,1$ Вт, в II групі – $125,5 \pm 3,8$ Вт та $123 \pm 4,0$ Вт – в III групі (всі $p > 0,05$ у порівнянні між групами). Такий результат може бути обумовлений ступеневим проведенням проби. Приріст на 1 ступінь – це достатньо велика різниця в умовах незмінного лікування протягом 6 місяців та проведеного ефективного ендovasкулярного втручання.

Суттєва різниця з'являється при аналізі впливу БАБ на інші показники проби з ДФН. Показник порогової потужності навантаження має більшу дискретність у порівнянні з показником тривалості навантаження.

Так, протягом 6 місяців спостереження відбувалось збільшення часу навантаження в I групі до $8,1 \pm 0,4$ хв., у II групі – $7,9 \pm 0,3$ хв. та до $7,6 \pm 0,3$ хв. у III групі, всі $p < 0,05$ в порівнянні із показниками часу навантаження на 10-14 добу без достовірної ($p > 0,05$) різниці між групами (рис. 3.7.1).

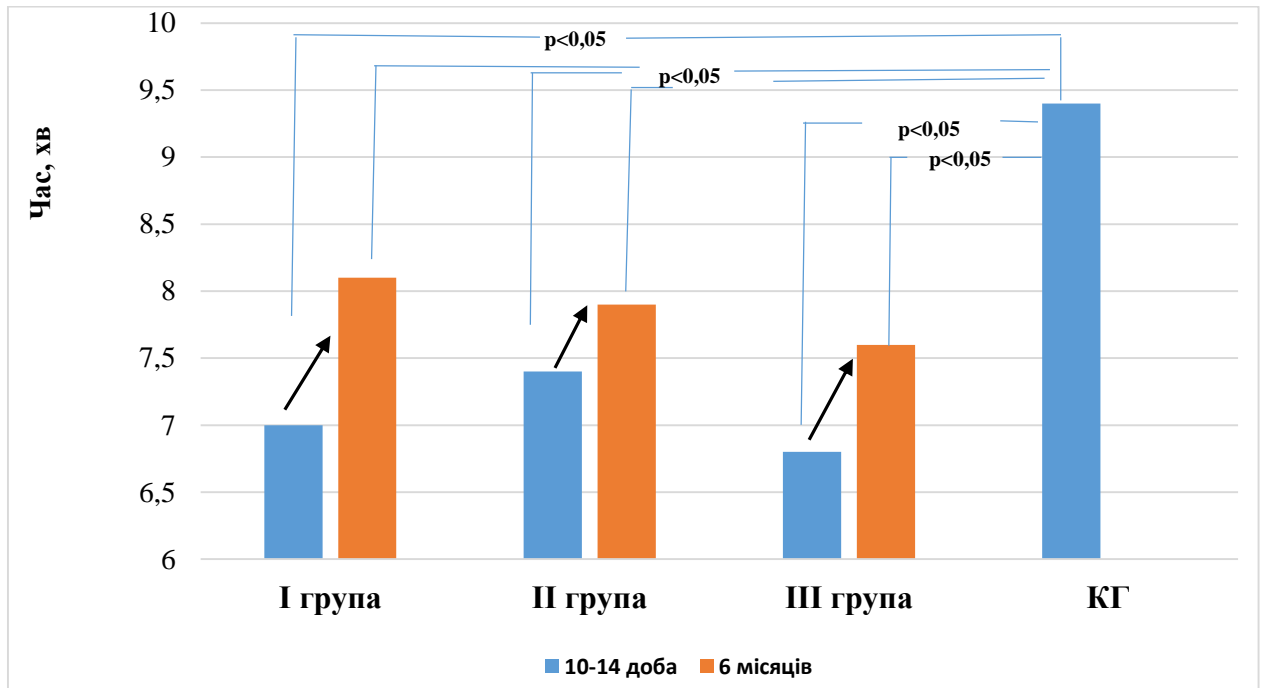


Рис. 3.7.1 Тривалість навантаження в досліджуваних групах, хв.

Разом з тим, розрахунковий показник навантаження (PWC 170) збільшився в групах спостереження нерівномірно. Збільшення в абсолютних цифрах склало в I групі $0,24 \pm 0,01$ Вт/кг, в II групі – $0,19 \pm 0,02$ Вт/кг, та $0,12 \pm 0,01$ Вт/кг в III групі, $p < 0,05$ при порівнянні I групи та II, між I та III групами. В середньому відсоток приросту PWC 170 за даним показником становив в I групі $15,2 \pm 0,3\%$, в II групі – $12,6 \pm 0,4\%$, та $8,3 \pm 0,3\%$ в III групі, $p < 0,05$ при порівнянні I групи та II і між I та III групами, що свідчить про більшу ефективність небівололу стосовно приросту PWC 170. Аналогічна динаміка спостерігалась при аналізі коефіцієнту втрати резерву міокарда (КВРМ) (Рис. 3.7.2), що допомагає в оцінці економічності роботи серцево-судинної системи.

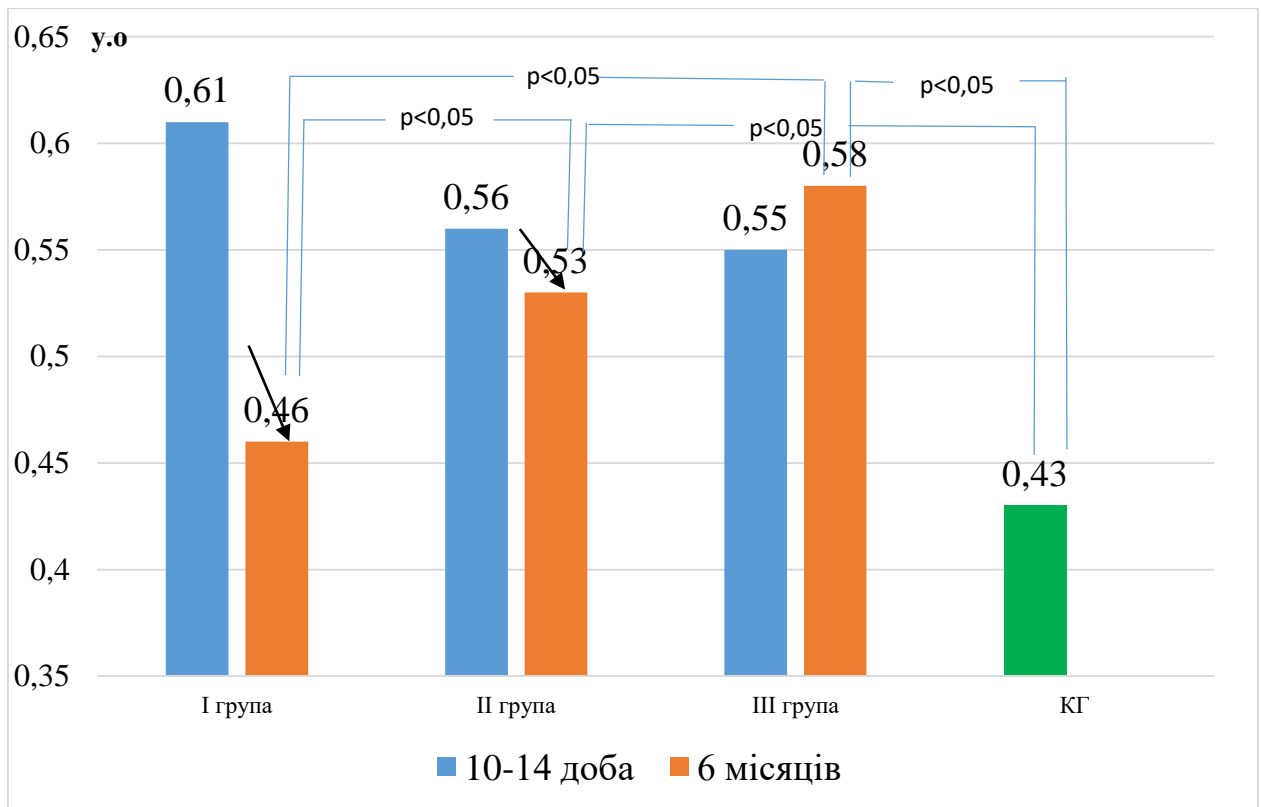


Рис. 3.7.2. Динаміка КВРМ в досліджуваних групах, у.о.

Нами встановлено, що зміни КВРМ в I групі з $0,61 \pm 0,04$ у.о. до $0,46 \pm 0,03$ у.о. під впливом небівололу були більш значущими ($p < 0,05$), за відсутності достовірної динаміки в II (з $0,56 \pm 0,03$ у.о. до $0,53 \pm 0,04$ у.о., $p > 0,05$) та III (з $0,55 \pm 0,06$ у.о. до $0,58 \pm 0,04$ у.о., $p > 0,05$). При цьому, рівень КВРМ в I групі наблизився до показника КГ ($0,43 \pm 0,04$ у.о., $p > 0,05$ в порівнянні показника I групи із КГ). Такі зміни під впливом лікування небівололом у порівнянні з біспрололом можна пояснити вазодилатуючими властивостями БАБ 3 покоління, що не тільки нівелює можливий вазоконстрикторний ефект БАБ, а і має можливості до зниження загального судинного периферійного опору [26]. За відсутності застосування БАБ, економічність роботи серця не може змінитись під впливом інших препаратів, що і знайшло підтвердження в результатах III групи.

Таблиця 3.7.4

Показники толерантності до фізичного навантаження ($M \pm m$)

№ з/п	Показник	І група (n=37)		p	ІІ група (n=44)		p	ІІІ група (n=31)		p	КГ
		10-14 днів	6 місяців		10-14 днів	6 місяців		10-14 днів	6 місяців		
1.	Максимальна потужність, Вт	110,2±4,5*	128,2±5,1*	<0,01	115,5±3,7*	125,5±3,8*	<0,05	113,8±4,1*	123±4,0*	<0,05	149,6±8,5
2.	Тривалість навантаження, хв	7,0±0,2*	8,1±0,4*	<0,05	7,4±0,3*	7,9±0,3*	<0,05	6,8±0,4*	7,6±0,3*	<0,05	9,4±0,4
3.	КВРМ, у.о.	0,61±0,04*	0,46±0,03*#	<0,01	0,56±0,03*	0,53±0,04*&	>0,05	0,55±0,06*	0,58±0,04*&	>0,05	0,43±0,04
4.	PWC 170, Вт/кг	1,58±0,07*	1,82±0,10*#	<0,01	1,52±0,06*	1,71±0,08*&	<0,05	1,47±0,07*	1,59±0,09*&	<0,05	2,27±0,12
5.	METS	4,8±0,3*	5,6±0,4*	<0,01	5,2±0,2*	5,5±0,5*	>0,05	5,1±0,3*	5,4±0,4*	<0,05	8,2±0,6
6.	Причина припинення										
	Ішемія міокарду за ЕКГ, абс (%)	4 (10,8%)	4 (10,8%)	>0,05	7 (15,9%)	6 (13,6%)	>0,05	5 (16,1%)	4 (12,9%)	>0,05	0
	Напад стенокардії, абс (%)	2 (5,4%)	0	>0,05	0	0	>0,05	1 (3,2%)	1 (3,2%)	>0,05	0
	Виконання тесту, абс (%)	20 (54,1%)	20 (54,1%)	>0,05	33 (75,0%)	32 (72,7%)	>0,05	19 (61,3%)	21 (67,7%)	>0,05	31 (88,6%)
	Інші, абс (%)	11 (29,7%)	13 (35,1%)	>0,05	4 (9,1%)	6 (13,7%)	>0,05	6 (19,4%)	5 (16,2%)	>0,05	4 (11,4%)

Примітки: p – достовірність різниці між показниками на початку та через 6 місяців лікування;

* – $p < 0,05$ в порівнянні з КГ;

& – $p < 0,05$ в порівнянні з відповідними показниками І групи;

– $p < 0,05$ в порівнянні з відповідними показниками ІІ групи.

Тривалість навантаження була достовірно нижчою за показники КГ ($p < 0,05$ у порівнянні КГ із показниками всіх трьох груп). Збільшення тривалості навантаження при незмінній терапії може бути обумовлено якісно проведеною реабілітацією в стаціонарних та санаторно-амбулаторних умовах.

Незважаючи на односпрямовані зміни тривалості навантаження при проведенні проби, приріст показників має відмінності в різних групах (табл. 3.7.5)

Таблиця 3.7.5

**Приріст показників фізичної працездатності за даними велоергометрії
в досліджуваних групах ($M \pm m$)**

№ з/п	Зміни показника	I група (n=37)	II група (n=44)	III група (n=31)	p1	p2	p3
1.	Тривалості навантаження, хв.	1,14±0,03	0,55±0,02	0,82	<0,05	<0,05	>0,05
2.	Тривалості навантаження, %	15,6±0,5	6,8±0,4	11,7±0,4	<0,05	<0,05	>0,05
3.	PWC 170, Вт/кг	0,24±0,01	0,19±0,02	0,12±0,01	<0,05	<0,05	>0,05
4.	PWC 170, %	15,2±0,3	12,6±0,4	8,3±0,3	<0,05	<0,05	>0,05

Примітки: p1 – достовірність різниці показників I та II груп;

p2 – достовірність різниці показників I та III груп;

p3 – достовірність різниці показників II та III груп.

Збільшення в абсолютних цифрах (хв.) тривалості навантаження склало в I групі 1,14±0,03 хв., в II групі – 0,55±0,02 хв., та 0,82±0,01 хв. в III групі, $p < 0,05$ при порівнянні I групи та II і між I та III групами. В середньому відсоток приросту тривалості навантаження становив в I групі 15,6±0,5%, в II групі – 6,8±0,4%, та 11,7±0,4% в III групі, $p < 0,05$ при порівнянні I групи та II і між I та III групами, що свідчить про більшу ефективність небівололу.

Відмічався також приріст показника PWC 170 на 15% у групі пацієнтів, що приймали небіволол ($p < 0,05$ при порівнянні з II та III групами).

Як видно із табл. 3.7.6, у пацієнтів з ІМ відзначаються суттєві зсуви показників ендотеліальної функції. Так рівень NOS-2 склав в I – III групах $4851,1 \pm 166,5$, $4837,7 \pm 159,3$, $4853,4 \pm 165,4$ пг/мл відповідно, без достовірної різниці (всі $p > 0,05$) та $4095,1 \pm 161,9$ пг/мл у КГ ($p < 0,05$ в порівнянні з показниками I, II та III груп). Аналогічні зміни спостерігаються при дослідженні рівня ET-1 (початкові рівні в I – III групах $62,1 \pm 5,4$, $63,1 \pm 3,9$, $62,3 \pm 4,8$ пг/мл відповідно, без достовірної різниці (всі $p > 0,05$) та $50,6 \pm 5,7$ пг/мл у КГ ($p < 0,05$ в порівнянні з показниками I, II та III груп) (Рис. 3.7.3). Дані відповідають результатам V. Wilmes et al. (2020) [261], отриманих в експерименті у невеликих когорті.

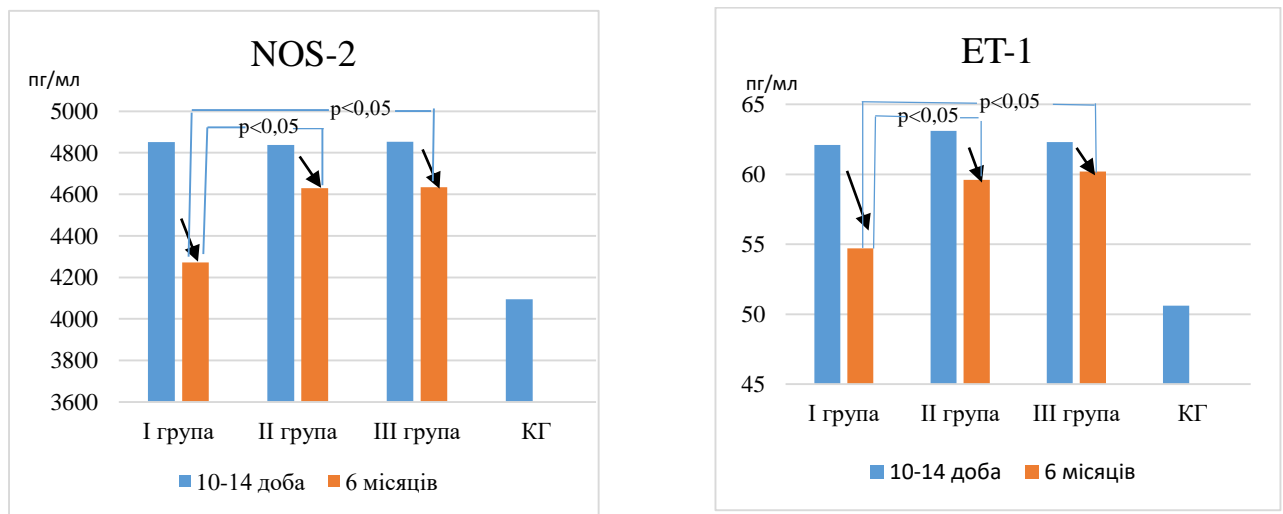


Рис. 3.7.3 Зміни показників ендотеліальної дисфункції протягом спостереження в досліджуваних групах, пг/мл

Протягом 6-місячного спостереження відмічається достовірне покращення показників ендотеліальної функції ендотелію, але жоден з показників не нормалізувався до рівня КГ. Упродовж 6-місячного спостереження відзначалась позитивна динаміка NOS-2 та ET-1. Рівень NOS-2 склав в I – III групах $4272,3 \pm 162,7$, $4629,7 \pm 161,2$, $4634,2 \pm 163,5$ пг/мл

відповідно (всі $p < 0,05$ в порівнянні із початковими показниками). Позитивна динаміка може бути пояснена постійним прийомом в цих групах статинів та інгібіторів АПФ, одним з плейотропних ефектів яких є вплив на ендотеліальну дисфункцію. Однак, в I групі зниження NOS-2 було достовірно ($p < 0,05$ у порівнянні із показниками II та III груп) більш вираженим, що може бути пояснено додатковим позитивним впливом небівололу, препарату з NO активністю. Аналіз динаміки ET-1 показав, що протягом 6 місяців спостерігається достовірне зменшення (всі $p < 0,05$ у порівнянні із початковими показниками) його рівня в усіх групах (I група – $54,7 \pm 6,1$, II група – $59,6 \pm 3,3$ та в III група – $60,2 \pm 4,2$ пг/мл). Застосування небівололу асоціюється із збільшенням ефективності базового лікування – відмічається достовірне зниження ($p < 0,05$) у порівнянні із показниками II та III груп. Проте в жодній групі не відзначено нормалізації NOS-2 та ET-1 до рівня КГ, що може бути обумовлене наявністю ІХС, відносно коротким терміном спостереження в поєднанні із суттєвими початковими змінами.

Разом з тим, тенденція до нормалізації рівнів NOS-2 до показників контрольної групи може також свідчити про ефективність антитромбоцитарної терапії.

Суттєві зміни спостерігаються при оцінці рівня NOS-3 (табл. 3.7.6). Так, рівень склав в I групі – $3088,1 \pm 153,1$, у II групі – $3093,4 \pm 157,4$ та у III групі – $3086,3 \pm 152,3$ пг/мл без достовірної різниці (всі $p > 0,05$) та $3545,0 \pm 159,8$ пг/мл у КГ ($p < 0,05$ у порівнянні з показниками I, II та III груп) (Рис. 3.7.4).

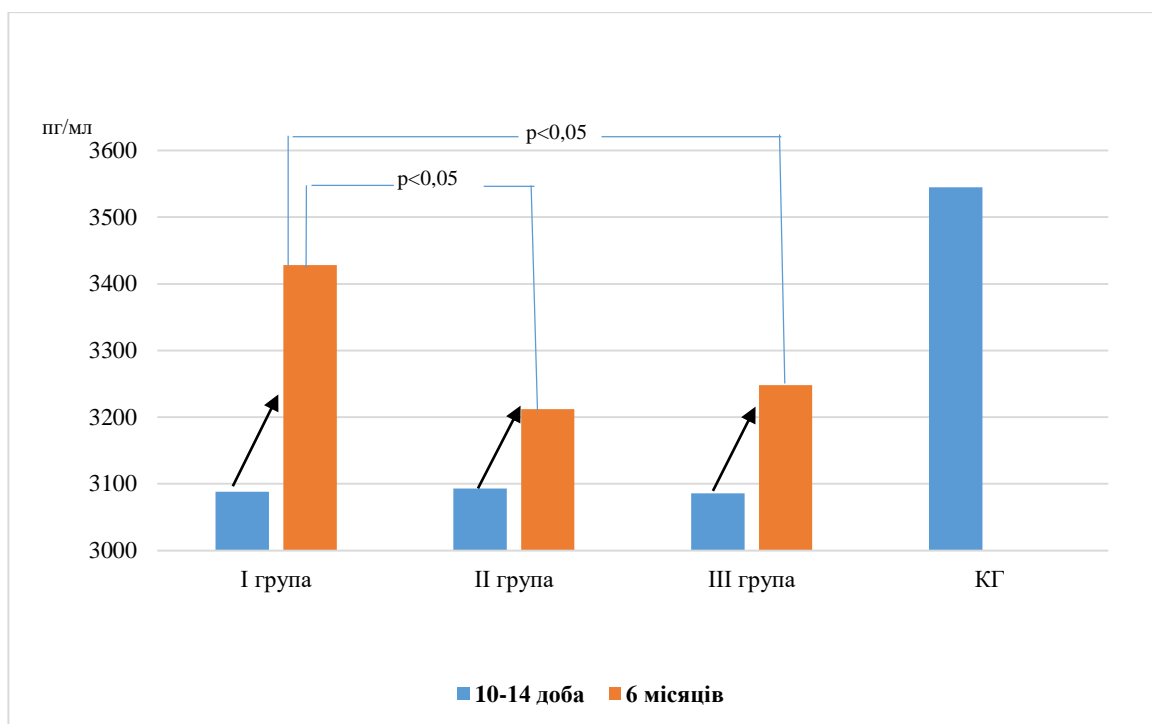


Рис. 3.7.4. Зміни NOS-3 протягом лікування у досліджуваних групах, пг/мл

Рівень збільшився у пацієнтів I групи до $3428,9 \pm 154,3$, у II – $3212,4 \pm 149,7$ та III – $3248,7 \pm 155,1$ пг/мл (всі $p < 0,05$ в порівнянні із початковими показниками). Аналогічно із іншими показниками, прийом небівололу у пацієнтів асоціюється із більш вираженим збільшенням рівня NOS-3 ($p < 0,05$ в порівнянні із показниками II та III груп). Незважаючи на те, що рівень NOS-3 визначається генотипом, однак експресія генів залежить від багатьох факторів [173]. Саме цим можуть бути пояснені зміни його рівня протягом лікування ІМ, що доповнює наукові дані щодо лікування даної групи пацієнтів.

Застосування БАБ у хворих на інфаркт міокарда має ступінь доказовості IC [65]. Доведено, що вони сприяють зменшенню потреби міокарду в кисні, покращують діастолічну функцію, деякі стимулюють вивільнення ендотеліального NO. Отриманні результати дослідження доповнюють дані наукових досліджень, які вказують на переваги небівололу, особливо у пацієнтів молодого віку, які перенесли ІМ.

Таблиця 3.7.6

Зміни показників ендотеліальної дисфункції у пацієнтів досліджуваних груп, пг/мл ($M \pm \sigma$)

№ з/п	Показник	І група		р	ІІ група		р	ІІІ група		р	КГ
		10-14 доба	6 місяців		10-14 доба	6 місяців		10-14 доба	6 місяців		
1.	NOS – 2	4851,1±166,5*	4272,3±162,7*#	<0,05	4837,7±159,3*	4629,7±161,2 ^{&*}	<0,05	4853,4±165,4*	4634,2±163,5 ^{&*}	<0,05	4095,1±161,9
2.	NOS – 3	3088,1±153,1*	3428,9±154,3*#	<0,05	3093,4±157,4*	3212,4±149,7 ^{&*}	<0,05	3086,3±152,3*	3248,7±155,1 ^{&*}	<0,05	3545,0±159,8
3.	ET – 1	62,1±5,4*	54,7±6,1*#	<0,05	63,1±3,9*	59,6±3,3 ^{&*}	<0,05	62,3±4,8*	60,2±4,2 ^{&*}	<0,05	50,6±5,7

Примітки: р – достовірність різниці між показниками на початку та через 6 місяців лікування;

* – $p < 0,05$ в порівнянні з КГ;

& – $p < 0,05$ в порівнянні з відповідними показниками І групи;

– $p < 0,05$ в порівнянні з відповідними показниками ІІ групи.

Важливою частиною реабілітації пацієнтів після перенесеного ІМ є комплексна медикаментозна терапія, яка включає ліпідознижуючі, антиагрегантні препарати та БАБ. За результатами нашого дослідження, що проведено у групі молодих чоловіків після перенесеного ІМ було виявлено переваги БАБ третього покоління небівололу перед БАБ другого покоління бісопрололом, за результатами тесту з ДФН, а саме збільшення часу навантаження та розрахункового показника PWC 170, покращення ефективності роботи серця. Більш того, виявлено значний позитивний вплив небівололу на показники функції ендотелію, що в значній мірі може доповнювати плейотропну дію статинів та інгібіторів АПФ у даної групи пацієнтів та оптимізувати постінфарктну фізичну реабілітацію та її медикаментозний супровід.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема інфаркту міокарда у молодих чоловіків залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, оскільки це люди працездатного віку, значна частина яких після гострих коронарних захворювань стають інвалідами, що має значне соціальне та соціально-економічне значення. Більш того, переважна частина з них належить до груп дуже високого ризику повторних кардіо-васкулярних захворювань та розвитку хронічної серцевої недостатності.

На сьогодні серед особливих причин прогресування атеросклеротичних уражень коронарних артерій у молодому віці називають такі модифіковані фактори ризику, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіподинамія, паління, надмірна маса тіла, порушення ліпідного складу крові, серед немодифікованих – спадковість. Однак залишається багато не вирішених питань щодо розвитку ІМ в осіб молодого віку, актуальним є пошук додаткових критеріїв визначення груп ризику та заходів по запобіганню розвитку захворювання, що є важливою задачею для сучасної медицини.

В Україні, на жаль, ця проблема є також актуальною, оскільки в останні роки ми не спостерігаємо зменшення частоти захворювань серця у цій групі населення, а навпаки маємо тенденцію до зростання захворювань на інфаркт міокарда та його помолодшання [3].

Надалі обговорюються додаткові фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань, серед яких ведеться пошук інших чинників, які можуть сприяти розвитку інфаркту міокарда, значення яких залишається остаточно не встановленими. Обговорюється роль запалення, порушення згортання крові, порушення ендотеліальної функції, гіпергомоцистеїнемія тощо [38, 116, 126].

З метою визначення ролі окремих з них, нами проведений аналіз 112 пацієнтів-чоловіків молодого віку, котрі перенесли ІМ. При цьому були

виключені з дослідження пацієнти, що мали звичні «великі» фактори ризику атеросклеротичного ураження вінцевих судин: цукровий діабет або спадкові гіпердисліпідемії, значення яких добре відомі [20, 21, 260].

Аналіз факторів серцево-судинного ризику та їх поширеність в основній групі та групі контролю вказують на схожість чоловіків молодого віку, котрі перенесли ІМ, з їх однолітками за умови виключення групи пацієнтів із спадковими гіпердисліпідеміями та цукровим діабетом.

Слід зауважити, що згідно з науковими дослідженнями частота розвитку цукрового діабету в даній категорії пацієнтів мала, тому цей фактор ризику не може бути використаний як основний для молодих чоловіків. При тому, що розповсюдженість цукрового діабету 2 типу в Україні становить близько 3 тисяч на 100 тис. дорослого населення, його ризик виникнення до 50 років в 2,5 рази нижчий за старшу вікову групу [5].

У молодих пацієнтів з ІМ та в групі контролю інші «великі» фактори ризику зустрічаються в приблизно однаково. Серед хворих на ІМ паління зустрічається в 65,2%, так само, як і серед КГ – 48,6%, без достовірних відмінностей. Аналогічно і обтяжена спадковість (28,6% проти 17,1% в КГ, $p > 0,05$) не має відмінностей по частоті зустрічаємості.

Завдяки розвитку ендоваскулярної кардіології в Україні, зокрема в м. Києві, 100% пацієнтів отримали вчасну реваскуляризацію – первинне перкутантне втручання відповідно до діючих стандартів [181]. Водночас, це дало змогу проаналізувати характер ураження вінцевих судин у цієї групи пацієнтів. За нашими даними, 100% чоловіків молодого віку, що були в дослідженні, мали 1 тип ІМ, пов'язаний із атеросклеротичним ураженням вінцевих судин. За даними КВГ (табл. 3.2.1), майже половина хворих (44,6%) мала трисудинне ураження, незважаючи на молодий вік пацієнтів. Багатосудинне ураження відзначається у 87 пацієнтів (77,6%). Про значуще атеросклеротичне ураження коронарних артерій у чоловіків відзначали автори і раніше [44, 52]. В нашій роботі пацієнтам не проводилось

визначення фракційного резерву кровотоку – FFR. Необхідність визначення гемодинамічної значущості всіх атеросклеротичних уражень судин є важливою перспективою удосконалення надання допомоги при ІМ [184].

Таке ураження, незважаючи на молодий вік, може бути пояснене особливостями відбору категорії пацієнтів у дослідження, впливу факторів навколишнього середовища, високої розповсюдженості зайвої ваги, великої кількості осіб, що палять (табл. 3.1.2; 3.1.3). У більшості досліджень проводилось вивчення загальної когорти молодих чоловіків, що значно відрізняється від групи нашого спостереження за кількістю курців. Натомість, з'являється група пацієнтів із ІМ, пов'язаним із вживанням кокаїну та інших наркотичних речовин [114]. За умови відсутності значущої артеріальної гіпертензії та активної фізичної праці (а на це вказує низька толерантність до фізичного навантаження в досліджуваній групі), при звичайних навантаженнях потреба міокарда в кисні невелика. Саме тому, при початкових та односудинних ураженнях ознаки ішемії міокарду можуть бути відсутні. Чутливість проби на ІХС під час навантажувальних тестів при односудинному ураженні суттєво нижча, ніж при багатосудинному [18, 134, 164, 235]. Тому прояви ішемії міокарда з'являлися, у більшості пацієнтів, вже за наявності багатосудинного ураження, хоча це вимагає подальшого дослідження з урахуванням інших факторів ризику.

Дисонанс з сучасними рекомендаціями відзначається при аналізі кількості встановлених стентів. Майже 90% пацієнтів проведено стентування тільки однієї судини, що не в повній мірі відповідає сучасним рекомендаціям ESC [120]. В Україні відсутні відповідні накази МОЗ та протоколи надання ендovasкулярної допомоги пацієнтам із гострим коронарним синдромом, тому рішення про реваскуляризацію лише однієї інфаркт-залежної артерії обумовлено як необхідністю скорочення часу втручання, так і наявними економічними аспектами ендovasкулярних втручань. Слід пам'ятати, що неповна реваскуляризація може бути одним із факторів залишкової ішемії в

подальшому періоді реабілітації і вимагати повторного втручання або більш активної антиангінальної терапії [142]. Отримані нами результати це підтверджують, 16 (14,3%) пацієнтів мали ішемію міокарда за даними ЕКГ під час тесту з дозованим фізичним навантаженням та 2 (1,8%) – типовий напад стенокардії. У нашому дослідженні 18 чоловіків (16,1%), незважаючи на реваскуляризацію, мали залишкову стенокардію, що співпадає з даними літератури щодо пацієнтів із ішемічною хворобою серця і пояснюється не лише неповним відкриттям усіх уражених артерій серця, але і таким можливим ускладненням, як no-reflow [184]. Аналіз частоти цього ускладнення рутинно не проводиться в умовах відділень ендоваскулярної хірургії, хоча на необхідність таких дій вказують дослідники [184].

Виконання протоколу надання допомоги при гострому коронарному синдромі відповідно до наказу МОЗ України №164 від 03.03.2016 на стаціонарному етапі допомоги дозволяє вчасно виявити групу пацієнтів із залишковою ішемією міокарда, спланувати планові хірургічні втручання, вчасно коригувати медикаментозну терапію. Така тактика і була використана нами в дослідженні для чоловіків молодого віку після перенесеного ІМ.

Оцінюючи клінічний перебіг ІМ, у пацієнтів відзначаються особливості: молодий вік та відсутність тривалого анамнезу ішемічної хвороби серця (а це є фактором розвитку колатерального кровотоку та феномену прекодиціювання) обумовлює великий відсоток хворих, котрі мали ІМ з зубцем Q (94-83,9%). Тільки у 16% хворих молодого віку вдалося уникнути такого значного ураження міокарда, що може бути пояснене вчасним успішним відкриттям ураженої судини.

Клінічний перебіг ІМ за даними опитувальника SF-36 вказує на достовірні відмінності, що спостерігаються за шкалами ВР та GH. Всі чоловіки молодого віку мали типовий ангінозний напад при виникненні ІМ. Тому пацієнти отримали $31,6 \pm 2,4$ бали за шкалою больових відчуттів проти $68,1 \pm 3,9$ у КГ ($p < 0,05$). За літературними даними, оцінка болі за відповідною

шкалою є досить інформативною [141]. В нашому дослідженні дані анкетування підтверджують анамнестичні дані про особливості симптоматики при ІМ у молодих чоловіків.

Зниження рівня показника GH в досліджуваній групі ($42,3 \pm 3,7$ бали) можна пояснити загальним впливом перенесеного ендovasкулярного втручання та необхідності щоденного прийому медикаментів, що було відсутнє в КГ ($72,9 \pm 5,3$ бали) ($p < 0,05$). GH оцінює стан здоров'я у момент дослідження, перспективи лікування та відношення пацієнта до хвороби: чим вище показник, тим кращий стан здоров'я респондента.

Протягом лікування спостерігалась нормалізація показників стану якості життя пацієнтів, перш за все за рахунок шкали оцінки больових відчуттів. Якісно проведене комплексне ендovasкулярне та медикаментозне лікування в даній когорті привело до зникнення ангінозних нападів протягом доби. Тільки в невеликому відсотку пацієнтів (2 пацієнти, що складає лише 1,8%) при проведенні тесту з дозованим фізичним навантаженням викликається напад стенокардії. При звичайних навантаженнях таких нападів пацієнти не відмічали. Завдяки реабілітаційним заходам відмічається достовірне (в середньому на $7,2 \pm 0,2\%$, $p < 0,05$) покращення показника фізичного функціонування (PF). Наприкінці спостереження за даним показником не відмічалось достовірної різниці із КГ. Це свідчить про повернення більшості пацієнтів до звичного способу життя та рівня побутових навантажень.

Велика кількість дослідників [8, 115, 157, 159] неодноразово вказувала на важливість інших факторів ризику, зокрема, гіпергомоцистемії, як показника порушень фолатного обміну. Нами були отримані результати, що серед молодих чоловіків, котрі перенесли ІМ, достовірно частіше (29 осіб – 25,9%) зустрічались випадки гіпергомоцистемії, в порівнянні із КГ (4-11,4%, $p < 0,05$). Така асоціація не лише підтверджує важливість порушень фолатного обміну як фактору ризику, але і впливає на перебіг захворювання.

Раніше проведені дослідження вказують на можливу роль порушень фолатного обміну в розвитку ІХС. Саме тому визначення рівня гомоцистеїну, як маркера таких порушень, має значення при ураженнях судин, пов'язаних із тромбозами в молодому віці. Отримані дані свідчать про суттєві відмінності рівнів гомоцистеїну в групі хворих на ІМ – $13,26 \pm 1,1$ мкмоль/л та $8,7 \pm 0,9$ мкмоль/л у здорових осіб, $p < 0,05$. Цікавим є те, що серед 112 пацієнтів, котрі приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, спостерігались 4 пацієнти із ознаками біохімічної резистентності до дезагрегантів: відсутність впливу на показники агрегації (ступінь агрегації вищий за 80%, швидкість агрегації вища за 114%/хв). При цьому 3 з них мали гіпергомоцистеїнемію. Ми не можемо, за даними результатами, достовірно вважати, що саме гомоцистеїн є єдиним фактором розвитку резистентності до подвійної терапії із застосуванням комбінації аспірину та клопідогрелю (інгібітора зв'язування аденозиндифосфату з рецепторами тромбоцитів і блокадою АДФ-індукованого зв'язування фібриногену з комплексом глікопротеїн ІІb/ІІІa). Але така можливість раніше відмічалась дослідниками [13, 19, 201].

Іншим важливим гуморальним фактором, роль якого при ІМ обговорюється активно, особливо в чоловіків, є тестостерон [36, 93]. Рівень вільного тестостерону склав $9,95 \pm 0,65$ пг/мл (7,75-11,08, 95% ДІ) ($p < 0,01$, у порівнянні з КГ). Референтні значення для цього показника відповідно до методики визначення складають 4,50-42,0 пг/мл. Згідно з такими даними, 16 хворих мали абсолютне зниження рівня відповідно до вікової норми. В КГ таких пацієнтів не було ($p < 0,05$). Статистичний аналіз вказує, що зниження рівня вільного тестостерону асоційоване з ризиком виникнення ІМ (ВШ 1,30 ДІ 95% 1,19-1,46). Зниження рівня тестостерону як фактор розвитку ІХС відмічалось раніше в інших дослідженнях [57].

Нами встановлено значущу кореляцію між рівнем вільного тестостерону та еректильною дисфункцією за даними опитувальника ПЕФ-5

(КК 0,72, $p < 0,01$). Аналіз рівня вільного тестостерону є більш показовим, оскільки саме вільний тестостерон обумовлює його ефекти. Такий метод дослідження дає можливість не визначати рівень протеїну, що зв'язує статеві гормони.

Ще більший зв'язок відзначається при аналізі кореляції рівня вільного тестостерону та максимально досягнутого споживання кисню, вираженого в метаболічному еквіваленті – МЕТ ($r = 0,765$, $p < 0,01$). Вплив рівнів статевих гормонів на толерантність та максимальну потужність навантажень відомий з багатьох досліджень [46, 93, 146]. Визначення рівнів статевих гормонів для цієї категорії – чоловіків молодого віку, котрі перенесли ІМ, має велике значення для оцінки ступеня навантаження, прогнозування швидкості реабілітації. Відновлення фізичної працездатності для пацієнтів молодого віку необхідне не тільки для їх психологічного здоров'я, але і для соціальної адаптації. Відновлення працездатності для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та зниження інвалідизації – одна із важливих проблем в масштабах держави [3, 4].

Не в повній мірі встановлено значення порушень функції ендотелію у пацієнтів молодого віку, що обумовлено складністю та високою собівартістю методики [22, 23]. Дослідження функцій ендотелію дає можливість не тільки зафіксувати зсуви при захворюванні, але і оцінити можливий вплив різних препаратів на ендотеліальну дисфункцію [31, 34, 58], що в подальшому дозволить оптимізувати лікування даних пацієнтів. Подібні дослідження раніше проводились з іншою категорією пацієнтів із ішемічною хворобою серця [27]. Нами вперше був проведений такий аналіз в категорії чоловіків молодого віку, котрі перенесли ІМ.

Встановлено, що відзначаються суттєві зсуви показників ендотеліальної функції. Так рівень NOS-2 склав $4846,2 \pm 152,8$ пг/мл проти $4095,1 \pm 161,9$ пг/мл у КГ ($p < 0,05$). Аналогічні зміни спостерігаються при дослідженні рівня ET-1 (початковий рівень $62,4 \pm 4,9$ пг/мл проти $50,6 \pm 5,7$ пг/мл

у КГ, ($p < 0,05$). Протягом 6-місячного спостереження відзначається достовірне покращення показників ендотеліальної дисфункції, але жоден з них не нормалізувався до рівня КГ. Спірні дані є в літературі про еректильну дисфункцію, як маркера ендотеліальної дисфункції [51].

В офіційних рекомендаціях [65, 120] відсутні чіткі вказівки по вибору β -адреноблокатора при ІМ. Більшість досліджень з їх застосування стосується серцевої недостатності, але для категорії молодих чоловіків без значущої серцевої недостатності та зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка питання не визначене [39, 40]. В останніх рекомендаціях ЄТК 2020 рр. показами до старту терапії БАБ визначаються ознаки ішемії, що продовжуються в госпітальному періоді. При тому рівень доказовості – «С».

Задля визначення впливу бета-адреноблокаторів (БАБ) на досліджувані показники було виділено дві групи пацієнтів. I-а група (37 хворих) отримувала небіволол, II-а група (44 хворих) – бісопролол. Обидві групи були співставимими за клініко-анамнестичними даними. 31 пацієнт (III група) мав протипокази до призначення БАБ, переважно за рахунок початкової або вираженої брадикардії при прийомі мінімальної дози БАБ – 26 хворих. 5 пацієнтам БАБ не призначались з інших причин.

За весь час спостереження у дослідних групах та групі контролю не зафіксовано смертельних випадків. При призначенні БАБ в жодному випадку не спостерігалось несприятливих ефектів (побічної дії), що вимагали б відміни препарату. Хоча в дослідженнях вказується на можливі негативні явища з боку нервової системи (головний біль, запаморочення), травного тракту (діарея, тошнота), бронхообструктивного синдрому [41].

Контроль даних ЕКГ не виявив негативного впливу БАБ на показники атріовентрикулярного проведення та інтервал QT. Згідно з раніше проведеними дослідженнями, такі небажані явища спостерігаються не частіше, ніж у 0,5% пацієнтів [41]. Аналіз записів КГВ показав повну співставність I, II та III-ї груп за кількістю уражених судин та, відповідно,

проведеною ендovasкулярною реvasкуляризацією – кількістю встановлених стентів.

При аналізі показників толерантності до фізичного навантаження виявлено однаково виражене зниження її в усіх досліджуваних групах по відношенню до КГ. Чоловіки основної групи досягли навантаження $110,2 \pm 4,5$ Вт, $115,5 \pm 3,7$ Вт та $113,8 \pm 4,1$ Вт відповідно, всі $p > 0,05$, час навантаження склав $7,0 \pm 0,2$ хв., $7,4 \pm 0,3$ хв., $6,8 \pm 0,4$ хв. відповідно, всі $p > 0,05$. За причинами зупинки тесту не відмічається ніяких відмінностей у досліджуваних групах. Ознаки ішемії стали причиною зупинки велоергометрії у 4 (10,8%) в I групі, 7 (15,9%) в II та 5 (16,1%) в III групі. Це може бути пояснене як однаковою кількістю випадків багатосудинного ураження в усіх групах і, відповідно, неможливістю 100% реvasкуляризації всіх уражених судин, так і можливим феноменом no-reflow, який міг бути в цих пацієнтів.

Серед інших причин зупинки тесту з ДФН були, переважно, втома нижніх кінцівок, запаморочення, котрі зустрічались практично в однаковому відсотку без достовірних відмінностей як в досліджуваних групах, так і в КГ (11 (29,7%) в I групі, 4 (9,1%) в II групі, 6 (19,4%) в III групі та 4 (11,4%) в КГ, всі $p > 0,05$.) Дані чинники, вірогідніше за все, пов'язані не з діяльністю серцево-судинної системи, а низькою фізичною витривалістю чоловіків відповідної вікової групи внаслідок особливостей робочого процесу (гіподинамія, переважно розумова праця) та незвичністю навантаження на велоергометрі.

Упродовж 6 місяців спостереження не виявлено достовірної різниці за максимальною потужністю виконаного навантаження. В I групі рівень склав $128,2 \pm 5,1$ Вт, в II гр. – $125,5 \pm 3,8$ Вт та $123 \pm 4,0$ – в III групі (всі $p > 0,05$ у порівнянні між групами). Такий результат може бути обумовлений ступеневим проведенням проби. І приріст на 1 ступінь (3 хвилини

навантаження) – це достатньо велика різниця в умовах незмінного лікування протягом 6 місяців та проведеного ефективного ендovasкулярного втручання.

Суттєві розбіжності з'являються при аналізі впливу БАБ на інші показники проби з дозованим фізичним навантаженням. Так, протягом 6 місяців спостереження відбувалось збільшення часу навантаження в I групі до $8,1 \pm 0,4$ хв., у II групі – $7,9 \pm 0,3$ хв. та до $7,6 \pm 0,3$ хв. у III групі, всі $p < 0,05$ у порівнянні із показниками на 10-14 добу без достовірної ($p > 0,05$) різниці між групами. Тривалість навантаження була достовірно нижчою за показники КГ ($p < 0,05$ в порівнянні КГ із показниками всіх трьох груп). Збільшення тривалості навантаження при незмінній терапії може бути обумовлено якісно проведеною реабілітацією в стаціонарних та санаторно-амбулаторних умовах.

Разом з тим, розрахунковий показник навантаження PWC 170 збільшився в різних групах нерівномірно. В середньому приріст потужності становив в I групі $15,2 \pm 0,3\%$, в II групі – $12,6 \pm 0,4\%$, та $8,3 \pm 0,3\%$ – в III групі, $p < 0,05$ при порівнянні I групи та II і між I та III групами, що свідчить про більшу ефективність небівололу щодо приросту потужності навантаження. Використання показника PWC 170 дає більшу інформативність, ніж абсолютна цифра виконаного навантаження, що має декілька причин. По-перше, для пацієнтів із ІМ досягнення максимального споживання кисню під час ВЕМ може бути небезпечним, тому не використовується в світі та не виконувалась в нашому дослідженні [164, 235]. По-друге, PWC 170 не залежить від маси тіла пацієнта, оскільки розраховується на кілограми ваги, що обумовлює більшу чутливість даного показника в нашому дослідженні стосовно оцінки ефективності медикаментозної терапії. Аналогічна динаміка при аналізі показника КВРМ.

Зміни КВРМ в I групі з $0,61 \pm 0,04$ у.о. до $0,46 \pm 0,03$ у.о. під впливом небівололу були більш вираженими ($p < 0,05$), за відсутності достовірної динаміки в II групі (з $0,56 \pm 0,03$ у.о. до $0,53 \pm 0,04$ у.о., $p > 0,05$) та III групі (з

0,55±0,06 у.о. до 0,58±0,04 у.о., $p>0,05$). При цьому рівень КВРМ в I групі наблизився до показника КГ (0,43±0,04 у.о., $p>0,05$ у порівнянні із показником I групи). Такі зміни під впливом лікування небівололом у порівнянні із бісопрололом можна пояснити вазодилатуючими властивостями БАБ третього покоління, що не тільки нівелює можливий вазоконстрикторний ефект БАБ, а і має можливості до зниження загального судинного периферійного опору [26, 50, 86, 144]. Покращення економічності роботи серця без погіршення інших показників є важливим з точки зору подальшої фізичної активності пацієнтів і вказує на більший потенціал можливих фізичних тренувань [141]. Крім того, більша економічність роботи серця зменшує ризики ішемії при фізичних навантаженнях завдяки зменшенню потреби міокарду в кисні [18]. Іншими дослідниками вказується на важливість збільшення економічності роботи серця не тільки з антиішемічною, але й, в тому числі, з метою профілактики розвитку серцевої недостатності при ішемічній хворобі серця [18, 235, 129, 141].

Отже, в результаті нашого дослідження, що проводилось серед молодих чоловіків після перенесеного ІМ, нами виявлено деякі особливості. Серед пацієнтів молодого віку спостерігалась велика кількість паліїв та осіб, що мали зайву вагу ($p<0,05$), у порівнянні з КГ, 28,6% пацієнтів мали обтяжену спадковість.

Перебіг ІМ, у даної когорти пацієнтів, характеризувався класичним ангінозним нападом. У 77,6% пацієнтів відмічалось багатосудинне необструктивне ураження коронарних артерій. За локалізацією, переважав інфаркт задньо-нижньої ділянки лівого шлуночка, у 62% пацієнтів.

Розвиток ІМ, у молодому віці, характеризувався зниженням рівнів як вільного, так і загального тестостерону на 24,4 та 77,0%, високою частотою еректильної дисфункції, та гіпергомоцистеїнемії, у 25,9% пацієнтів. Також розвиток ІМ, супроводжувався значним погіршенням функції ендотелію (зменшення NOS-3 у порівнянні з групою контролю ($p<0,05$), збільшення

рівнів NOS-2 та ET-1 ($p < 0,05$). У пацієнтів молодого віку спостерігалось суттєве зниження толерантності до ДФН, у порівнянні із здоровими особами ($p < 0,05$) та економічності роботи серця ($p < 0,05$). Застосування БАБ небівололу, у складі комплексної терапії, супроводжувалось позитивним впливом на маркери ЕД, а також з покращенням показників толерантності до фізичного навантаження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлений новий підхід до вирішення науково-практичного завдання в галузі знань «Охорона здоров'я» (спеціальність «Медицина», спеціалізація «Кардіологія») – удосконалення лікування хворих на інфаркт міокарда молодого віку шляхом комплексної оцінки факторів серцево-судинного ризику, особливостей клінічного перебігу захворювання, ураження вінцевих артерій, охоплення реперфузійним лікуванням, стану ендотеліальної функції, показників агрегації тромбоцитів і вмісту гомоцистеїну та аналізу ефективності окремих β -блокаторів на стаціонарному етапі лікування і реабілітації та упродовж 6 місячного періоду спостереження.

1. Серед факторів ризику інфаркту міокарда у чоловіків віком до 45 років статистично значущими є наявність артеріальної гіпертензії ($p < 0,05$) та зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності на 13,6% ($p < 0,05$), при цьому не встановлено суттєвої різниці зі здоровими особами за такими факторами ризику як паління ($p = 0,065$), зайва вага ($p = 0,082$) та обтяжена спадковість ($p = 0,086$).

2. Інфаркт міокарда у чоловіків молодого віку характеризується ангінозною формою клінічного перебігу (100%), на відміну від пацієнтів старших вікових груп (48,95%, $p < 0,05$), багатосудинним необструктивним ураженням коронарних артерій, що відзначається у 77,6% пацієнтів, особливостями реперфузійного лікування (переважним стентуванням однієї інфаркт-залежної артерії – у 89,3% обстежених).

3. Розвиток інфаркту міокарда у молодих чоловіків супроводжується значним погіршенням функції ендотелію, про що свідчить зменшення активності NOS-3/eNOS на 14,8% у порівнянні із групою контролю ($p < 0,05$), збільшення вмісту NOS-2/iNOS на 18,5% ($p < 0,05$) та ET-1 на 23,3% ($p < 0,05$),

які відбуваються на фоні підвищення рівня гомоцистеїну на 52,4% (ВШ 1,21; ДІ 95% 1,02-1,43; $p=0,026$).

4. Виникнення інфаркту міокарда в молодому віці у чоловіків асоціюється зі зниженням рівнів загального та вільного тестостерону на 24,4% та 77,0% відповідно (ВШ 1,30; 95% ДІ 1,19-1,46; $p=0,007$) та високою часткою пацієнтів з еректильною дисфункцією (ВШ 15,086; 95% ДІ 6,07-37,49; $p=0,031$), що узгоджується з даними про раннє пригнічення ендотеліальної функції у цієї категорії пацієнтів.

5. У пацієнтів молодого віку на 10-14 добу інфаркту міокарда за даними велоергометрії спостерігається суттєве зниження толерантності до фізичного навантаження, що відображається у зменшенні максимальної потужності навантаження на 25,1% ($p<0,05$), зниженні інтегрального показника економічності роботи серця на 32,6% порівняно зі здоровими особами того ж віку ($p<0,05$), у той час як серед причин припинення тесту з дозованим фізичним навантаженням після проведеної ЧКВ ішемічні явища складають лише 14,3%.

6. Застосування β -адреноблокатора небівололу у складі комплексного лікування упродовж 6 місяців супроводжується додатковим позитивним впливом на нормалізацію активності NO-синтаз та сприяє більш суттєвому зниженню вмісту ендотеліну-1, що асоціюється із покращенням показників толерантності до фізичного навантаження (збільшенням PWC 170 у групі небівололу на $15,2\pm 0,3\%$, у групі бісопрололу – на $12,6\pm 0,4\%$, $p<0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи, що серед молодих чоловіків розвиток ІМ асоційований із зниженими рівнями тестостерону та збільшенням рівня гомоцистеїну, рекомендовано їх визначення в цій категорії з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та вибору медикаментозної терапії.

2. При проведенні кардіологічної реабілітації після перенесеного ІМ у чоловіків молодого віку слід враховувати показники рівнів тестостерону та результати проведення тестів з дозованим фізичним навантаженням з метою індивідуального визначення інтенсивності фізичних навантажень.

3. Еректильна дисфункція у чоловіків молодого віку є раннім маркером захворювання коронарних судин серця. Пацієнтів з еректильною дисфункцією необхідно активно обстежувати на ІХС, ініціювати цілеспрямовані зміни способу життя для зниження ризиків, а також враховувати це при виборі препаратів для медикаментозного лікування.

4. Застосування небівололу у середньотерапевтичній дозі 5 мг у молодих чоловіків із перенесеним ІМ має переваги і рекомендовано при виборі бета-адреноблокатора, зважаючи на його більш виражений позитивний вплив на відновлення ендотеліальної функції та на показники толерантності до фізичного навантаження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андреев ЄВ, Макуха ЮМ. Поліморфізм генів фолатного циклу в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда: результати дослідження української популяції. Укр. кардіол. журн. 2017;(3):27-30.
2. Беловол АН, Школьник ВВ. Патофизиологические механизмы развития артериальной гипертензии на фоне ожирения. Наук. журн. МОЗ України. 2012;1(1):142-53.
3. Горбась ІМ. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. Здоров'я України [Інтернет]. 2009 [цитовано 2021 Жовт 20]. Доступно: <https://health-ua.com/article/15840-shemchna-hvoroba-sertcyu-epdemologya--statistika>
4. Державна служба статистики України. Демографічна ситуація у січні-вересні 2020 року [Інтернет]. 2020 Листоп 18 [цитовано 2021 Жовт 20]. Доступно: <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2020/11/139.pdf>
5. ЕРБ ВОЗ. Ожирение – данные и статистика [Інтернет]. [цитировано 2021 Окт 20]. Доступно: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>
6. Кількість померлих за окремими причинами смерті: архів за 2020 рік [Інтернет]. [цитовано 2021 Жовт 20]. Доступно: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/ds/krops/krops_u/arh_krops2020_u.html
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Неотлож. кардиология. 2016;(2):26-62.
8. Корост ЯВ. Гіпергомоцистеїнемія: маркер дефіциту вітамінів групи В і незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Ліки України. 2018;(1):32-5.

9. Макуха ЮМ, Кравченко АМ, Андреев ЄВ, Алексеєнко ОО. Інфаркт міокарда у чоловіків молодого віку, особливості клінічного перебігу та стан еректильної функції. Клін. та профілакт. медицина. 2021;(2):17-24.
10. Макуха ЮМ, Кравченко АМ, Андреев ЄВ. Огляд основних факторів ризику інфаркту міокарда в молодому віці. Кардиология: от науки к практике. 2019;(1):75-82.
11. Макуха ЮМ, Андреев ЄВ, Кравченко АН. Содержание общего тестостерона и особенности его фракционного состава у проживающих в крупном городском центре мужчин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 50 лет. Лаб. диагностика. Вост. Европа. 2019;8(2):212-6.
12. Малая ЛТ, Власенко МА, Микляев ИЮ. Инфаркт миокарда. М.: Медицина; 1980. 487 с.
13. Меренкова ЕА, Моногарова НЕ. Состояние агрегационной способности тромбоцитов при патологии легких у больных различных нозологических групп. Укр. пульмонол. журн. 2006;(1):39-43.
14. Народжуваність і смертність (на 1000 осіб наявного населення) [Інтернет]. [цитовано 2021 Жовт 20]. Доступно: http://database.ukrcensus.gov.ua/MULT/Dialog/view.asp?ma=000_0301&ti=%CD.../Quick tables/POPULATION/03/01/&lang=1&multilang=uk
15. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST: наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. [Інтернет]. [цитовано 2021 Груд 20]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#Text>
16. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації “Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST”: наказ МОЗ

- України № 1936 від 14.09.2021 р. [Інтернет]. [цитовано 2021 Груд 20].
Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/6/32989-nakaz_z_elevacieu.pdf
- 17.Реутов ВП, Гоженко ЕА, Охотин ВЕ, Котюжинская СГ, Шуклин АВ, Сорокина ЕГ. Роль оксида азота в регуляції роботи міокарда цикл оксида азота и NO/синтазные системы в міокарде. Актуал. проблеми транспорт. медицины. 2007;(4):89-112.
- 18.Сергиенко ИВ, Ежов МВ, Аншелес АА, Попова АБ, Чубыкина УВ. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии: учеб. пособие. М.; 2021. 54 с.
- 19.Сиволап ВВ, Жеманюк СП. Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом. Запорозж. мед. журн. 2017;19(5):534-9.
- 20.Тронько МД, Лучицький ЄВ, Лучицький ВЄ, Соколова ЛК, Зубкова ГА, Рибальченко ВМ, та ін. Еректильна дисфункція як предиктор ризику розвитку серцево-судинних захворювань у чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу. Ендокринологія. 2019;24(2):171-7.
- 21.Шумаков ВО, Малиновська ІЕ, Терешкевич ЛП, Шкурят ІА. Відновлення функції ендотелію після інфаркту міокарда у хворих з артеріальною гіпертензією. Укр. кардіол. журн. 2008;(6):36-41.
- 22.Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res.* 2007 Feb 2;100(2):158-73.
- 23.Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. *Circ Res.* 2007 Feb 2;100(2):174-90.
- 24.Akinpelu D. What is the safety of treadmill stress testing following acute myocardial infarction (MI) [Internet]? 2018 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.medscape.com/answers/1827089-69513/what-is-the-safety-of-treadmill-stress-testing-following-acute-myocardial-infarction-mi>

25. Alexander GC, Iyer G, Lucas E, Lin D, Singh S. Cardiovascular risks of exogenous testosterone use among men: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2017 Mar;130(3):293-305.
26. AlHabeeb W, Mrabeti S, Abdelsalam AAI. Therapeutic properties of highly selective β -blockers with or without additional vasodilator properties: focus on bisoprolol and nebivolol in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Jun 9. Epub ahead of print.
27. Amador-Martinez I, Perez-Villalva R, Uribe N, Cortes-Gonzalez C, Bobadilla NA, Barrera-Chimal J. Reduced endothelial nitric oxide synthase activation contributes to cardiovascular injury during chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Aug 1;317(2):F275-85.
28. Amani S, Mirzajani E, Kassae SM, Mahmoudi M, Mirbolouk F. The association of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) A1298C gene polymorphism, homocysteine, vitamin B12, and folate with coronary artery disease (CAD) in the north of Iran. *Turk J Biochem.* 2020;45(6):851-7.
29. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014 Dec 23;130(25):e344-426.
30. Anawalt BD, Yeap BB. Conclusions about testosterone therapy and cardiovascular risk. *Asian J Androl.* 2018 Mar-Apr;20(2):152-3.
31. Andrieiev IV, Makukha YM, Kravchenko AM, Gayova LV. Biochemical markers of endothelial dysfunction, their changes under the influence of treatment with various beta-adrenoblockers in young men with myocardial infarction. *Wiad Lek.* 2021;74(3 Cz 2):625-9.
32. Andrikopoulos GK, Grammatopoulos DK, Tzeis SE, Zervou SI, Richter DJ, Zairis MN, et al. Association of the 894G>T polymorphism in the

- endothelial nitric oxide synthase gene with risk of acute myocardial infarction. *BMC Med Genet*. 2008 May 21;9:43.
33. Apostolovic S, Stanojevic D, Jankovic-Tomasevic R, Salinger-Martinovic S, Kostic T, Perisic Z. Erectile dysfunction as a predictor of two-year prognosis in acute myocardial infarction. *Cardiol J*. 2017;24(4):393-402.
34. Aragon JP, Condit ME, Bhushan S, Predmore BL, Patel SS, Grinsfelder DB, et al. Beta3-adrenoreceptor stimulation ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via endothelial nitric oxide synthase and neuronal nitric oxide synthase activation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 13;58(25):2683-91.
35. Arami KM, Jameie B, Moosavi SA. Neuronal nitric oxide synthase [Internet]. 2017 May 17 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/54276>
36. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):3007-19.
37. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):e177-e232.
38. Balta S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):243-9.
39. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. β -blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012 Oct 3;308(13):1340-9.
40. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al. β -blockers and cardiovascular events in patients with and without

- myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Nov;7(6):872-81.
41. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014 Oct;127(10):939-53.
42. Bangalore S, Messerli FH, Cohen JD, Bacher PH, Sleight P, Mancina G, et al. Verapamil-sustained release-based treatment strategy is equivalent to atenolol-based treatment strategy at reducing cardiovascular events in patients with prior myocardial infarction: an International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST) substudy. *Am Heart J*. 2008 Aug;156(2):241-7.
43. Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkila J, et al. Acute myocardial infarction in the young – the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J*. 1995 Mar;16(3):313-6.
44. Bavenholm P, de Faire U, Landou C, Efendic S, Nilsson J, Wiman B, et al. Progression of coronary artery disease in young male post-infarction patients is linked to disturbances of carbohydrate and lipoprotein metabolism and to impaired fibrinolytic function. *Eur Heart J*. 1998 Mar;19(3):402-10.
45. Bhutani N, Tangadi D. Endothelial nitric oxide synthase (T-786C) gene polymorphism and coronary artery disease: a review. *Int J Sci Healthc Res*. 2020 Jan-Mar;5(1):32-41.
46. Bocchi EA, Carvalho VO, Guimaraes GV. Inverse correlation between testosterone and ventricle ejection fraction, hemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with erectile dysfunction. *Int Braz J Urol*. 2008 May-Jun;34(3):302-10.
47. Bohm M, Baumhakel M, Probstfield JL, Schmieder R, Yusuf S, Zhao F, et al. Sexual function, satisfaction, and association of erectile dysfunction with cardiovascular disease and risk factors in cardiovascular high-risk patients: substudy of the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with

- Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-INtolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND). *Am Heart J.* 2007 Jul;154(1):94-101.
48. Boulanger CM, Heymes C, Benessiano J, Geske RS, Levy BI, Vanhoutte PM. Neuronal nitric oxide synthase is expressed in rat vascular smooth muscle cells: activation by angiotensin II in hypertension. *Circ Res.* 1998 Dec 14-28;83(12):1271-8.
49. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Snyder SH. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature.* 1991 Jun 27;351(6329):714-8.
50. Brixius K, Song Q, Malick A, Boelck B, Addicks K, Bloch W, et al. ENOS is not activated by nebivolol in human failing myocardium. *Life Sci.* 2016 Aug 22;79(13):1234-41.
51. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile dysfunction: AUA Guideline [Internet]. 2018 [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.auanet.org/Documents/Guidelines/ED%20Website%20Final.pdf>
52. Callachan EL, Alsheikh-Ali AA, Wallis LA. Analysis of risk factors, presentation, and in-hospital events of very young patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *J Saudi Heart Assoc.* 2017 Oct;29(4):270-5.
53. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V, Casadei B, Kass DA. Nitric oxide synthases in heart failure. *Antioxid Redox Signal.* 2013 Mar 20;18(9):1078-99.
54. Cassimatis DC, Crim MT, Wenger NK. Low testosterone in men with cardiovascular disease or risk factors: to treat or not to treat? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016 Dec;18(12):75.

55. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
56. Chan MY, Woo KS, Wong HB, Chia BL, Sutandar A, Tan HC. Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction. *Singapore Med J*. 2006 Jan;47(1):27-30.
57. Channer KS. Endogenous testosterone levels and cardiovascular disease in healthy men. *Heart*. 2011 Jun;97(11):867-9.
58. Chen SM, Tsai TH, Hang CL, Yip HK, Fang CY, Wu CJ, et al. Endothelial dysfunction in young patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2011 Jan;26(1):2-9.
59. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1622-32.
60. Chih H, Reid CM, Yeap BB, Dwivedi G. Effect of testosterone treatment on cardiovascular events in men: protocol for a systematic literature review and meta-analysis. *JMIR Res Protoc*. 2020 Oct 29;9(10):e15163.
61. Choudhury L, Marsh JD. Myocardial infarction in young patients. *Am J Med*. 1999 Sep;107(3):254-61.
62. Cicero AFG, Kuwabara M, Borghi C. A critical review of nebivolol and its fixed-dose combinations in the treatment of hypertension. *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1783-90.
63. Coats A, Jain S. Protective effects of nebivolol from oxidative stress to prevent hypertension-related target organ damage. *J Hum Hypertens*. 2017 Jun;31(6):376-81.
64. Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which interventions offer best value for money in primary prevention of cardiovascular disease? *PLoS One*. 2012;7(7):e41842.

65. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-367.
66. Collins M, Mason H, O'Flaherty M, Guzman-Castillo M, Critchley J, Capewell S. An economic evaluation of salt reduction policies to reduce coronary heart disease in England: a policy modeling study. *Value Health*. 2017 Jul;17(5):517-24.
67. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Nava C, Davoli A, Criscuoli M, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 19;42(10):1838-44.
68. Corvol P, Michaud A, Soubrier F, Williams TA. Recent advances in knowledge of the structure and function of the angiotensin I converting enzyme. *J Hypertens Suppl*. 1995 Sep;13(3):S3-10.
69. Costa ED, Rezende BA, Cortes SF, Lemos VS. Neuronal nitric oxide synthase in vascular physiology and diseases. *Front Physiol*. 2016 Jun 2;7:206.
70. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-21.
71. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(12):1591-619.
72. Dalla Volta S, Bayes de Luna A, Braunwald E, editors. *Cardiology*. London; New York: McGraw-Hill International; 1999. xv, 834, I-38, [8] p.
73. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001 May 5;357(9266):1385-90.

74. Darwin E, Elfi EF, Decroli E, Elvira D. The relationship between endothelial nitric oxide synthase with dyslipidemia in coronary heart disease. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2020 Aug 12 [cited 2021 Dec 3];8(A):537-42. Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/4510>
75. Das PK, Kamal SM, Murshed M. Acute myocardial infarction in young Bangladeshis: A comparison with older patients. *J Indian Coll Cardiol*. 2015;5(1):20-4.
76. Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P, Benemei S, Geppetti P, Sturani A, et al. Adherence to statin treatment and health outcomes in an Italian cohort of newly treated patients: results from an administrative database analysis. *Clin Ther*. 2012 Jan;34(1):190-9.
77. Del Mauro JS, Prince PD, Santander Plantamura Y, Allo MA, Parola L, Fernandez Machulsky N, et al. Nebivolol is more effective than atenolol for blood pressure variability attenuation and target organ damage prevention in L-NAME hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2021 Jul;44(7):791-802.
78. Deng ZH, Deng J, Xiang CY, Wang KZ. [Clinical study on changes of plasma nitric oxide (NO) and endothelin (ET) in patients with coronary heart disease] [Internet]. [cited 2021 Oct 20]. Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-ZXDY20050300J.htm. Chinese.
79. Dhein S, Salameh A, Berkels R, Klaus W. Dual mode of action of dihydropyridine calcium antagonists: a role for nitric oxide. *Drugs*. 1999 Sep;58(3):397-404.
80. Ding R, Lin S, Chen D. The association of cystathionine β synthase (CBS) T833C polymorphism and the risk of stroke: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2012 Jan 15;312(1-2):26-30.
81. Dixit R. 0013. Nitric oxide synthase promoter variant in coronary artery disease. *Am Heart J*. 2021 Dec;242:149.

- 82.do Vale GT, da Silva CBP, Sousa AH, Gonzaga NA, Parente JM, Araujo KM, et al. Nebivolol prevents up-regulation of Nox2/NADPH oxidase and lipoperoxidation in the early stages of ethanol-induced cardiac toxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2021 Mar;21(3):224-35.
- 83.Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. β -blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 6;69(22):2710-20.
- 84.Doughty M, Mehta R, Bruckman D, Das S, Karavite D, Tsai T, et al. Acute myocardial infarction in the young – The University of Michigan experience. *Am Heart J*. 2002 Jan;143(1):56-62.
- 85.Duran WN, Hatakeyama T, Sanchez FA. Endothelial nitric oxide synthase-derived NO signals regulate microvascular permeability. *Physiol News*. 2006 Win;(65):21-3.
- 86.Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail*. 2005 Jun;7(4):631-9.
- 87.Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J*. 2016 Dec;81(962):741-5.
- 88.Eitel I, Nowak M, Stehl C, Adams V, Fuernau G, Hildebrand L, et al. Endothelin-1 release in acute myocardial infarction as a predictor of long-term prognosis and no-reflow assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2010 May;159(5):882-90.
- 89.Faraci FM, Didion SP. Vascular protection: superoxide dismutase isoforms in the vessel wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Aug;24(8):1367-73.
- 90.Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):589-98.

91. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Sep;291(3):H985-1002.
92. Feng Q, Lu X, Jones DL, Shen J, Arnold JM. Increased inducible nitric oxide synthase expression contributes to myocardial dysfunction and higher mortality after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 2001 Aug 7;104(6):700-4.
93. Fernandes Correa RA, Ribeiro Junior RF, Mendes SBO, Dos Santos PM, da Silva MVA, Silva DF, et al. Testosterone deficiency reduces the effects of late cardiac remodeling after acute myocardial infarction in rats. *PLoS One*. 2019 Mar 21;14(3):e0213351.
94. Fernandes T, Gomes-Gatto CV, Pereira NP, Alayafi YR, das Neves VJ, Oliveira EM. NO signaling in the cardiovascular system and exercise. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1000:211-45.
95. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA*. 2002 Feb 20;287(7):883-9.
96. Fournier JA, Sanchez A, Quero J, Fernandez-Cortacero JA, Gonzalez-Barrero A. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. *Clin Cardiol*. 1996 Aug;19(8):631-6.
97. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999 Jun 26;318(7200):1730-7.
98. Furchgott RF. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid-activable inhibitory factor from retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In: Vanhoutte PM, editor. *Papers of the 4th International symposium on mechanisms of vasodilatation Vasodilatation: vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves, and endothelium*. New York: Raven Press; 1988. p. 404-14.

99. Gao J, Xie Q, Wei T, Huang C, Zhou W, Shen W. Nebivolol improves obesity-induced vascular remodeling by suppressing NLRP3 activation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019 May;73(5):326-33.
100. Gao YJ, Lee RM. Hydrogen peroxide is an endothelium-dependent contracting factor in rat renal artery. *Br J Pharmacol*. 2005 Dec;146(8):1061-8.
101. Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise stress testing: indications and common questions. *Am Fam Physician*. 2017 Sep 1;96(5):293-9.
102. Gencer B, Bonomi M, Adorni MP, Sirtori CR, Mach F, Ruscica M. Cardiovascular risk and testosterone – from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to heart failure. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Jun;22(2):257-74.
103. Gerbaux A, Gallet B, Leroy G, Gay J. [Myocardial infarction in young subjects]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1984 Dec;33(8):535-41. French.
104. Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1999 Oct;10(5):417-28.
105. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci*. 2017 Jul 27;24(1):50.
106. Godlewski G, Offertaler L, Wagner JA, Kunos G. Receptors for acylethanolamides-GPR55 and GPR119. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2009 Sep;89(3-4):105-11.
107. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A Reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2017 Aug 1;38(4):302-24.
108. Goliash G, Oravec S, Blessberger H, Dostal E, Hoke M, Wojta J, et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age (≤ 40 years of age). *Eur J Clin Invest*. 2012 Jun;42(6):631-6.

109. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):e285-e350.
110. Guo L, Wang S, Wan Z, Ni S, Xu B, Zhao X, et al. Influence of CYP2D6*5 and *10 polymorphism on the pharmacokinetics of nebivolol in healthy Chinese subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Aug;45(4):632-7.
111. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 29;64(4):337-45.
112. Heidari MM, Khatami M, Hadadzadeh M, Kazemi M, Mahamed S, Malekzadeh P, et al. Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF- α genes and risk of coronary atherosclerotic lesions in Iranian patients. *Res Cardiovasc Med*. 2017 Dec 23;5(1):e29134.
113. Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation*. 1986 Oct;74(4):712-21.
114. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, Fairweather P, DiSano MJ, Schumb DA, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. *Acad Emerg Med*. 1994 Jul-Aug;1(4):330-9.
115. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2005 Oct;82(4):806-12.
116. Hong FF, Liang XY, Liu W, Lv S, He SJ, Kuang HB, et al. Roles of eNOS in atherosclerosis treatment. *Inflamm Res*. 2019 Jun;68(6):429-41.

117. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, Liao YB, Heng Y, Wang PJ, et al. Meta-analysis of relation between oral β -blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2015 Jun 1;115(11):1529-38.
118. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983 May;67(5):968-77.
119. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation.* 2013 Oct 1;128(14):1495-503.
120. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119-77.
121. Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS. Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical. In: Vanhoutte PM, editor. *Papers of the 4th International symposium on mechanisms of vasodilatation Vasodilatation: vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves, and endothelium.* New York: Raven Press; 1988. p. 427-35.
122. Incalcaterra E, Caruso M, Lo Presti R, Caimi G. Myocardial infarction in young adults: risk factors, clinical characteristics and prognosis according to our experience. *Clin Ter.* 2018;164(2):e77-82.

123. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Apr;86(8):2863-7.
124. Jamil S, Jamil G, Mesameh H, Qureshi A, AlKaabi J, Sharma C, et al. Risk factor comparison in young patients presenting with acute coronary syndrome with atherosclerotic coronary artery disease vs. angiographically normal coronaries. *Int J Med Sci*. 2021 Aug 21;18(15):3526-32.
125. Jamison DT, et al., editors. *Priorities in health*. Washington, D.C.: World Bank; 2016. xvii, 217 p.
126. Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflamm Res*. 2018 May;67(5):391-405.
127. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Jul 1;1865(7):1802-9.
128. Kalebic T, Garbisa S, Glaser B, Liotta LA. Basement membrane collagen: degradation by migrating endothelial cells. *Science*. 1983 Jul 15;221(4607):281-3.
129. Katsi V, Konstantinou K, Karanasos A, Tolis I, Vaina S, Tsiamis E, et al. ST-segment elevation during treadmill exercise test in a patient without prior myocardial infarction. A case report and literature review. *Open Cardiovasc Med J*. 2019;13:37-40.
130. Kauser K, da Cunha V, Fitch R, Mallari C, Rubanyi GM. Role of endogenous nitric oxide in progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 May;278(5):H1679-85.
131. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4448-56.

132. Kerkeni M, Addad F, Chauffert M, Myara A, Ben Farhat M, Miled A, et al. Hyperhomocysteinemia, endothelial nitric oxide synthase polymorphism, and risk of coronary artery disease. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):53-8.
133. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1773-9.
134. Kervinen H. Exercise stress test [Internet]. 2018 Oct 20 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.ebm-guidelines.com/go/ebm/ebm00985.html>
135. Kim J, Kang D, Park H, Kang M, Park TK, Lee JM, et al. Long-term β -blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2020 Oct 1;41(37):3521-9.
136. Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Matsumoto T, Iwamoto A, et al. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 15;231:181-7.
137. Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, Tsuboi S, Ogita M, Naito R, et al. Long-term effect of β -blocker in ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved left ventricular systolic function: a propensity analysis. *Heart Vessels*. 2016 Apr;31(4):441-8.
138. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40.
139. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J*. 2002 May;23(9):706-13.
140. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, Sowers J. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk,

- and treatment – a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. *Obesity* (Silver Spring). 2013 Jan;21(1):8-24.
141. Lavie CJ, Menezes AR, De Schutter A, Milani RV, Blumenthal JA. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training on psychological risk factors and subsequent prognosis in patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2016 Oct;32(10 Suppl 2):S365-S373.
142. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Dec 7:S0735-1097(21)06158-1.
143. Layton JB, Li D, Meier CR, Sharpless JL, Sturmer T, Brookhart MA. Injection testosterone and adverse cardiovascular events: A case-crossover analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 May;88(5):719-27.
144. Li B, Zhang Q, Zhang H, Wang C, Xiu R. Effects of nebivolol versus other antihypertensive drugs on the endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Biosci Rep*. 2020 May 29;40(5):BSR20200436.
145. Li H, Wallerath T, Munzel T, Forstermann U. Regulation of endothelial-type NO synthase expression in pathophysiology and in response to drugs. *Nitric Oxide*. 2002 Nov;7(3):149-64.
146. Li H, Mitchell L, Zhang X, Heiselman D, Motsko S. Testosterone therapy and risk of acute myocardial infarction in hypogonadal men: an administrative health care claims study. *J Sex Med*. 2017 Nov;14(11):1307-17.
147. Li X, Lin Y, Zhang R. Associations between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of 132 case-control studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Jan;26(2):160-70.

148. Li X, Kumar A, Carmeliet P. Metabolic pathways fueling the endothelial cell drive. *Annu Rev Physiol.* 2019 Feb 10;81:483-503.
149. Li Z, Liu B, Zhao D, Wang B, Liu Y, Zhang Y, et al. Protective effects of Nebivolol against interleukin-1 β (IL-1 β)-induced type II collagen destruction mediated by matrix metalloproteinase-13 (MMP-13). *Cell Stress Chaperones.* 2017 Nov;22(6):767-74.
150. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1996 Dec 1;78(11):1210-4.
151. Liu JY, Guo LN, Peng WZ, Jiang Y, Wang AL, Guo XM, et al. Efficacy and safety of nebivolol in hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res.* 2020 Oct;48(10):300060520931625.
152. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>
153. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003 Sep-2004 Dec;33(5-6):455-7.
154. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation.* 1971 Jul;44(1):130-42.
155. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986 Oct 23;315(17):1046-51.
156. Luo S, Au Yeung SL, Zhao JV, Burgess S, Schooling CM. Association of genetically predicted testosterone with thromboembolism, heart failure,

- and myocardial infarction: mendelian randomisation study in UK Biobank. *BMJ*. 2019 Mar 6;364:l476.
157. Lupi-Herrera E, Soto-Lopez ME, Lugo-Dimas AJ, Nunez-Martinez ME, Gamboa R, Huesca-Gomez C, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene: homocysteine levels and prothrombotic biomarkers in coronary and pulmonary thromboembolic disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019 Jan-Dec;25:1076029618780344.
158. Lyons CR, Orloff GJ, Cunningham JM. Molecular cloning and functional expression of an inducible nitric oxide synthase from a murine macrophage cell line. *J Biol Chem*. 1992 Mar 25;267(9):6370-4.
159. Ma Y, Peng D, Liu C, Huang C, Luo J. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B₁₂ are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jan 21;17(1):37.
160. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-88.
161. Maffei A, Di Pardo A, Carangi R, Carullo P, Poulet R, Gentile MT, et al. Nebivolol induces nitric oxide release in the heart through inducible nitric oxide synthase activation. *Hypertension*. 2007 Oct;50(4):652-6.
162. Mahonen MS, McElduff P, Dobson AJ, Kuulasmaa KA, Evans AE. Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tob Control*. 2004 Sep;13(3):244-50.
163. Manoury B, Montiel V, Balligand JL. Nitric oxide synthase in post-ischaemic remodelling: new pathways and mechanisms. *Cardiovasc Res*. 2012 May 1;94(2):304-15.
164. Marcadet DM. [Exercise testing: New guidelines]. *Presse Med*. 2017 Jul-Aug;46(7-8 Pt 1):739-44. French.

165. Maroszynska-Dmoch EM, Wozakowska-Kapłon B. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults: a single centre study. *Kardiol Pol.* 2016;74(4):314-21.
166. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-726.
167. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, Webb DJ, Avolio AP, Wilkinson IB, et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension.* 2004 Sep;44(3):305-10.
168. Mehta KN, Chag MC, Parikh KH, Shah UG, Baxi HA, Chandarana AH, et al. Effect of folate treatment on homocysteinemia in cardiac patients: A prospective study. *Indian J Pharmacol.* 2005 Feb;37(1):13-7.
169. Mendis S. Global progress in prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Apr;7(Suppl 1):S32-S38.
170. Menotti A, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Jacobs D, Nissinen A, et al. Homogeneity in the relationship of serum cholesterol to coronary deaths across different cultures: 40-year follow-up of the Seven Countries Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008 Dec;15(6):719-25.
171. Metwally YG, Sedrak HK, Shaltout IF. Effect of carvedilol versus nebivolol on insulin resistance among non-diabetic, non-ischemic cardiomyopathy with heart failure. *Egypt Heart J.* 2020 Sep 29;72(1):63.
172. Meyers G, Roelofs M. Is folate supplementation indicated for patients with coronary artery disease? *Evid Based Pract.* 2020 Feb;23(2):16-7.
173. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 2;20(15):3775.
174. Mombouli JV, Ballard KD, Vanhoutte PM. Kininase-independent potentiation of endothelium-dependent relaxations to kinins by converting enzyme inhibitor perindoprilat. *Acta Pharmacol Sin.* 2002 Mar;23(3):203-7.

175. Mombouli JV, Illiano S, Nagao T, Scott-Burden T, Vanhoutte PM. Potentiation of endothelium-dependent relaxations to bradykinin by angiotensin I converting enzyme inhibitors in canine coronary artery involves both endothelium-derived relaxing and hyperpolarizing factors. *Circ Res.* 1992 Jul;71(1):137-44.
176. Moncada S, Higgs A, editors. *The vascular endothelium II*. Berlin: Springer; 2016. IX, 356 p.
177. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991 Jun;43(2):109-42.
178. Moreira PV, Baraldi LG, Moubarac JC, Monteiro CA, Newton A, Capewell S, et al. Comparing different policy scenarios to reduce the consumption of ultra-processed foods in UK: impact on cardiovascular disease mortality using a modelling approach. *PLoS One.* 2015 Feb 13;10(2):e0118353.
179. Morgenstern J. Stress Tests Part 4: Revascularization and the value of stenting [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://first10em.com/revascularization-evidence/>
180. Morillas PJ, Cabades A, Bertomeu V, Echanove I, Colomina F, Cebrian J, et al. [Acute myocardial infarction in patients under 45 years]. *Rev Esp Cardiol.* 2002 Nov;55(11):1124-31. Spanish.
181. Munzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Oct 13;54(16):1491-9.
182. Nasyrova RF, Moskaleva PV, Vaiman EE, Shnayder NA, Blatt NL, Rizvanov AA. Genetic factors of nitric oxide's system in psychoneurologic disorders. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 26;21(5):1604.
183. Navas-Nacher EL, Colangelo L, Beam C, Greenland P. Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age. *Ann Intern Med.* 2001 Mar 20;134(6):433-9.

184. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165.
185. Nielsen S, Bjorck L, Berg J, Giang KW, Zverkova Sandstrom T, Falk K, et al. Sex-specific trends in 4-year survival in 37 276 men and women with acute myocardial infarction before the age of 55 years in Sweden, 1987-2006: a register-based cohort study. *BMJ Open*. 2014 May 2;4(5):e004598.
186. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019 Jun;12(6):e005375.
187. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
188. O’Keeffe C, Kabir Z, O’Flaherty M, Walton J, Capewell S, Perry IJ. Modelling the impact of specific food policy options on coronary heart disease and stroke deaths in Ireland. *BMJ Open*. 2013 Jul 3;3(7):e002837.
189. Oelze M, Daiber A, Brandes RP, Hortmann M, Wenzel P, Hink U, et al. Nebivolol inhibits superoxide formation by NADPH oxidase and endothelial dysfunction in angiotensin II-treated rats. *Hypertension*. 2006 Oct;48(4):677-84.
190. Olawi N, Kruger M, Grimm D, Infanger M, Wehland M. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Sep;125(3):189-201.
191. Oliveira A, Barros H, Azevedo A, Bastos J, Lopes C. Impact of risk factors for non-fatal acute myocardial infarction. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(8):425-32.

192. Oni OA, Dehkordi SHH, Jazayeri MA, Sharma R, Sharma M, Masoomi R, et al. Relation of testosterone normalization to mortality and myocardial infarction in men with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2019 Oct 15;124(8):1171-8.
193. Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, Hou H, Tamura T, Shizuta S, et al. Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2010 Nov 1;106(9):1225-33.
194. Ozaydin M, Yucel H, Kocyigit S, Adali MK, Aksoy F, Kahraman F, et al. Nebivolol versus carvedilol or metoprolol in patients presenting with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction. *Med Princ Pract.* 2016;25(4):316-22.
195. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007 Jan;87(1):315-424.
196. Papapetropoulos A, Desai KM, Rudic RD, Mayer B, Zhang R, Ruiz-Torres MP, et al. Nitric oxide synthase inhibitors attenuate transforming-growth-factor-beta 1-stimulated capillary organization in vitro. *Am J Pathol.* 1997 May;150(5):1835-44.
197. Parenti A, Filippi S, Amerini S, Granger HJ, Fazzini A, Ledda F. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Feb;292(2):698-703.
198. Parish S, Peto R, Palmer A, Clarke R, Lewington S, Offer A, et al. The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls. *Eur Heart J.* 2009 Sep;30(17):2137-46.
199. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute

- coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1272-8.
200. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81.
201. Pineda J, Marin F, Marco P, Roldan V, Valencia J, Ruiz-Nodar JM, et al. Premature coronary artery disease in young (age <45) subjects: interactions of lipid profile, thrombophilic and haemostatic markers. *Int J Cardiol*. 2018 Aug 14;136(2):222-5.
202. Poirier O, Mao C, Mallet C, Nicaud V, Herrmann SM, Evans A, et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene – no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study. *Eur J Clin Invest*. 1999 Apr;29(4):284-90.
203. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch*. 2000 Sep;440(5):653-66.
204. Priyadarshni S, Curry BH. Nebivolol [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551582/>
205. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2016 Sep 20;354:i4801.
206. Qureshi AI, Chaudhry SA, Suri MF. Cocaine use and the likelihood of cardiovascular and all-cause mortality: data from the Third National Health

- and Nutrition Examination Survey Mortality Follow-up Study. *J Vasc Interv Neurol*. 2014 May;7(1):76-82.
207. Rader JJ. Folic acid fortification, folate status and plasma homocysteine. *J Nutr*. 2002 Aug;132(8 Suppl):2466S-2470S.
208. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986 Jul 12;2(8498):57-66.
209. Ranjith R, Devika P. Clinical correlation between plasma homocysteine level and coronary artery disease in Indian patients. *World J Cardiovasc Dis*. 2017 Dec;7(12):477-85.
210. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med*. 1998 Oct 26;158(19):2101-6.
211. Raza ST, Singh SP, Rizvi S, Zaidi A, Srivastava S, Hussain A, et al. Association of eNOS (G894T, rs1799983) and KCNJ11 (E23K, rs5219) gene polymorphism with coronary artery disease in North Indian population. *Afri Health Sci*. 2021;21(3):1163-71.
212. Refsum H, Ueland PM, Nygaard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 1998;49:31-62.
213. Rhee MY, Kim CH, Ahn Y, Shin JH, Han SH, Kang HJ, et al. Efficacy and safety of nebivolol and rosuvastatin combination treatment in patients with concomitant hypertension and hyperlipidemia. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Nov 17;14:5005-17.
214. Rochoy M, Thomas R, Bene J, Deleplanque D, Vantghem MC, Gautier S, et al. [Androgens and cardiovascular risk: A series of case report in the French and Canadian pharmacovigilance databases]. *Prog Urol*. 2018 May;28(6):315-21. French.
215. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 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 (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315.
216. Roushias S, Ossei-Gerning N. Sexual function and cardiovascular disease: what the general cardiologist needs to know. *Heart*. 2019 Jan;105(2):160-8.
217. Rozec B, Gauthier C. beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther*. 2006 Sep;111(3):652-73.
218. Rubanyi GM. The discovery of endothelin: the power of bioassay and the role of serendipity in the discovery of endothelium-derived vasocative substances. *Pharmacol Res*. 2011 Jun;63(6):448-54.
219. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart*. 2011 Jun;97(11):870-5.
220. Saito T, Hu F, Tayara L, Fahas L, Shennib H, Giaid A. Inhibition of NOS II prevents cardiac dysfunction in myocardial infarction and congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jul;283(1):H339-45.
221. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016 Jul;4(13):256.
222. Sase K, Michel T. Expression of constitutive endothelial nitric oxide synthase in human blood platelets. *Life Sci*. 1995;57(22):2049-55.
223. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer JC, Windecker S, Urban P, Niedermaier G, et al. Acute coronary syndromes in young patients: presentation, treatment and outcome. *Int J Cardiol*. 2011 May 5;148(3):300-4.

224. Seara FAC, Olivares EL, Nascimento JHM. Anabolic steroid excess and myocardial infarction: From ischemia to reperfusion injury. *Steroids*. 2020 Sep;161:108660.
225. Seshadri N, Robinson K. Homocysteine, B vitamins, and coronary artery disease. *Med Clin North Am*. 2000 Jan;84(1):215-37, x.
226. Sessa WC, Harrison JK, Barber CM, Zeng D, Durieux ME, D'Angelo DD, et al. Molecular cloning and expression of a cDNA encoding endothelial cell nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 1992 Aug 5;267(22):15274-6.
227. Seven Countries Study. Serum cholesterol and coronary heart disease [Internet]. [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.sevencountriesstudy.com/serum-cholesterol-and-coronary-heart-disease/>
228. Seyedian SM, Bijanzadeh M, Ahmadi F, Haghizadeh MH. Association between Endothelial nitric oxide synthase and Hepatic lipase gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease in Southern Iran population – A case control study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2021;40(4):423-33.
229. Shah ND, Dunlay SM, Ting HH, Montori VM, Thomas RJ, Wagie AE, et al. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community. *Am J Med*. 2009 Oct;122(10):961.e7-13.
230. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21;36(40):2706-15.
231. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Sharma M, Sharma R, Singh V, et al. Normalization of testosterone levels after testosterone replacement therapy is associated with decreased incidence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 9;6(5):e004880.

232. Sharp RP, Gales BJ. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2017 Feb;9(2):59-63.
233. Shibata MC, Curl-Roper J, Van Veldhuisen DJ, Roughton M, Coats AJS, Flather M. Six-minute walk test: prognostic value and effects of nebivolol versus placebo in elderly patients with heart failure from the SENIORS trial. *Clin Res Cardiol.* 2021 Aug;110(8):1193-201.
234. Sim DS, Hyun DY, Jeong MH, Kim HS, Chang K, Choi DJ, et al. Effect of low-dose nebivolol in patients with acute myocardial infarction: a multi-center observational study. *Chonnam Med J.* 2020 Jan;56(1):55-61.
235. Smarz K, Jaxa-Chamiec T, Bednarczyk T, Bednarz B, Eysymontt Z, Galaszek M, et al. Electrocardiographic exercise testing in adults: performance and interpretation. An expert opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. *Kardiologia Pol.* 2019;77(3):399-408.
236. Smarz K, Jaxa-Chamiec T, Zaborska B, Tysarowski M, Budaj A. Mechanisms of exercise capacity improvement after cardiac rehabilitation following myocardial infarction assessed with combined stress echocardiography and cardiopulmonary exercise testing. *J Clin Med.* 2021 Sep 9;10(18):4083.
237. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2011 Nov 29;124(22):2458-73.
238. Sorrentino SA, Doerries C, Manes C, Speer T, Dessy C, Lobysheva I, et al. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left

- ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional β 1-blockade. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 1;57(5):601-11.
239. Spieker LE, Flammer AJ, Luscher TF. The vascular endothelium in hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;(176 Pt 2):249-83.
240. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2569-619.
241. Stout M, Tew GA, Doll H, Zwierska I, Woodroffe N, Channer KS, et al. Testosterone therapy during exercise rehabilitation in male patients with chronic heart failure who have low testosterone status: a double-blind randomized controlled feasibility study. *Am Heart J.* 2012 Dec;164(6):893-901.
242. Takimoto Y, Aoyama T, Keyamura R, Shinoda E, Hattori R, Yui Y, et al. Differential expression of three types of nitric oxide synthase in both infarcted and non-infarcted left ventricles after myocardial infarction in the rat. *Int J Cardiol.* 2000 Nov-Dec;76(2-3):135-45.
243. Tan BE, Chowdhury M, Hall C, Baibhav B. Exogenous testosterone abuse and myocardial infarction in a young bodybuilder. *Am J Med.* 2020 Nov;133(11):e665-6.
244. Tangadi D, Bhutani N, Bhavsar P. Role of endothelial nitric oxide synthase (T786C) gene polymorphism in the development of coronary artery disease. *J Evolution Med Dent Sci.* 2020;9(11):833-7.
245. Tantray JA, Reddy KP, Yerra SK, Jamil K. A study of C677T polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) gene and its susceptibility in coronary artery disease. *Asian J Biol.* 2018;6(1):AJOB.39936.

246. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7;37(42):3232-45.
247. Tsougos E, Angelidis G, Gialafos E, Tzavara C, Tzifos V, Tsougos I, et al. Myocardial strain may predict exercise tolerance in patients with reduced and mid-range ejection fraction. *Hellenic J Cardiol*. 2018 Nov-Dec;59(6):331-5.
248. Tucker WD, Sankar P, Theetha Kariyanna P. Selective Beta-1-Blockers [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499982/>
249. Twig G, Gerstein HC, Ben-Ami Shor D, Derazne E, Tzur D, Afek A, et al. Coronary artery disease risk among obese metabolically healthy young men. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sep;173(3):305-12.
250. Ullah MI, Washington T, Kazi M, Tamanna S, Koch CA. Testosterone deficiency as a risk factor for cardiovascular disease. *Horm Metab Res*. 2011 Mar;43(3):153-64.
251. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 9;53(23):2150-8.
252. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis CI. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jan 1;6(1):99-109.
253. Vroege JA. The sexual health inventory for men (IIEF-5). *Int J Impot Res*. 1999 Jun;11(3):177.

254. Wang A, Arver S, Flanagan J, Gyberg V, Nasman P, Ritsinger V, et al. Dynamics of testosterone levels in patients with newly detected glucose abnormalities and acute myocardial infarction. *Diab Vasc Dis Res*. 2018 Nov;15(6):511-8.
255. Wang A, Arver S, Boman K, Gerstein HC, Fu Lee S, Hess S, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and risk of cardiovascular events: A report from the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 May;26(8):847-54.
256. Wang J, Wang K, Guo Y, Niu J. Photochemical degradation of nebivolol in different natural organic matter solutions under simulated sunlight irradiation: Kinetics, mechanism and degradation pathway. *Water Res*. 2020 Apr 15;173:115524.
257. Wang Y, Zhang F, Liu Y, Yin S, Pang X, Li Z, et al. Nebivolol alleviates aortic remodeling through eNOS upregulation and inhibition of oxidative stress in 1-NAME-induced hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(7):628-39.
258. WHO. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2021 Oct 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
259. Wickramatilake CM, Mohideen MR, Pathirana C. Association of testosterone, inflammation with the severity of first acute ST-elevation myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2017 Mar-Apr;69(2):291.
260. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, Goliasch G, Wagner O, Gerhold L, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). *Eur Heart J*. 2019 May;30(9):1073-9.
261. Wilmes V, Scheiper S, Roehr W, Niess C, Kippenberger S, Steinhorst K, et al. Increased inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in human myocardial infarction. *Int J Legal Med*. 2020 Mar;134(2):575-81.

262. Wilzeck VC, Hufschmid J, Bischof L, Hansi C, Nagele MP, Beer JH, et al. A significant increase in exercise test performance with virtual group motivation: a randomised open-label controlled trial. *Swiss Med Wkly*. 2020 Jul 15;150:w20287.
263. Won H, Suh Y, Kim GS, Ko YG, Hong MK. Clinical impact of beta blockers in patients with myocardial infarction from the Korean National Health Insurance Database. *Korean Circ J*. 2020 Jun;50(6):499-508.
264. Worthley MI, Corti R, Worthley SG. Vasopeptidase inhibitors: will they have a role in clinical practice? *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jan;57(1):27-36.
265. Yamac AH, Uysal O, Ismailoglu Z, Erturk M, Celikten M, Bacaksiz A, et al. Premature myocardial infarction: genetic variations in SIRT1 affect disease susceptibility. *Cardiol Res Pract*. 2019 Apr 15;2019:8921806.
266. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988 Mar 31;332(6163):411-5.
267. Yang JH, Hahn JY, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, et al. Association of beta-blocker therapy at discharge with clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Jun;7(6):592-601.
268. Yang Z, Wu QQ, Xiao Y, Duan MX, Liu C, Yuan Y, et al. Aucubin protects against myocardial infarction-induced cardiac remodeling via nNOS/NO-regulated oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jun 25;2018:4327901.
269. Yeap BB. Testosterone and its metabolites: differential associations with cardiovascular and cerebrovascular events in men. *Asian J Androl*. 2018 Mar-Apr;20(2):109-14.

270. Yu X, Ge L, Niu L, Lian X, Ma H, Pang L. The dual role of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia/reperfusion injury: friend or foe? *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Oct 28;2018:8364848.
271. Yui Y, Hattori R, Kosuga K, Eizawa H, Hiki K, Kawai C. Purification of nitric oxide synthase from rat macrophages. *J Biol Chem*. 1991 Jul 5;266(19):12544-7.
272. Yunyun W, Tong L, Yingwu L, Bojiang L, Yu W, Xiaomin H, et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Dec 9;14:179.
273. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
274. Zarotsky V, Huang MY, Carman W, Morgentaler A, Singhal PK, Coffin D, et al. Systematic literature review of the epidemiology of nongenetic forms of hypogonadism in adult males. *J Hormones*. 2014;2014:190347.
275. Zhang X, Zhao H, Horney J, Johnson N, Saad F, Haider KS, et al. Recent testosterone drop-off and risk of cardiovascular events. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1611-9.
276. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. 2015 Oct;129(2):83-94.
277. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, Mattei C, Cattadori G, Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020 Jan;25(1):21-30.

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Макуха ЮМ, Кравченко АМ, Андреев ЄВ. Огляд основних факторів ризику інфаркту міокарда в молодому віці. Кардиология: от науки к практике. 2019;(1): 75-82. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

2. Макуха ЮМ, Андреев ЕВ, Кравченко АН. Содержание общего тестостерона и особенности его фракционного состава у проживающих в крупном городском центре мужчин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 50 лет. Лаб. диагностика. Вост. Европа. 2019;8(2):212-6. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

3. Макуха ЮМ, Кравченко АМ, Андреев ЄВ, Алексеенко ОО. Инфаркт миокарда у чоловіків молодого віку, особливості клінічного перебігу та стан еректильної функції. Клін. та профілакт. медицина. 2021;(2):17-24. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

4. Andrieiev IV, Makukha YM, Kravchenko AM, Gayova LV. Biochemical markers of endothelial dysfunction, their changes under the influence of treatment with various beta-adrenoblockers in young men with myocardial infarction. Wiad Lek. 2021;74(3 Cz 2):625-9. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

5. Андреев ЄВ, Кравченко АМ, Макуха ЮМ. Особливості агрегаційних властивостей тромбоцитів у пацієнтів молодого віку, що перенесли гострий інфаркт міокарду. В: Матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. Пріоритетні напрями наукових досліджень; 2018 Серп 11-12; Київ. Київ; 2018. с. 22-3. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

6. Макуха ЮМ, Андреев ЄВ, Кравченко АМ. Взаємозв'язок між толерантністю до фізичного навантаження та рівнями тестостерону в пацієнтів молодого віку, які перенесли інфаркт міокарда. В: Матеріали наук.-практ. конф. Проблеми і перспективи розвитку клінічної і профілактичної медицини та громадського здоров'я: міждисциплінарні аспекти (до 10-річчя Державної наукової установи “Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини” Державного управління справами); 2019 Жовт 24-25. Клін. та профілакт. медицина. 2019;(3-4):150. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

7. Макуха ЮМ, Кравченко АМ, Андреев ЄВ, Шишкіна НВ. Рівень тестостерону та гомоцистеїну у чоловіків молодого віку з гострим коронарним синдромом. В: Матеріали X міжнар. мед. конгр. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України, II міжнародного конгресу з лабораторної медицини; 2021 Трав 25-27; Березівка. Київ; 2021. с. 59. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

8. Андреев ЄВ, Макуха ЮМ, Кравченко АМ. Толерантність до фізичного навантаження в пацієнтів молодого віку, які перенесли інфаркт міокарда. В: Матеріали VIII міжнар. мед. конгр. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України; 2019 Квіт

17-19; Київ; 2019. с. 41. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

Додаток Б

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації представлені та обговорені на VII Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень в сучасну практику охорони здоров'я України» (Київ, 25-27 квітня 2018); VIII Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 17-19 квітня 2019); X міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Київ, 22 квітня 2021); IV Міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрями наукових досліджень» (Київ, 11-12 серпня 2018).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (27 жовтня 2021 р.).

Додаток В

Інформація для суб'єкта дослідження та форма інформованої згоди

Назва дослідження (номер протоколу дослідження):

Головний/відповідальний дослідник _____
(П.І.Б., тел.)

Дослідний центр _____
(адреса, тел.)

Медичний заклад, на базі якого проводиться дослідження

(адреса, тел.)

Організація-спонсор (замовник дослідження) _____
(адреса, тел.)

Лікар-дослідник або особа, уповноважена для контактів з пацієнтом у випадку термінової необхідності:

(П.І.Б., тел.)

Запрошення до участі в дослідженні

Ми запрошуємо Вас до участі в дослідженні. Ми хочемо щоб Ви знали про те, що:

- участь в цьому дослідженні є абсолютно добровільною;
- Ви можете відмовитися від участі в дослідженні, або вийти з нього в будь-який момент. В будь-якому разі Вам не відмовлять в наданні медичної допомоги, на яку Ви маєте право не будучи учасником дослідження;
- можливо, Ваша участь у дослідженні не принесе особисто Вам додаткової користі. Разом з тим можливо, що у ході дослідження будуть отримані знання, які принесуть користь іншим людям;
- дослідник, або інша уповноважена особа, може відсторонити Вас без Вашої згоди від участі у дослідженні за медичними показаннями, або через недотримання Вами вимог дослідження, незвичайних або серйозних небажаних явищ, або через припинення дослідження з будь-яких причин.

1. Яка мета дослідження?

Оптимізація лікування пацієнтів молодого віку, котрі перенесли гострі порушення коронарного кровообігу, на підставі вивчення антиангінальної терапії та показників ендотеліальної дисфункції та фолатного обміну.

2. Чому відібрали мене для участі в цьому дослідженні та яку користь я можу отримати від участі в ньому?

Перенесення інфаркт міокарда, у віці до 50 років, чоловіча стать, відсутність супутньої патології

3. В яку групу дослідження я потраплю: дослідну чи контрольну?

Всі пацієнти, котрі мають перенесений інфаркт міокарда будуть отримувати лікування згідно діючих стандартів. Контрольна група – буде обстежено 35 осіб без ураження серцево-судинної системи.

4. Які медичні процедури або втручання плануються у ході дослідження? Забір аналізу крові, анкетування.

5. Чим є препарат (препарати), який я буду отримувати як суб'єкт дослідження?

6. Що я повинен буду робити у ході дослідження?

Вчасно з'явитись для анкетування та забору аналізу крові згідно графіку

7. Які є можливі незручності для мене, обумовлені моєю участю у дослідженні?

Можливі деякі незручності обумовлені забором аналізу крові (дискомфорт в місту пункції вени).

8. Які побічні ефекти медичних втручань можуть виникнути під час дослідження?

Медичні втручання не плануються.

9. Які є можливі ризики, небажані серйозні явища під час дослідження?

Всі ризики та небажані явища можуть бути тільки внаслідок захворювання (ІМ та/або АГ). Дослідження не має прогнозованих НЯ та серйозних явищ

10. Яким чином я маю відслідковувати розвиток серйозних небажаних негативних явищ у ході дослідження?

Про всі НЯ та явища пацієнт сповіщає досліднику особисто або по телефону.

11. У разі нанесення шкоди моєму здоров'ю під час дослідження чи буде мені надана відповідна медична допомога?

Відповідна медична допомога буде надана всім пацієнтам безкоштовно в повному обсязі.

12. Чи передбачається страхування мого здоров'я під час дослідження?

Не передбачається.

13. Якщо я не погоджусь брати участь у даному дослідженні, якими засобами профілактики, діагностики та лікування я зможу скористатися?

Відмова від участі в дослідженні не обмежить доступу пацієнта до засобів профілактики, діагностики та лікування

14. Хто є організатором та спонсором даного дослідження?

Організатор – ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС. Дослідження не має спонсора, виконується в рамках наукової програми «Розробка та удосконалення заходів профілактики ускладнень артеріальних гіпертензій та ішемічної хвороби серця із супутніми захворюваннями у державних службовців», Державний реєстраційний номер 0114U002119 (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС).

15. Хто буде знати про мою участь у дослідженні та мої медичні дані, які будуть зібрані під час дослідження?

Інформація, отримана від Вас, буде зібрана та проаналізована як фрагмент даного дослідження. Ця інформація може бути об'єднана з даними, отриманими від інших досліджуваних. Будь-яка інформація, що ідентифікує Вашу особу, буде включеною у Вашу медичну картку та у подальшому буде зберігатися у таємниці.

Ця інформація може бути переглянутою представником Замовника (спонсора) досліджень, комісією з питань етики ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС або МОЗ України з метою перевірки роботи Дослідного центру.

Інформація, яка не ідентифікує Вас особисто, може бути опублікованою у наукових виданнях або використаною у майбутніх біомедичних дослідженнях.

16. До кого я можу звертатися, якщо у мене виникнуть додаткові питання стосовно моєї участі у дослідженні?

Якщо Ви маєте запитання, що стосуються Ваших прав як суб'єкта дослідження, самого дослідження, пов'язаних з ним побічних ефектів чи шкоди, або якщо Вам буде необхідна термінова медична допомога під час Вашої участі в дослідженні, Вам належить звернутися до Дослідника (лікаря, що проводить дослідження), або особи, що уповноважена для контактів з Вами:

_____ (П.І.Б. та тел.)

З метою захисту Ваших прав це дослідження було розглянуто
Комісією ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС з питань етики, вул. Верхня, 5, Київ

Якщо у Вас є питання, що стосуються Ваших прав як суб'єкта дослідження,

Ви можете звернутися також до голови комісії з питань етики ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС Костюкевич О.М., тел.: 254-68-32

Формуляр інформованої згоди.

Пацієнт(ПІБ) _____
(законний представник)

Дата початку дослідження:

Діагноз основний:

Супутній _____

Тема дослідження:

Завдання дослідження: Клінічні особливості та удосконалення підходів до лікування хворих на інфаркт міокарда у молодому віці

1. Провести оцінку основних факторів ризику у чоловіків, які перенесли ІМ у молодому віці.

2. Вивчити клінічний перебіг та особливості ураження коронарних артерій у чоловіків молодого віку, які перенесли ІМ.

3. Дослідити агрегаційні властивості тромбоцитів, показники обміну NO, рівні гомоцистеїну та ендотеліну-1 у пацієнтів з ІМ молодого віку.

4. Визначити показники загального та вільного тестостерону, стан ерекційної функції у хворих на ІМ молодого віку.

5. Оцінити вплив окремих груп БАБ на показники фізичної витривалості у хворих після перенесеного ІМ у чоловіків молодого віку та розробити рекомендації по їх диференційованому застосуванню.

Пацієнт (його законний представник) отримав в доступній формі інформацію про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати дослідження, зрозумів надану інформацію та ознайомлений з:

- процедурами дослідження, включаючи інвазивні методи;
- об'єктивно очікуваною користю;
- незручностями та об'єктивно передбаченим ризиком для досліджуваного;
- іншими видами медикаментозного або немедикаментозного лікування, що можуть бути призначені досліджуваному, а також їх потенційною користю та ризиком;

- компенсацією та/або лікуванням, на які досліджуваний може розраховувати у випадку нанесення шкоди його здоров'ю в ході дослідження;

- передбачуваними можливостями подальшого застосування (включаючи комерційні) результатів досліджень, отриманих даних чи біологічних матеріалів;

- очікуваною тривалістю участі у дослідженні;

- добровільність участі у дослідженні.

Дослідник зобов'язаний :

- зберегти анонімність досліджуваного у таємниці, що може бути розкрита тільки в межах, встановлених відповідними законами та/або підзаконними актами;

- при публікації результатів дослідження зберігати анонімність пацієнтів; діяти згідно прав та гарантій, що передбачені для захисту пацієнта від ризиків;

- своєчасно ознайомити досліджуваного (або його законного представника) з новими відомостями, які можуть вплинути на бажання досліджуваного продовжити участь в дослідженні.

Я погоджуюсь взяти участь у проведенні зазначеного вище дослідження.

Підпис пацієнта (або його законного представника)

Підпис дослідника _____ Дата _____

Дослідник _____ Ініціали _____

Номер пацієнта _____

Додаток Ж

Акти впровадження

«Затверджую»

Начальник військово-медичного клінічного
центру Центрального регіону

Полковник м/с

С. ПАШКОВСЬКИЙ

2021р.

Акт про впровадження
інновації в клінічну практику

- Наукова пропозиція для впровадження:** «Визначення рівнів тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та корекції програми реабілітації»
- Розробник (установа, заклад, структурний підрозділ) та автори інновації:** Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами; Кравченко А.М., Макуха Ю.М., Андреев Є.В.
- Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали інформаційного листа) Кравченко А.М., Андреев Є.В., Макуха Ю.М. Рівні тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда, клінічне та прогностичне значення. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. – Київ. – 2020. – № 265. – 4 с.
- Місце (установа, заклад, структурний підрозділ) впровадження:** Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону; кардіологічна клініка.
- Термін впровадження:** з I.2021 р.
- Загальна кількість спостережень:** 21.
- Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, яка проводила впровадження
Визначення рівнів загального та вільного тестостерону у молодих чоловіків після перенесеного інфаркту міокарду рекомендовано враховувати з метою оцінки перебігу захворювання та наданні рекомендацій щодо інтенсивності навантажень під час реабілітації осіб, які перенесли інфаркт міокарда	80-85%	81%

- Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кардіологічної клініки п-к м/с

« 18 » 10 2021 р.

Н. ЛУШИНА



**Акт впровадження
інновації в практику роботи**

1. Назва пропозиції: «Визначення рівнів тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та корекції програми реабілітації»

2. Джерело інформації та вид інновації: ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ № № 101-2020. – 4 с.

3. Автори інновації: д.мед.н. Кравченко А.М., аспірант Макуха Ю.М., к.мед.н. Андреев Є.В.

4. Місце впровадження: КНП «Олександрівська клінічна лікарня м.Києва»
Назва структурного підрозділу: відділення реабілітації для хворих на інфаркт міокарда, КНП «Олександрівська клінічна лікарня м.Києва»

5. Термін впровадження: 2021 рік

6. Результати впровадження:

- за даними авторів (розробників)

120 пацієнтів обстежено

- за результатами впровадження
в структурному підрозділі

Загальна кількість спостережень:
120

З позитивним результатом 120
 З негативним результатом _____
 З невизначеним результатом _____

7. Ефективність впровадження Визначення рівнів загального та вільного тестостерону у молодих чоловіків після перенесеного інфаркту міокарду рекомендовано враховувати з метою оцінки перебігу захворювання та наданні рекомендацій щодо інтенсивності навантажень під час реабілітації осіб, які перенесли ІМ.

8. Зауваження, пропозиції _____ не має

Дата «25» серпня 2021р. Завідувач структурного підрозділу _____

Відповідальний за впровадження _____

Затверджую
 Заступник директора
 з наукової роботи
 ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС



Ю.Б.Яценко

15 листопада 2021 р.

М.П.

Акт впровадження інновації в навчальний процес

1. Назва пропозиції: **«Рівні тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда, клінічне та прогностичне значення».**
2. Джерело інформації та вид інновації: **ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я № 101 2020 р.**
3. Автори інновації: : д.мед.н. Кравченко А.М. аспірант Макуха Ю.М. к.мед.н. Андреев Є.В.
4. Установи-розробники: ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
5. Назва наукової установи, у якій впроваджено: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами
Назва структурних підрозділів: Навчальний центр «Інститут післядипломної освіти», науковий відділ внутрішньої медицини.
6. Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію: Цикл тематичного удосконалення лікарів «Актуальні питання діагностики і лікування внутрішніх хвороб з позицій доказової медицини», лекції на лікарських конференціях.
7. Контингент слухачів: 38 слухачів (лікарі-терапевти, ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС)
8. Зауваження, пропозиції: Зауважень немає.

Завідувач Центру підвищення
кваліфікації лікарів

Дата: «14»/2021 р.

к.м.н. Ласиця Т.С.

«Затверджую»
 заступник головного лікаря
В.М. Безпрозванна
 « 18 » березня 2021р.

Акт впровадження інновації в практику роботи

1. Назва пропозиції: *«Визначення рівнів тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та корекції програми реабілітації»*

2. Джерело інформації та вид інновації: *ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ № № 101-2020. – 4 с.*

3. Автори інновації: *д.мед.н. Кравченко А.М. аспірант Макуха Ю.М. к.мед.н. Андреев Є.В.*

4. Місце впровадження: ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

Назва структурного підрозділу: терапевтичний стаціонар з інфарктними ліжками, науковий відділ внутрішньої медицини.

5. Термін впровадження: 2021 рік

6. Результати впровадження:

- за даними авторів (розробників)

112 пацієнтів обстежено

- за результатами впровадження
в структурному підрозділі

Загальна кількість спостережень:

112

З позитивним результатом 112

З негативним результатом _____

З невизначеним результатом _____

7. Ефективність впровадження Визначення рівнів загального та вільного тестостерону у молодих чоловіків після перенесеного інфаркту міокарду рекомендовано враховувати з метою оцінки перебігу захворювання та надання рекомендацій щодо інтенсивності навантажень під час реабілітації осіб, які перенесли ІМ.

8. Зауваження, пропозиції _____ не має

Дата « 15 » березня 2021р. Завідувач структурного підрозділу _____

Відповідальний за впровадження _____

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
Університетської клініки
Національного медичного
університету імені О.О.
Богомольця



С.П. Красюк
2021р.

**Акт про впровадження
інновації в клінічну практику**

- 1. Наукова пропозиція для впровадження:** «Визначення рівнів тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та корекції програми реабілітації»
- 2. Розробник (установа, заклад, структурний підрозділ) та автори інновації:** Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами; Кравченко А.М., аспірант Макуха Ю.М., доцент кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування НМУ імені О.О. Богомольця к.мед.н. Андреев Є.В.
- 3. Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали інформаційного листа) Кравченко А.М., Андреев Є.В., Макуха Ю.М. Рівні тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда, клінічне та прогностичне значення. Інформаційний лист № № 101- 2020. – 4 с.

Місце (установа, заклад, структурний підрозділ) впровадження: Університетська клініка Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; терапевтичне відділення.

4. Термін упровадження: з 05.2021 р.

5. Загальна кількість спостережень: 40.

6. Ефективність впровадження (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, яка проводила впровадження
Визначення рівнів загального та вільного тестостерону у молодих чоловіків після перенесеного інфаркту міокарду рекомендовано враховувати з метою оцінки перебігу захворювання та наданні рекомендацій щодо інтенсивності навантажень під час реабілітації осіб, які перенесли ІМ.	80-85%	85%

7. Зауваження, пропозиції: зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка терапевтичного відділення

« 11 » 10 2021 р.

Н.В.Горач

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора Комунального
некомерційного підприємства
Міська поліклініка №1»
Чернівецької міської ради



М.Л. Мельничук
» *Чернівці* 2021 р.

Акт про впровадження інновації в клінічну практику

- 1. Наукова пропозиція для впровадження:** «Визначення рівнів тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда, з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та корекції програми реабілітації»
- 2. Розробник (установа, заклад, структурний підрозділ) та автори інновації:** Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами; Кравченко А.М., Макуха Ю.М., Андреев Є.В.
- 3. Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали інформаційного листа) Кравченко А.М., Андреев Є.В., Макуха Ю.М. Рівні тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда, клінічне та прогностичне значення. Інформаційний лист № 101- 2020. – 4 с.
- 4. Місце (установа, заклад, структурний підрозділ) впровадження:** КНП «Міська поліклініка №1» Чернівецької міської ради; загальнопрофільне консультативно-діагностичне відділення.
- 5. Термін упровадження:** з I.2021 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 17.
- 7. Ефективність впровадження** (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, яка проводила впровадження
Визначення рівнів загального та вільного тестостерону у молодих чоловіків після перенесеного інфаркту міокарду рекомендовано враховувати з метою оцінки перебігу захворювання та наданні рекомендацій щодо інтенсивності навантажень під час реабілітації осіб, які перенесли інфаркт міокарда	80-85%	82%

- 8. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка загальнопрофільного
консультативно-діагностичного відділення

« 10 » *травня* 2021 р.

Т.М. Проценко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник головного лікаря з
медичної частини ОКНП
«Чернівецька лікарня швидкої
медичної допомоги», к.мед.н.

 І.І. Глашук
« 14 » грудня 2021 р.

М.П.

**Акт про впровадження
інновації в клінічну практику**

- 1. Наукова пропозиція для впровадження:** «Визначення рівнів тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда, з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та корекції програми реабілітації».
- 2. Розробник (установа, заклад, структурний підрозділ) та автори інновації:** Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами; Кравченко А.М., Макуха Ю.М., Андреев Є.В.
- 3. Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали інформаційного листа) Кравченко А.М., Андреев Є.В., Макуха Ю.М. Рівні тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда, клінічне та прогностичне значення. Інформаційний лист № 101- 2020. – 4 с.
- 4. Місце (установа, заклад, структурний підрозділ) впровадження:** ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»; терапевтичне відділення №1.
- 5. Термін упровадження:** з I.2021 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 27.
- 7. Ефективність впровадження (відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження):**

Показники	За даними	
	Розробника	Установи, яка проводила впровадження
Визначення рівнів загального та вільного тестостерону у молодих чоловіків після перенесеного інфаркту міокарду рекомендовано враховувати з метою оцінки перебігу захворювання та наданні рекомендацій щодо інтенсивності навантажень під час реабілітації осіб, які перенесли інфаркт міокарда	80-85%	82%

- 8. Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка терапевтичного відділення №1

« 14 » грудня 2021 р.



Т.В. Холоденко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Вінницького
національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова,
академік НАМН України,
д.мед.н., професор



В.М. Мороз
сервія 2021 р.

Акт про впровадження інновації в навчальний процес

1. **Назва пропозиції:** «Визначення рівнів тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда, з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та корекції програми реабілітації».
2. **Джерело інформації та вид інновації:** (матеріали інформаційного листа) Кравченко А.М., Андреев Є.В., Макуха Ю.М. Рівні тестостерону у молодих чоловіків, що перенесли гострий інфаркт міокарда, клінічне та прогностичне значення. Інформаційний лист № 101- 2020. – 4 с.
3. **Автори інновації:** Кравченко А.М., Андреев Є.В., Макуха Ю.М.
4. **Установи-розробники:** Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.
5. **Назва начального закладу, в якому впроваджено:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
Назва структурного підрозділу: кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2.
6. **Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** заняття з внутрішньої медицини зі студентами 5 і 6 курсів, лікарями-інтернами (згідно з навчальною програмою).
7. **Контингент студентів (слухачів):** студенти 5 і 6 курсів медичного факультету №2; лікарі-інтерни.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
медичного факультету №2
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор

« 7 » сервія _____ 2021 р.

В.М. Жебель