

УДК 616.1:611.018.74:616-008.6-08:615.224

**Коваленко О. М.**, асист.

**Родіонова В. В.**, д-р мед. наук, проф.

Кафедра внутрішньої медицини № 2 та профпатології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ, Україна

## Корекція ендотеліальної дисфункції в терапевтичній стратегії серцево-судинної патології

**Резюме.** Хронічна серцево-судинна патологія залишається провідною причиною смерті від хвороб, в основі яких є атеросклеротичне ураження судин. Ендотеліальна дисфункція є тригерною ланкою розвитку атеросклерозу.

З урахуванням NO-подібного впливу на судинний ендотелій цитопротекторного препарату Капікор вивчали його ефективність у комплексному лікуванні хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) і гіпертонічної хвороби та порівнювали терапевтичний ефект препаратів Капікор і Мілдронат.

У дослідження було включено 114 пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу (основна група – 57 хворих, контрольна – 57). У 40 осіб (70,2 %) основної групи та в 38 хворих (66,7 %) контрольної групи ІХС була сполучена з гіпертонічною хворобою 2 і 3 стадій. На тлі базової терапії пацієнти основної групи отримували Капікор внутрішньовенно 10 мл один раз на добу, пацієнти контрольної групи – Мілдронат внутрішньовенно 10 мл один раз на добу. Тривалість лікування була 14 днів. До початку та після закінчення лікування проводили велоергометрію (ВЕМ) з визначенням потужності порогового навантаження (Вт), тривалості виконаного навантаження (хвилини), загальною клінічне обстеження. Контроль лікування оцінювали також за допомогою щоденника хворого. Наприкінці лікування в обох групах, особливо в основній, зазначали достовірний позитивний ефект за рахунок суттєвого зниження добової кількості нападів стенокардії, потреби у прийомі нітрогліцерину, покращення велоергометричних показників.

Таким чином, застосування препаратів Капікор і Мілдронат у складі комбінованої терапії хронічної ІХС і гіпертонічної хвороби підвищує її ефективність. Швидкість дії та терапевтичний ефект у Капікору вищі, ніж у Мілдронату. Препарат Капікор за 14-денного внутрішньовенного призначення добре сприймають пацієнти, він не викликає суттєвих побічних ефектів.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, дисфункція ендотелію, цитопротекторна терапія, NO-залежна вазодилатація, лікування, Капікор.

### ВСТУП

Хронічна серцево-судинна патологія залишається провідною причиною смерті від хвороб, серед яких переважає атеросклеротичне ураження судин: у 2012 р. ішемічна хвороба серця (ІХС) стала причиною смерті в 7,4 млн людей (13,2 %), інсульт – у 6,7 млн (11,9 %) [1]. В Україні за останні 30 років розповсюдження хвороб системи кровообігу зросло в 3,5 рази, смертність від них – на 46 %.

Середній вік виникнення серцево-судинних хвороб зменшився завдяки поширенню впливу низки факторів ризику. На тлі зростання тривалості життя в країнах із високим і середнім рівнем доходів, у тому числі у зв'язку з упровадженням ефективних інтервенційних і консервативних методів лікування

Хронічна ішемія призводить до прогресування зменшення функціонального коронарного резерву, глибоких морфологічних змін органа, що клінічно проявляється зниженням толерантності до фізичного навантаження.

гострих серцево-судинних захворювань, має місце збільшення розповсюдженості хронічних судинних кардіоваскулярних уражень [1]. Хронічна ішемія призводить до прогресування зменшення функціонального коронарного резерву, глибоких морфологічних змін органа, що клінічно проявляється зниженням толерантності до фізичного навантаження [2]. Розвиток подальших ускладнень сприяє як погіршенню якості життя, так і накопиченню економічного та соціального навантаження, пов'язаного з медичним забезпеченням і реабілітацією пацієнтів. Тому вдосконалення підходів до комплексної терапії серцево-судинних захворювань є досить актуальним.

Протягом останніх років зростає зацікавленість до застосування препаратів із безпосереднім впливом на клітинний метаболізм, функціонування судинного ендотелію, тобто таких, які сприяють оптимізації енергетичного обміну клітин в умовах тканинної ішемії, їх стійкості до впливу продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Пошкодження ендотелію спричиняють такі добре відомі чинники, як артеріальна гіпертензія, паління, дисліпідемія, цукровий діабет та інсулінорезистентність, а також запальні процеси різної етіології. Саме ендотеліальна дисфункція, що виникає за системного ураження ендотелію, згідно з серцево-судинним континуумом є безумовною тригерною ланкою подальшого розвитку атеросклерозу [6, 7].

До національних і європейських стандартів терапії серцево-судинної патології включено препарати, що мають високу доказову базу ефективності та впливають на нейрогуморальні ланки патогенезу (блокатори симпато-адреналової системи та інгібітори активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи), антитромбоцитарні, гіполіпідемічні препарати та нітрати [3]. Проте вплив на стан судинного ендотелію та кардіоцитопротективний ефект у більшості з цих препаратів є опосередкованим.

Як відомо, головним субстратом енергозабезпечення міокарда є вільні жирні кислоти, на метаболізм яких у спокої витрачається 60 % кисню, що поглинається міокардом; за фізичного навантаження метаболізм вільних жирних кислот підвищується. У цитоплазмі жирні кислоти під час взаємодії з коензимом А (КоА) перетворюються в ацетил-КоА, що завдяки «транспортній» молекулі карнітину надходить до мітохондрій як високоенергомісткий субстрат аеробного окиснення в циклі Кребса. В умовах гіпоксії та ішемії субстратом для утворення ацетил-КоА стає переважно глюкоза, яка надходить до клітини з плазми або утворюється шляхом анаеробного гліколізу. Метаболізм глюкози в кінцевому результаті є значно біднішим на синтез аденозинтрифосфату (АТФ), ніж метаболізм вільних жирних кислот (1 молекула глюкози – 38 молекул АТФ, 1 молекула, наприклад, стеаринової кислоти – 138 молекул АТФ), але й менше залежним від забезпечення киснем. Виключені з ефективного «метаболічного ланцюга» вільні жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі та в криптах мітохондрій і стають джерелом утворення агресивних сполук, що пошкоджують як клітинні, так і субклітинні мембрани [4].

Вплив на метаболізм ендотеліоцитів і міоцитів, резистентність до вільнорадикального пошкодження їх мембран, оптимізацію енергетичного потенціалу цих клітин в умовах ішемії здійснюють так звані цитопротекторні препарати (триметазидін, тіотриазолін, армадін). До цієї групи препаратів належить мельдоній (з 1984 р. використовують у медичній практиці під назвою Мілдронат).

Механізм дії мельдонію ґрунтується на блокаді карнітин-залежного транспорту вільних довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальні мембрани. Мельдоній (3-(2,2,2-триметилгідрозиній)), синтетичний аналог  $\gamma$ -бутиро-

бетаїну, шляхом зворотного зв'язку інгібує  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксилазу, яка перетворює  $\gamma$ -бутиробетаїн у карнітин. Поступове (приблизно протягом 10 днів) зменшення концентрації карнітину (під впливом мельдонію) приводить до зменшення внутрішньоклітинної концентрації вільних жирних кислот. Тобто підвищується стійкість клітинних і субклітинних структур до функціонування в умовах оксидативного стресу.

Мельдоній можна розглядати як препарат, що позитивно впливає на функцію судинного ендотелію, бо ефір  $\gamma$ -бутиробетаїну має структуру, подібну до ацетилхоліну, і здатний активувати відповідні рецептори; під його впливом відбувається виділення ендотеліоцитами монооксиду азоту, що викликає NO-залежну вазодилатацію [4].

Таким чином, комплексні цитопротективні та NO-залежні ефекти мельдонію стали підґрунтям для подальших досліджень і розробки нового лікарського засобу Капікор, до складу якого входить мельдоній (3-(2,2,2-триметилгідразиній)) і  $\gamma$ -бутиробетаїну дигідрат. Прискорення часу початку дії препарату до майже негайного за рахунок ацетилхоліноподібного впливу на NO-залежну вазодилатацію та більш швидке зниження внутрішньоклітинної концентрації карнітину в умовах ішемії зумовлено саме комбінацією вищеназваних компонентів [5].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою роботи було вивчення ефективності та безпечності лікарського засобу Капікор у комплексному лікуванні хронічної ІХС і гіпертонічної хвороби та порівняння терапевтичного ефекту препаратів Капікор і Мідронат.

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічне дослідження було проведено на базі відділення профпатології КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради. У дослідження було включено 114 пацієнтів із ІХС і клінічними проявами стабільної стенокардії напруги II–III функціонального класу (ФК), з них у основну групу було включено 57 хворих, у контрольну – теж 57. В основній групі було 42 чоловіки та 15 жінок віком від 44 до 67 років (середній вік –  $54,3 \pm 1,3$  роки). Стабільну стенокардію напруги II ФК було діагностовано в 45 осіб, III ФК – у 12 хворих. У контрольну групу було включено 39 чоловіків і 18 жінок віком від 40 до 66 років (середній вік –  $53,9 \pm 1,4$  роки). Стабільну стенокардію напруги II ФК було діагностовано у 42 осіб, III ФК – у 15 хворих. Тривалість захворювання в основній групі становила в середньому  $6,9 \pm 0,7$  років, у контрольній –  $7,1 \pm 0,5$  років.

У 40 хворих (70,2 %) основної групи та в 38 хворих (66,7 %) контрольної групи ІХС була сполучена з гіпертонічною хворобою. Гострий інфаркт міокарда в анамнезі був у 16 хворих (28,1 %) основної та в 21 хворого (36,8 %) контрольної групи. Екстрасистолічну аритмію було зафіксовано в 8 хворих основної групи та в 10 осіб контрольної групи. Клінічну характеристику основної та контрольної груп хворих подано в таблиці 1.

Критерії включення в дослідження:

– наявність у пацієнтів будь-якої статі підтвердженого діагнозу ІХС, стабільної стенокардії напруги II і III ФК (діагноз встановлено відповідно до Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 03.07.2006 р. № 436 «Про погодження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» та Рекомендацій Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування стабільної стенокардії 2006 р.);

– прийом протягом не менше трьох останніх місяців стандартної базової терапії, що передбачає: β-адреноблокатори, антиагреганти, статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нітрати (Наказ МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Кардіологія”»);

– отримання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- підвищена чутливість до досліджуваного препарату та його компонентів;
- нестабільна стенокардія;
- гіперкаліємія;
- атріовентрикулярна блокада;
- наявність протипоказань для виконання велоергометрії (ВЕМ);
- наявність супутньої хронічної патології в стадії декомпенсації та будь-яких гострих захворювань;
- прийом протягом попередніх 14 днів і на час дослідження препаратів, що містять солі аргініну, калію, магнію, триметазидін, тіотриазолін.

**Таблиця 1**  
**Клінічна характеристика обстежених хворих**

Група	n	Вік, роки	Стать		Тривалість захворювання, роки
			Чоловіча, n (%)	Жіноча, n (%)	
Основна	57	54,3 ± 1,3	42 (73,7 %)	15 (26,3 %)	6,9 ± 0,71
Контрольна	57	53,9 ± 1,4	39 (68,4 %)	18 (31,6 %)	7,1 ± 0,56
Група	Стенокардія напруги II ФК, n (%)	Стенокардія напруги III ФК, n (%)	ПІКС, n (%)		ГХ, n (%)
Основна	45 (78,9 %)	12 (21,1 %)	16 (28,1 %)		40 (70,2 %)
Контрольна	42 (73,7 %)	15 (26,3 %)	21 (36,8 %)		38 (66,7 %)

Примітка. ПІКС – післяінфарктний кардіосклероз; ГХ – гіпертонічна хвороба.

Методи обстеження: загальне клінічне обстеження, включно з вимірюванням офісного артеріального тиску (АТ) (визначали як середнє з трьох вимірювань), частоти серцевих скорочень (ЧСС); загальний аналіз крові; загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові (визначення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатиніну, загального білірубіну, глюкози, загального білка, електролітів Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, загального холестерину, тригліцеридів). Усім пацієнтам до початку дослідження та після закінчення лікування проводили електрокардіографію у спокої в 12 відведеннях із подальшою оцінкою серцевого ритму, зміщення сегмента ST (мм), амплітуди зубця T, ВЕМ із визначенням потужності порогового навантаження (Вт), тривалості виконаного навантаження (хвилини). Критеріями позитивної проби ВЕМ вважали напад стенокардії і/або появу депресії сегмента ST на 1 mV тривалістю не менше 0,08 секунд. Час до початку депресії сегмента ST було визначено як найперший час появи в будь-якому відведенні, крім aVR, 1 мм горизонтальної або косонисхідної депресії ST. Якщо не було депресії ST, критерієм припинення навантаження був напад болю такої інтенсивності, яка у звичайних умовах життя змушує хворого вдатися до сублінгвального прийому нітрогліцерину (НГ). Облік кількості нападів стенокардії на добу та кількості споживаного НГ пацієнти проводили самостійно з використанням щоденника.

Критеріями ефективності терапії визначали збільшення тривалості виконаного навантаження під час проведення тесту ВЕМ до появи депресії сегмента ST або збільшення приросту тривалості навантаження до розвитку ангінозного болю не менше ніж на 2 хвилини та зменшення кількості нападів стенокардії за 14 днів і/або кількості споживаного НГ на 50 %.

Статистичний аналіз виконано з застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики, порівняння між групами за динамікою клінічних показників виконано за допомогою критеріїв Манна – Уїтні, Вілкоксона.

Пацієнти основної групи на тлі базової терапії отримували Капikor (5 мл розчину для ін'єкцій містить мельдонію дигідрат – 500 мг, γ-бутиробетаїну дигідрат – 182,5 мг; виробництва АО «Олайнфарма», Латвія) внутрішньовенно 10 мл один раз на добу, пацієнти контрольної групи – Мілдронат (5 мл розчину для ін'єкцій містить мельдоній (триметилгідразинію пропіонат) – 500 мг; виробництва фірми «Grindex», Латвія) внутрішньовенно 10 мл один раз на добу. Тривалість лікування становила 14 днів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку лікування випробуваними препаратами в стані спокою АТ складав у основній і контрольній групах  $138,4 \pm 1,4$  /  $88,4 \pm 2,0$  і  $137,2 \pm 1,5$  /  $86,1 \pm 1,9$  мм рт. ст. відповідно ( $p > 0,05$ ), ЧСС –  $65,0 \pm 2,0$  і  $66,0 \pm 2,0$  ударів на хвилину. Показники АТ і ЧСС як у основній, так і в контрольній групах суттєво не змінилися в процесі лікування ні у стані спокою, ні на етапах навантаження, за винятком порогового рівня, що пов'язано зі збільшенням потужності порогового навантаження.

В обох групах до початку лікування кількість нападів стенокардії достовірно не відрізнялася та становила в основній групі  $1,93 \pm 0,19$  нападів на день, у контрольній –  $2,0 \pm 0,15$  нападів на день; споживання НГ у середньому в основній групі становило  $2,0 \pm 0,21$  таблеток, у референтній –  $1,98 \pm 0,18$  таблеток. У результаті лікування в обох групах спостерігалася позитивна динаміка клінічних показників, які достовірно знизилися, при цьому ефект був більш вираженим у хворих основної групи, які отримували препарат Капikor. До кінця лікування кількість нападів стенокардії становила  $0,17 \pm 0,07$  нападів на добу ( $-92,7\%$ ) у основній групі та  $1,11 \pm 0,06$  нападів на добу ( $-45\%$ ) – у контрольній. Таку ж динаміку зазначали і в добовій потребі прийому таблеток НГ: зменшення на  $93\%$  у основній групі та на  $63,6\%$  – у контрольній (таблиця 2).

**Таблиця 2**  
Динаміка клінічних проявів стенокардії на тлі терапії

Група	Кількість нападів стенокардії (п/добу)		Вживання НГ (таблеток/добу)	
	До початку лікування	Наприкінці лікування	До початку лікування	Наприкінці лікування
Основна	$1,93 \pm 0,19$	$0,17 \pm 0,07$	$2,0 \pm 0,21$	$0,14 \pm 0,05$
Контрольна	$2,0 \pm 0,15$	$1,11 \pm 0,06$	$1,98 \pm 0,18$	$0,72 \pm 0,04$

Примітка. За значення  $p < 0,005$ .

Потужність порогового навантаження в основній групі до початку терапії становила  $76,6 \pm 3,2$  Вт, у контрольній –  $75,8 \pm 3,4$  Вт, тривалість фізичного навантаження (тривалість педалювання) –  $9,2 \pm 0,2$  хвилини та  $9,3 \pm 0,3$  хви-

лини відповідно. За цими показниками на початку групи між собою майже не відрізнялися.

Застосування в комплексній терапії хворих на ІХС препарату Капікор (розчин для ін'єкцій) сприяло підвищенню ефективності лікування: в основній групі потужність порогового навантаження зросла до  $97,2 \pm 3,3$  Вт, що суттєво перевищувало вихідний рівень, збільшилася і тривалість виконання фізичного навантаження – з  $9,2 \pm 0,2$  до  $11,5 \pm 0,3$  хвилин. Під час індивідуального аналізу виявлено, що до включення в комплекс лікування препарату Капікор у 17 хворих проба була припинена через виникнення ангінозного болю. У 19 пацієнтів навантаження припинили через депресію сегмента ST за ішемічним типом (на 1 мм більше), причому в 12 з них депресія супроводжувалася нападом стенокардії. Після лікування з включенням до складу терапії препарату Капікор у 4 хворих потужність фізичного навантаження збільшилася з 50 до 75 Вт, у 11 – з 75 до 100 Вт, у 6 – зі 100 до 125 Вт. Час педалювання в кожного з них зростав на 3 хвилини. У 5 хворих було зазначено приріст тривалості навантаження менше ніж на 2 хвилини, тобто менше одного щаблю. Збільшення виконаної роботи супроводжувалося зменшенням кількості нападів стенокардії та зменшенням кількості споживаного НГ на 50 % і більше. У контрольній групі, в комплексній терапії якої застосовували розчин мілдронату, також зазначали позитивну динаміку цих показників, потужність виконання фізичного навантаження зросла з  $75,81 \pm 3,4$  до  $85,02 \pm 2,2$  Вт, а тривалість виконання фізичного навантаження – з  $9,1 \pm 0,3$  до  $10,21 \pm 0,8$  хвилин (таблиця 3).

Оцінку ефективності терапії проводили на основі вивчення клінічних показників, що були виражені кількісно: кількість нападів стенокардії (п на добу), кількість споживаних таблеток НГ (п на добу), час виконання фізичного навантаження до появи депресії сегмента ST на ЕКГ і/або нападу стенокардії (хвилини), потужність фізичного навантаження (Вт). Відносні зміни досліджуваних показників у обстежених хворих основної та контрольної груп розраховували за формулою:  $dX = \frac{T_{\text{візит 5}} - T_{\text{візит 2}}}{T_{\text{візит 2}}} \times 100\%$ , де dX – відносна зміна кількісних значень досліджених клінічних показників від моменту початку терапії ( $T_{\text{візит 2}}$ ) до моменту її закінчення ( $T_{\text{візит 5}}$ ) (таблиця 4).

**Таблиця 3**  
Динаміка показників велоергометрії на тлі терапії

Група	Потужність порогового навантаження (Вт)	
	До початку лікування	Наприкінці лікування
Основна	$76,61 \pm 3,2$	$97,19 \pm 3,3$
Контрольна	$75,81 \pm 3,4$	$85,02 \pm 2,2$
Група	Тривалість фізичного навантаження (хвилини)	
	До початку лікування	Наприкінці лікування
Основна	$9,20 \pm 0,2$	$11,49 \pm 0,3$
Контрольна	$9,14 \pm 0,3$	$10,21 \pm 0,8$

**Таблиця 4**  
Відносні зміни досліджених показників у хворих основної та контрольної груп

Показник	Група	dX, %
Кількість нападів стенокардії за добу	Основна	-92,7 %
	Контрольна	-45,0 %
Кількість таблеток НГ, прийнятих за добу	Основна	-93,0 %
	Контрольна	-63,6 %
Потужність порогового навантаження	Основна	+26,9 %
	Контрольна	+12,1 %
Тривалість фізичного навантаження	Основна	+24,9 %
	Контрольна	+11,7 %

Примітка. За значення  $p < 0,01$ .

## ВИСНОВКИ

1. Застосування цитопротекторних препаратів у складі комбінованої терапії хронічної ІХС і гіпертонічної хвороби позитивно впливає на клінічні та параклінічні показники в досліджуваних пацієнтів; не виявлено негативного впливу на рівень АТ і ЧСС.

2. Використання комбінованого препарату Капikor приводить до зниження кількості нападів стенокардії за добу та відповідно – потреби в застосуванні НГ.

3. Застосування препарату Капikor сприяє достовірному збільшенню сприйняття потужності та тривалості фізичного навантаження.

4. За рахунок вмісту  $\gamma$ -бутиробетайну дигідрату та його впливу на NO-залежну вазодилатацію швидкість дії та терапевтичний ефект Капикору достовірно вищі, ніж у Мілдронату.

5. Препарат Капikor за 14-денного внутрішньовенного призначення добре сприймається пацієнтами, не спричиняє серйозних побічних ефектів і суттєвих негативних змін лабораторних показників і може бути рекомендований у комплексній терапії ІХС і в поєднанні її з ГХ як достатньо ефективний.

6. Використання щоденника пацієнта є простим і ефективним методом контролю та самоконтролю за перебігом захворювання та дозволяє вчасно коригувати призначену терапію.

Застосування цитопротекторних препаратів у складі комбінованої терапії хронічної ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби позитивно впливає на клінічні та параклінічні показники в досліджуваних пацієнтів.

**Kovalenko O. M.**, Teaching Assistant

**Rodionova V. V.**, Doctor of Medical Science, Professor

Department of Internal Medicine no. 2 and Occupational Diseases, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipropetrovsk, Ukraine

## Correction of endothelial dysfunction in therapeutic strategy for cardiovascular pathology

### SUMMARY

**Objective.** The study dedicated to the Kapikor efficiency in treatment of chronic ischemic heart disease (IHD) and hypertension and comparing the therapeutic effect of Kapikor and Mildronat drugs.

**Materials and methods.** The research included 114 patients with IHD with stable angina functional class II–III (main group – 57 patients, control group – 57 patients); 40 patients (70.2 %) of the main group and 38 ones (66.7%) in the IHD control group were accompanied by hypertension of 2 and 3 stage. Against the background of basic therapy patients of the main group received intravenously Kapikor 10 ml once daily, patients in the control group – 10 ml Mildronat intravenously once a day. Duration of treatment was 14 days. Before and after treatment veloergometry (VEM) with determination of limit load capacity (W), executable load duration (minutes) and general clinical examination were carried out. Treatment control was also accessed via patient diary.

**Results.** Prior to treatment significant differences in clinical and paraclinical indicators in both groups did not exist. At the end of treatment in the main group daily number of angina attacks decreased to 92.7 %, the need of taking nitroglycerin – by 93.0 %, the limit load capacity increased by 26.95 %, duration of physical activity increased by 24.9 %. It was defined positive, but less pronounced dynamics in the control group: daily number of angina attacks decreased by 45.0 %, the need of taking nitroglycerin by 63.6 %, the limit load capacity increased by 12.1 %, duration of physical activity increased by 24.9 %. Other researched parameters were not significantly changed.

**Conclusions.** The use of Kapikor and Mildronat drugs in combined therapy of chronic coronary artery disease and hypertension increases its effectiveness. Due to the influence on NO-dependent vasodilatation the im-

---

pace speed and therapeutic effect of Kapikor is stronger than of a Mildronat. Kapikor drug at 14-days intravenous appointment is well tolerated and does not cause significant side effects.

**Keywords:** ischemic heart disease, hypertension disease, endothelial dysfunction, cytoprotective therapy, NO-dependent vasodilatation, treatment, Kapikor.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 10 ведущих причин смерти в мире / Всемирная организация здравоохранения. Центр СМИ // Информационный бюллетень ВООЗ. – 2014. – № 310. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru>.
2. Гавриш О. С. Морфологічні особливості ішемізованих та позаішемізованих зон міокарда в пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця / О. С. Гавриш, В. А. Кричкевич // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 6. – С. 44–52.
3. Лутай М. І. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України / М. І. Лутай, А. Ф. Лисенко. – Київ, 2008. – 64 с.
4. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология / Е. Н. Амосова. – Киев : Здоров'я, 1997. – 704 с.
5. Сьякте Н. И. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора Олвазола – оригинального регулятора эндотелиальной функции / Н. И. Сьякте, М. Я. Дзинтаре, И. Я. Калвинш // Медицинские перспективы. – 2012. – Т. 17. – № 2. – С. 4–13.
6. Dzau V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // American Heart Journal. – 1991. – Vol. 121. – P. 1244–1263.
7. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 27.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Media centre (2014) *10 vedushchikh prichin smerti v mire* [The top 10 causes of death]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru>. (in Russ.)
2. Gavrysh O. S., Krichkevych V. A. (2015) *Morfologhichni osoblyvosti ishemizovanykh ta pozaishemizovanykh zon miokarda v pacijentiv z khronichnoju ishemichnoju khvoroboju sercja* [Morphology of the myocardium in and outside of ischemic zone in patients with chronic ischemic heart disease]. *Ukrainskyi kardiologhichnyi zhurnal*, vol. 6, pp. 44–52. (in Ukr.)
3. Lutai M. I., Lysenko A. F. (2008) *Medykamentozne likuvannia stabilnoi stenokardii. Metodychni rekomendatsii Robochoi hrupy z problem aterosklerozy ta khronichnykh form IKhS Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy* [Drug treatment of stable angina. Guidelines of Working Group on atherosclerosis and chronic forms of coronary artery disease Association of Cardiologists of Ukraine]. Kyiv, 64 p. (in Ukr.)
4. Amosova Ye. N. (1997) *Klinicheskaya kardiologiya* [Clinical Cardiology]. Kyiv: Zdorovia, 704 p. (in Russ.)
5. Syakste N. I., Dzintare M. Ya., Kalvinsh I. Ya. (2012) *Rol induktsii NO v mekhanizme deystviya tsitoprotektora Olvazola – originalnogo regulatorya endotelialnoy funktsii* [The role of NO induction in the mechanism of cytoprotector Olvazol' action as original regulator of endothelial function]. *Medychni perspektyvy*, vol. 17, no. 2, pp. 4–12. (in Russ.)
6. Dzau V., Braunwald E. (1991) Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *American Heart Journal*, vol. 121, pp. 1244–1263.
7. Davignon J., Ganz P. (2004) Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, vol. 109, p. 27.

Статья поступила в редакцию 26.04.2016 г.