

DOI: 10.21802/artm.2021.4.20.13

УДК 615.27+616-08+616.12-005.4+616.12-008.331.1

## ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛЬДОНІУ ТА ФОЛІЄВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ СТАНУ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Д.А. Волинський

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства, м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0003-4849-8197, e-mail: denys\_volynskyi@ukr.net*

**Резюме.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) – провідна причина високої смертності, втрати працездатності та зниження якості життя пацієнтів. В основі ІХС – ішемія та активізація оксидативного стресу. При супутній АГ стан пацієнтів і прогноз для перебігу їх захворювання суттєво погіршується. Оцінку прогнозу перебігу ІХС, виникнення нових госпіталізацій чи смертей від серцево-судинних патологій можна додатково здійснювати, контролюючи показники ST2 та малонового діальдегіду (МА). Традиційне лікування ІХС не завжди гарантує досягнення бажаних клінічних результатів. Саме тому доцільним можна вважати використання у комплексному лікуванні пацієнтів з ІХС та супутньою АГ цитопротекторів та препаратів, які мають антиоксидантні властивості, якими є мельдоній та фолієва кислота.

**Мета дослідження.** Виявити антиішемічну активність у мельдонію та фолієвої кислоти та оцінити вплив вказаних препаратів на рівні ST2, МА в крові у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією.

**Матеріали і методи.** Обстежували пацієнтів із ІХС та супутньою АГ. Визначали кількість ангінозних нападів та доз нітрогліцерину протягом доби, оцінювали результати тесту з 6-ти хвилинною ходьбою та концентрацію в плазмі крові ST2 і МА до і після 6 місяців лікування мельдонієм і фолієвою кислотою.

**Результати.** Виявили антиішемічну активність у мельдонію та його комбінації з фолієвою кислотою. Комбінація вказаних препаратів в якості доповнення до базової терапії достовірно знижувала концентрацію ST2. Обидва препарати поодиночі чи в комбінації знижували концентрацію МА в крові пацієнтів.

**Висновки.** Ми вважаємо доцільним використання фолієвої кислоти та мельдонію в складі комплексного лікування хворих на ІХС із супутньою АГ.

**Ключові слова:** мельдоній, фолієва кислота, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, оксидативний стрес.

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією з провідних причин високої смертності, втрати працездатності та зниження якості життя серед населення Європи та України зокрема [1, 2]. Ключовою патогенетичною ланкою ІХС є ішемія, а також активізація оксидативного стресу з утворенням великої кількості вільних радикалів в ішемізованій тканині, які руйнують клітинні структури. Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) і дисфункція антиоксидантної системи відіграють важливу роль у розвитку і прогресуванні атеросклерозу вінцевих артерій. За наявності супутньої артеріальної гіпертензії (АГ) відбувається додаткове погіршення стану внаслідок ендотеліальної дисфункції, що несприятливо впливає на перебіг ІХС та ускладнює її лікування [3].

Для прогнозу перебігу ІХС, зокрема оцінки ризику повторних госпіталізацій і смерті від серцево-судинних подій, дослідники рекомендують застосовувати пептид suppression of tumorigenicity 2 (ST2), який належить до сімейства рецепторів до інтерлейкіну (ІЛ)-1 та позиціонується як новий маркер кардіального стресу, фіброзу та ремоделювання міокарда [4]. Активність оксидативного стресу як одного з ключових факторів погіршення функції мікросудинного русла можна оцінювати за рівнем малонового діальдегіду (МА) у плазмі крові, який є кінцевим продуктом ПОЛ [5].

Сучасне лікування ІХС ґрунтується на застосуванні антитромбоцитних лікарських засобів, статинів, бета-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, нітратів, антагоністів кальцію [6]. Однак, їх застосування не завжди забезпечує достатній ефект у реальній клінічній практиці.

Тому ми вважаємо доцільним використання у комплексному лікуванні пацієнтів з ІХС та супутньою АГ цитопротекторів та препаратів, які мають антиоксидантні властивості, а також можуть позитивно впливати на вивільнення NO. Такими є мельдоній та фолієва кислота. Мельдоній інгібує окиснення вільних жирних кислот (ВЖК) [7, 8], зменшує інтенсивність ПОЛ і підвищує активність ендогенних антиоксидантів. Таким чином відбувається нівелювання негативних наслідків оксидативного стресу.

Подібні властивості демонструє і фолієва кислота. У ряді досліджень було продемонстрований її позитивний вплив на ендотеліальну дисфункцію шляхом зниження рівня гомоцистеїну в плазмі [9, 10]. За рахунок такого зниження збільшувалась природня секреція NO із наступною вазодилатацією. Окрім того, тривале лікування препаратами фолієвої кислоти підвищує базальний та аденозиніндукований максимальний коронарний кровотік, що може відобразитись

покращенням мікросудинної функції у пацієнтів із стабільною ІХС, покращенням їх клінічного стану [11].

**Обґрунтування дослідження.** Ідея застосування препаратів із антиоксидантною активністю для лікування хворих на ІХС активно обговорюється вітчизняними та закордонними науковцями.

Так, оцінка стану антиоксидантної системи і зміни концентрації малонового діальдегіду у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу вивчається Серіком С.А. (2016); особливості оксидативного стресу та вплив реактивних форм кисню при ендотеліальній дисфункції, пов'язаній із серцево-судинними досліджуються Incalza M. A. та D'Orta R. (2018); клініко-економічні аспекти застосування мельдонію у складі програм фізичної реабілітації у хворих на ішемічну хворобу серця після черезшкірних коронарних втручань вивчає Лямина Н.П. (2016); вплив тривалого прийому фолієвої кислоти та вітаміну В-12 у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та супутньою гіперурикемією досліджує Jutta Dierkes (2018); вплив фолієвої кислоти на маркери окисного стресу оцінили Asbaghi O., Ghanavati M., Ashtary-Larky D. (2021); антиішемічну та антиоксидантну активність мельдонію у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією досліджував Міхін В.П. (2016).

В даний час лікування ІХС препаратами гемодинамічної та нейрогормональної дії, які оптимізують співвідношення між потребами серцевого м'яза в кисні і його доставкою, не завжди забезпечує достатній ефект в реальній клінічній практиці. Це може бути пов'язано з тим, що можливості терапії за цими напрямками обмежені умовами функціонування міокарда при ішемії, наявністю інших адаптаційно-деадаптаційних процесів, що суттєво впливають на кардіоміоцити і міокард в цілому, а також коморбідних клінічних ситуацій (метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальна гіпертензія і т. д.) [3].

Ключовою патогенетичною ланкою розвитку ІХС є ішемія, а також активація вільнорадикальних процесів в ішемізованій тканині, які руйнують клітинні структури. При супутній АГ погіршення стану тканин відбувається за рахунок ендотеліальної дисфункції на фоні підвищеного АТ. Даний факт дає підстави стверджувати, що застосування цитопротекторів, які володіють антиоксидантними властивостями, а також можуть позитивно впливати на виділення NO, є доцільним [7].

Медикаментозні середники, що володіють таким ефектом, повинні впливати на клітинний метаболізм, іонний гомеостаз, структуру і функцію мембран. До цитопротекторів можна віднести велике число лікарських препаратів і, перш за все, засоби, що впливають на енергетичні процеси в клітині (триметазидин, мельдоній, АТФ), антиоксиданти і антигіпоксанти (токоферол, вітамін С), електроноакцептори (цитохром С, рибофлавін), замінники холіну, стимулятори нейропептидної активності та ін. Однак цілеспрямованим метаболічним ефектом володіють лише деякі з медикаментів для цитопротекторної терапії – препарати, що блокують окислення вільних жирних кислот (ВЖК), так звані р-FOX- (partial fatty and oxidation inhibitors) інгібітори. Серед представників цього класу

лікарських засобів виділяють препарати першого (карнітин, триметазидин, ранолазин) і другого покоління (мельдоній). Всі парціальні інгібітори окислення ВЖК частково обмежують швидкість їх окислення, але роблять це по-різному: перше покоління р-FOX інгібіторів (триметазидин) гальмує швидкість окислення жирних кислот всередині мітохондрій, а друге (мельдоній) – обмежує транспорт ВЖК через мембрани кардіоміоцитів.

Властивості мельдонія засновані на зменшенні інтенсивності перекисного окислення ліпідів і підвищенні активності ендогенних антиоксидантів, нівелюванні при цьому наслідків окисного стресу. Доведено, що мельдоній та фолієва кислота здатний сприятливо впливати на дисфункцію ендотелію і, відповідно, нормалізувати судинний тонус. Крім того, він проявляє і інші судинні ефекти: зменшує периферичний опір судин, усуває вазоспазм, викликаний адреналіном і ангіотензином. Препарат має цілу низку плейотропних ефектів: підвищує чутливість до інсуліну, змінює метаболізм глюкози і ліпідів. Даний факт робить мельдоній перспективним для лікування пацієнтів з ІХС, яка супроводжується АГ II-III ступенів та іншими коморбідними станами.

Вказане свідчить про актуальність та перспективність дослідження застосування мельдонію та фолієвої кислоти в комплексному лікуванні хворих із ІХС та супутньою АГ.

**Мета дослідження.** Виявити антиішемічну активність у мельдонія та фолієвої кислоти та оцінити вплив вказаних препаратів на рівні ST2, MA в крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією.

**Матеріали й методи.** Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, у дослідження включено 80 пацієнтів (жінок – 4, чоловіків – 76, у віці  $57,7 \pm 9,8$  років) із діагнозами «ІХС: стабільна стенокардія навантаження, II-III функціональний клас (ФК), хронічна серцева недостатність (ХСН) I-IIa, ФК II-III», із супутніми «АГ: II-III стадії, II-III ступенів, ризик 4 (дуже високий), ХСН I-IIa, ФК II-III». Усі вони були обстежені на базі відділу інфаркту міокарда № 2 Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру з 2018 до 2020 року.

Критерії включення: вік 40-75 років; наявність стабільної ІХС, діагноз якої підтверджено згідно з Наказом МОЗ України №152 від 02.03.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця», з перенесенням протягом року до включення в дослідження, але не раніше, ніж за шість місяців до його початку, інфарктом міокарда (ІМ), під час лікування якого проводили реваскуляризацію міокарда з використанням перкутанних коронарних втручань – балонної ангіопластики та стентування інфаркт-залежних вінцевих артерій.

Критерії виключення: гемодинамічно значимі порушення ритму й провідності; гострий коронарний синдром в анамнезі раніше, ніж за 6 місяців до початку дослідження; цукровий діабет або порушена

толерантність до глюкози; хронічна ниркова, печінкова і дихальна недостатність, онкологічна патологія в анамнезі.

Хворі були розділені на 4 групи по 20 пацієнтів відповідно:

1) хворі, яким у доповнення до базової терапії (БТ) була призначена фолієва кислота (ФК) у дозі 0,8 мг/д протягом шести місяців; 2) хворі, яким у доповнення до базового лікування був призначений мельдоній (М) у дозі 750,0 мг/д протягом шести місяців; 3) хворі, яким у доповнення до базового лікування була призначена фолієва кислота у дозі 0,8 мг/д та мельдоній у дозі 750,0 мг/д протягом шести місяців; 4) хворі, котрим призначали лише базове антиангінальне, дезагрегантне, гіполіпідемічне лікування.

У ході дослідження ми оцінювали потребу в сублінгвальному прийомі нітрогліцерину і частоту ангінозних нападів на добу. Для вивчення толерантності до мінімального фізичного навантаження і його впливу на стан серцево-судинної системи проводився тест шестихвилинної ходьби (ТШХ), який проводили в першу половину дня в умовах коридору стаціонарного відділення, довжина якого 35 метрів. Перед тестом досліджуваних просили посидіти в стані спокою протягом 10 хвилин. Тест проходив в індивідуальному максимально швидкому темпі (уникаючи появи болювих відчуттів, задишки, м'язової втоми або тяжкості в ногах, запаморочення, слабкості), що забезпечує проходження пацієнтом максимальної дистанції протягом 6 хвилин. Пройдену дистанцію (6MWD) вимірювали в метрах.

Лабораторне дослідження рівнів ST2 у плазмі крові проводили шляхом кількісного імуноферментного аналізу. Для визначення ST2 використовували тестові набори Presage® ST2 Assay EIA Test Kit REF # BC-1065E, виробник – CRITICAL DIAGNOSTICS 3030 Bunker Hill St. Suite 117A San Diego для визначення концентрації ST2 в сироватці крові відповідно до вкладених інструкцій [1].

Визначення рівнів МА виконували з використанням набору готових реагентів Total antioxidant status (TAS) (Randox, Великобританія). В основі цього методу лежать реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою вторинних продуктів ПОЛ, у результаті яких утворюється речовина з максимумом поглинання оптичного випромінювання при 532 нм.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з допомогою комп'ютерної програми STATISTICA-10 та пакета статистичних функцій програми «Microsoft-Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Отримані в дослідженні кількісні дані спочатку перевірили на тип їх розподілу за методом

Колмогорова-Смирнова і Лільєфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) та W тестом Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's W test). Оскільки усі вони не відповідали закону нормального розподілу, то для представлення мір центральної тенденції (Measures of Central Tendency) обрали медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (LQ-UQ). Відповідно, для перевірки нульової гіпотези застосовували непараметричний тест U критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), величини  $p < 0,05$  оцінювали вірогідними.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У хворих на ІХС із супутньою АГ (табл. 1), кількість ангінозних нападів на добу через 6 місяців достовірно знижувалась при додаванні до базової терапії мельдонію – з 2,80 до 1,72 та при додаванні фолієвої кислоти і мельдонію – з 2,90 до 1,56. У групах хворих, де використовувалась виключно базова терапія або БТ з додаванням фолієвої кислоти, таких виражених змін не відбулось.

Таку ж саму тенденцію ми спостерігали при аналізі кількості доз нітрогліцерину, яку використовували пацієнти протягом доби. Так, пацієнти, яким в комплексі з базовою терапією призначено мельдоній, даний показник знизився з 2,28 до 1,38, а у групі базової терапії з комбінацією фолієвої кислоти і мельдонію – з 2,19 до 1,45 відповідно.

Наявність у мельдонію антиішемічної активності відома [12]. У ході дослідження ми сподівались, що фолієва кислота зможе підвищити даний ефект завдяки можливості стимулювати синтез NO ендотелієм [13]. Однак, дані нашого дослідження не продемонстрували суттєвої відмінності між показниками кількості ангінозних приступів та доз нітрогліцерину протягом доби у групах, де використовувався тільки мельдоній і мельдоній разом з фолієвою кислотою. Так, кількість нападів стенокардії в обох групах достовірно знижувалась на 38,6 % і 20,6 % відповідно. Кількість доз нітрогліцерину також достовірно знижувалась на 39,5 % 33,8 % відповідно.

При аналізі результатів тесту із 6-ти хвилинною ходьбою (табл. 2) ми не встановили явних переваг додаткового застосування мельдонію, фолієвої кислоти чи їх комбінації у групі пацієнтів з ІХС та супутньою АГ. У всіх підгрупах пройдена пацієнтами дистанція після проведеного лікування достовірно збільшувалась.

При оцінці показника ST2 (табл. 3) ми виявили достовірне його зниження тільки у підгрупі з додатковим застосуванням одночасно фолієвої кислоти та мельдонію – з 37,77 нг/мл до 27,60 нг/мл.

Таблиця 1

**Вплив мельдонію та фолієвої кислоти при їх додаванні до базової терапії на частоту ангінозних нападів і добову потребу в нітрогліцерині у хворих на ІХС із супутньою АГ**

Показник	Підгрупи	До лікування Ме (LQ-UQ)	Після шести міс. лікування Ме (LQ-UQ)
Нападів/доба	БТ+ФК, n=20	3,20 (2,40-3,60)	2,25 (1,80-2,80) p>0,05, Δ-29,7 %
	БТ+М, n=20	2,80 (2,20-3,40)	1,72 (1,40-2,40) p<0,05, Δ-38,6 %
	БТ+ФК+М n=20	2,90 (2,30-3,60)	1,56 (1,30-2,60) p<0,05, Δ-46,2 %
	БТ n=20	2,90 (2,55-3,70)	2,30 (1,75-2,40) p>0,05, Δ-20,6 %
Нітрогліце- рин/доба	БТ+ФК, n=20	2,13 (1,70-2,60)	1,92 (1,56-2,20) Δ-9,9%, p>0,05
	БТ+М, n=20	2,28 (1,80-2,45)	1,38 (1,10-1,60) p<0,05, Δ-39,5 %
	БТ+ФК+М n=20	2,19 (1,75-2,40)	1,45 (1,10-1,85) p<0,05, Δ-33,8 %
	БТ n=20	2,21 (1,90-2,80)	1,80 (1,40-2,10) p>0,05, Δ-18,6 %

**Примітки:** p - достовірність відмінностей з показниками до лікування; Δ - приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Таблиця 2

**Результати тесту із 6-ти хвилинною ходьбою у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією на фоні базової терапії з додаванням мельдонію та фолієвої кислоти**

Показник	Підгрупи	До лікування Ме (LQ-UQ)	Після шести міс. лікування Ме (LQ-UQ)
Дистанція при 6-ти хвилинній ходьбі, м	БТ+ФК, n=20	342,8 (285,50-384,00)	482,3 (424,00-511,50) p<0,05, Δ 40,7 %
	БТ+М, n=20	363,4 (293,50-392,10)	507,5 (478,00-521,40) p<0,05, Δ 39,6 %
	БТ+ФК+М n=20	351,5 (278,30-395,00)	509,2 (485,20-534,00) p<0,05, Δ 44,8 %
	БТ n=20	358,0 (281,40-382,30)	475,9 (415,50-514,00) p<0,05, Δ 32,9 %

**Примітки:** p - достовірність відмінностей з показниками до лікування; Δ - приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Таблиця 3

**Динаміка показника ST2 у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією на фоні базової терапії з додаванням мельдонію та фолієвої кислоти**

Показник	Підгрупи	До лікування Ме (LQ-UQ)	Після шести міс. лікування Ме (LQ-UQ)
ST2, нг/мл	БТ+ФК, n=20	34,88 (25,30-42,96)	30,69 (22,30-37,80) p>0,05, Δ-12,0 %
	БТ+М, n=20	39,00 (27,20-48,60)	33,54 (23,40-41,77) p>0,05, Δ-14,0 %
	БТ+ФК+М n=20	37,77 (28,30-46,30)	27,60 (20,60-33,80) p<0,05, Δ-26,9 %
	БТ n=20	40,75 (34,34-50,55)	37,49 (31,60-46,50) p>0,05, Δ-8,0 %

**Примітки:** p - достовірність відмінностей з показниками до лікування; Δ - приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Описані дані дають нам підстави стверджувати про перспективність застосування комбінації фолієвої кислоти та мельдонію в якості препаратів для покращення прогнозу розвитку серцево-судинних

подій і повторних госпіталізацій у пацієнтів з ІХС та супутньою АГ. Підвищена концентрація ST2 вказує на високий ризик розвитку серцевої недостатності, яка пов'язана з перерозтягненням кардіоміоцитів і

прогресуванням ремоделювання міокарда [14]. Зниження даного показника в процесі лікування сприяє покращенню прогнозу для пацієнтів.

При оцінці змін показника МА (табл. 4) у пацієнтів з ІХС та супутньою АГ після 6 місяців лікування ми виявили достовірне його зниження у всіх підгрупах за виключенням пацієнтів, які отримували лише базову терапію. Так, при додатковому

застосуванні фолієвої кислоти показник зменшився з 6,19 до 5,24 мкмоль/л. При додаванні мельдонію до базової терапії – з 6,22 мкмоль/л до 4,41 мкмоль/л, а при спільному додатковому застосуванні обох препаратів – з 5,95 мкмоль/л до 3,27 мкмоль/л. Одночасне застосування мельдонію і фолієвої кислоти дозволило знизити рівень МА майже вдвічі – на 45 % від вихідного значення.

Таблиця 4

**Динаміка показника МА у хворих на ішемічну хворобу серця із супутньою артеріальною гіпертензією на фоні базової терапії з додаванням мельдонію та фолієвої кислоти**

Показник	Підгрупи	До лікування Me (LQ-UQ)	Після шести міс. лікування Me (LQ-UQ)
МА, мкмоль/л	БТ+ФК, n=20	6,19 (4,63-7,53)	5,24 (4,20-6,30) p<0,05, Δ-15,3 %
	БТ+М, n=20	6,22 (5,08-7,27)	4,41 (3,64-5,15) p<0,05, Δ-29,1 %
	БТ+ФК+М n=20	5,95 (4,92-6,80)	3,27 (2,75-3,84) p<0,05, Δ-45,0 %
	БТ n=20	6,14 (5,00-7,60)	5,55 (4,43-7,00) p>0,05, Δ-9,6 %

**Примітки:** p - достовірність відмінностей з показниками до лікування;

Δ - приріст, або зменшення (-) показника в процесі лікування у відсотках до величин до початку лікування.

Описані результати обумовлені вираженими антиоксидантними властивостями як фолієвої кислоти, так і мельдонію [15]. Ми вважаємо, що комбінація цих двох засобів може суттєво покращити стан пацієнтів з ІХС та супутньою АГ за рахунок зменшення інтенсивності ендотеліальної дисфункції, яка є одним з ключових аспектів розвитку вказаних захворювань.

**Висновки.** Наше дослідження показало наявність у мельдонію антиішемічної активності як при самостійному додаванні до базової терапії пацієнтів із ІХС та супутньою АГ, так і при спільному застосуванні з фолієвою кислотою. У групах пацієнтів, де застосувались вказані засоби та їх комбінації, достовірно знижувалась частота ангінозних приступів та кількість використаних доз нітроглицерину протягом доби.

Спільне застосування фолієвої кислоти і мельдонію при їх додаванні до базової терапії через 6 місяців достовірно знижувала концентрацію ST2 в крові. Вказана комбінація є перспективною для зниження ризиків розвитку наступних серцево-судинних подій і госпіталізацій за рахунок сповільнення розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з ІХС та супутньою АГ.

Фолієва кислота та мельдоній продемонстрували виражені антиоксидантні властивості. При окремому додаванні цих засобів до базової терапії або їх спільному застосуванні достовірно знижувалась концентрація МА – маркера оксидативного стресу.

Отже, ми вважаємо доцільним використання фолієвої кислоти та мельдонію в складі комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією навантаження та супутньою артеріальною гіпертензією.

#### References:

- Hanziuk VA. Dynamika zakhvoriuvanosti ta poshyrenosti khvorob systemy krovoobihu sered naseleння Ukrainy na suchasnomu etapi: Natsionalnyi
- townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016, European Heart Journal. 2016; 37(42):3232-3245. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334.
- Aronow W, Frishman W. Contemporary Drug Treatment of Hypertension: Focus on Recent Guidelines. Drugs. 2018; 78(5):567-576. DOI: 10.1007/s40265-018-0887-5.
- Petiunina OV, Kopytsia MP, Vyshnevska IR. Biomarker ST2 pry sertsevo-sudynni patolohii. Ukr. med. Chasopys. 2018; 2(124):1-3. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.124.125212
- Serik SA, Serdobinska-Kanivets EM, Chenchyk TO. Stan antyoksydantnoi systemy i riven malonovoho dialdehidu u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia ta tsukrovoyi diabet 2 typu. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukraïnskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2016; 1(53):150-154.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. EurHeart J. 2020; 41(3):407-77. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
- Incalza MA, D’Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. Vasc. Pharm. 2018; 100:1-19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
- Lyamina NP, Razborov IB, Karpov ES. Clinical and Economic Aspects of Meldonium as Part of Physical Rehabilitation Programs in Patients With Coronary

- Heart Disease After Percutaneous Coronary Interventions. *Kardiologiya*. 2016; 56(8):13-18. DOI: 10.18565/cardio.2016.8.13-18.
9. Jutta Dierkes, Reinhard Seifert, Jesse F Gregory, Ottar Nygård. Long-term supplementation with folic acid and vitamin B-12 has no effect on circulating uric acid concentrations in Norwegian patients with coronary artery disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018; Jan, 107(1):130-132. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx017>.
10. Singh Y, Samuel VP, Dahiya S, Gupta G, Gillhotra R, Mishra A, Singh M, Sree Harsha N, Gubbayappa S, Tambuwala M, Chellappan D K and Dua K. Combinational effect of angiotensin receptor blocker and folic acid therapy on uric acid and creatinine level in hyperhomocysteinemia-associated hypertension. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2019; 66:715-719. DOI: <https://doi.org/10.1002/bab.1799>.
11. Asbaghi O, Ghanavati M, Ashtary-Larky D, Bagheri R, Rezaei Kelishadi M, Nazarian B, Nordvall M, Wong A, Duthel F, Suzuki K, Alavi Naeini A. Effects of Folic Acid Supplementation on Oxidative Stress Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Antioxidants*. 2021; 10(6):871. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10060871>.
12. Mikhin VP, Tyurikov PYu. Protivoishemicheskaya i antioksidantnaya aktivnost meldoniya u bolnykh IBS co stabilnoy stenokardiyey. *Meditinskiy Sovet*. 2016; (13):56-60. (Russian). DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-56-60>.
13. Wiltshire E, Sophie Peña A, MacKenzie K, Shaw G, Couper J. High dose folic acid is a potential treatment for pulmonary hypertension, including when associated with COVID-19 pneumonia. *Medical Hypotheses*. 2020; 143:110142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110142>.
14. Khamitova AF, Dozhdev SS, Zagidullin SZ, Ionin VA, Gareeva DF, Zagidullin NS. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018; 24(1):101-107. (Russian). DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107>.
15. Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*. 2019; 11(9):2090. DOI: 10.3390/nu11092090.

УДК 615.27+616-08+616.12-005.4+616.12-008.331.1  
**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Д.А. Волынский

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2 и медсестринства, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0003-4849-8197, e-mail: denys\_volynskyi@ukr.net*

**Резюме.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина высокой смертности, потери трудоспособности и снижения качества жизни пациентов. В основе ИБС – ишемия и активизация оксидативного стресса. При сопутствующей АГ состояние пациентов и прогноз для протекания их заболевания существенно ухудшается. Оценка прогноза хода ИБС, возникновения новых госпитализаций или смертей от сердечно-сосудистых патологий можно дополнительно осуществлять, контролируя показатели ST2 и малонового диальдегида (МА). Традиционное лечение ИБС не всегда гарантирует достижение желаемых клинических результатов. Именно поэтому целесообразным можно считать использование в комплексном лечении пациентов с ИБС и сопутствующей АГ цитопротекторов и препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, как мeldonий и фолиевая кислота.

**Цель.** Выявить антиишемическую активность у мeldonия и фолиевой кислоты и оценить влияние указанных препаратов на уровни ST2, МА в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** Исследовали пациентов с ИБС и сопутствующей АГ. Определяли количество ангинозных приступов и доз нитроглицерина в течение суток, оценивали результаты теста с 6-минутной ходьбой и концентрацию в плазме крови ST2 и МА до и после 6 месяцев лечения мeldonием и фолиевой кислотой.

**Результаты.** Выявили антиишемическую активность у мeldonия и его комбинации с фолиевой кислотой. Комбинация указанных препаратов в качестве дополнения к базовой терапии достоверно снижала концентрацию ST2. Оба препарата в одиночку или в комбинации снижали концентрацию МА в крови пациентов.

**Выводы.** Мы считаем целесообразным использование фолиевой кислоты и мeldonия в составе комплексного лечения больных ИБС с сопутствующей АГ.

**Ключевые слова:** мeldonий, фолиевая кислота, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, окислительный стресс.

UDC 615.27+616-08+616.12-005.4+616.12-008.331.1  
**PROSPECTS OF MELDONIUM AND FOLIC ACID  
USING TO IMPROVE THE CONDITION OF  
PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE  
AND CONCOMITANT HYPERTENSION**

D.A. Volynskyi

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Internal Medicine №2 and Nursing,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0003-4849-8197,  
e-mail: denys\_volynskyi@ukr.net*

**Abstract.** Coronary heart disease (CHD) is a leading cause of high mortality, disability and reduced quality of life for patients. At the heart of coronary heart disease - ischemia and activation of oxidative stress. With concomitant hypertension, the condition of patients and the prognosis for the course of their disease deteriorates significantly. The prognosis of coronary heart disease, the occurrence of new hospitalizations or deaths from cardiovascular disease can be further assessed by monitoring ST2 and malonic dialdehyde (MDA). Traditional treatment of coronary heart disease does not always guarantee the achievement of the desired clinical results. That is why it is advisable to use in the complex treatment of patients with coronary heart disease and concomitant hypertension cytoprotectors and drugs that have antioxidant properties, such as meldonium and folic acid.

**The aim of the research.** Detect anti-ischemic activity in meldonium and folic acid and evaluate the effect of these drugs on the level of ST2, MDA in the blood in patients with coronary heart disease and concomitant hypertension.

**Materials and methods.** The research included 80 patients (women - 4, men - 76, aged  $57,7 \pm 9,8$  years) with diagnoses of coronary heart disease: stable angina, functional class II-III (FC), chronic heart failure (CHF) I-IIa, FC II-III ", with concomitant arterial hypertension II-III stages, 2-3 degrees, risk 4 (very high), CHF I-IIa, FC II-III". Patients were divided into 4 groups of 20 patients, respectively: 1) patients who, in addition to basic therapy,

were prescribed folic acid at a dose of 0.8 mg / d for six months; 2) patients who, in addition to basic treatment, were prescribed meldonium at a dose of 750.0 mg / d for six months; 3) patients who, in addition to basic treatment, were prescribed folic acid at a dose of 0.8 mg / d and meldonium at a dose of 750.0 mg / d for six months; 4) patients who were prescribed only basic antianginal, disaggregating, hypolipidemic treatment. The number of anginal attacks and doses of nitroglycerin during the day were determined, the results of the test with a 6-minute walk and the plasma concentration of ST2 and MDA before and after 6 months of treatment with meldonium and folic acid were evaluated.

**Results.** Found anti-ischemic activity in meldonium and its combination with folic acid. The combination of these drugs as an adjunct to basic therapy significantly reduced the concentration of ST2. Both drugs alone or in combination reduced the concentration of MDA in the blood of patients.

**Conclusions.** Our research showed the presence of anti-ischemic activity in meldonium, both when added to the basic therapy of patients with coronary heart disease and concomitant hypertension, and when used together with folic acid. In the groups of patients where these drugs and their combinations were used, the frequency of anginal attacks and the number of doses of nitroglycerin used during the day were significantly reduced.

The combined use of folic acid and meldonium when added to the basic therapy after 6 months significantly reduced the concentration of ST2 in the blood. Folic acid and meldonium showed pronounced antioxidant properties. At separate adding of these medications to basic therapy or their combined adding significantly decreased the concentration of MDA - a marker of oxidative stress.

Therefore, we consider it appropriate to use folic acid and meldonium in the complex treatment of patients with coronary heart disease with stable angina and concomitant hypertension.

**Keywords:** meldonium, folic acid, coronary heart disease, hypertension, oxidative stress.

Стаття надійшла в редакцію 15.11. 2021 р.

Стаття прийнята до друку 13.12. 2021 р.