

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ  
ХІРУРГІЇ ТА СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМЕНІ М.М. АМОСОВА»**



**МАРУШКО ЄВГЕН ЮРІЙОВИЧ**

УДК: 616.132.2-005.4-089

**ХРОНІЧНА ШЕМИЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ  
КОРОНАРНОЮ МІКРОВАСКУЛЯРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ:  
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.04 – серцево-судинна хірургія

**РЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Київ – 2026

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України».

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук  
**Аксьонов Євгеній Володимирович**,  
завідувач відділу рентгенхірургічних методів діагностики і лікування захворювань серця і судин, ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України»;

доктор медичних наук, старший дослідник  
**Руденко Сергій Анатолійович**,  
професор кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова;

доктор медичних наук,  
**Габрієлян Артур Володимирович**, завідувач відділу трансплантації та хірургії серця, ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»

Захист відбудеться 7 липня 2026 року о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.555.01 у приміщенні конференц-зали ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 6

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М.М. Амосова НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 6 та на сайті: [www.amosovinstitute.org.ua](http://www.amosovinstitute.org.ua)

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук



**Олена РУДЕНКО**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) на сьогодні залишається найпоширенішим серцево-судинним захворюванням, а її ускладнення (гострий інфаркт міокарда, ішемічна кардіоміопатія) є провідною причиною смертності та інвалідизації. Хоча основним патогенетичним механізмом ішемії міокарда є обмеження кровотоку в серцевому м'язі внаслідок стенозування просвіту вінцевих судин атеросклеротичними бляшками (що може бути усунено шляхом хірургічної або інтвенційної реваскуляризації), хронічні коронарні синдроми при інтактних судинах серця або нестенозуючому коронарному атеросклерозі досі є викликом для діагностичних та лікувальних можливостей сучасної медицини [Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В., Жарінов О.Й., 2018]. Зокрема була виділена окрема нозологія — ІНОСА (Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries).

За різними джерелами літератури, від 1/3 до 1/2 пацієнтів, скарги яких відповідають типовій картині стенокардії, при проведенні інвазивної коронарографії не мають обструктивного ураження вінцевих судин (стеноз просвіту  $\geq 50\%$  за діаметром) [Жарінов О.Й., Куця В.О., 2019]. При все ж таки об'єктивно підтвердженій ішемії міокарда (тест з фізичним навантаженням, стрес-ехокардіографія або стрес-МРТ серця) ці пацієнти належать до групи ІНОСА. Основним патогенетичним механізмом даної проблеми є коронарна мікрovasкулярна дисфункція (КМД), яка проявляється недостатньою вазодилатацією або парадоксальним вазоспазмом вінцевих артерій на момент підвищення потреби міокарда у кисні, та клінічно відповідає стенокардії напруги. Серед пацієнтів з ІНОСА від 2/3 до 3/4 — жінки [Журавльова Л.В., Янкевич О.О., 2019]. В реальній клінічній практиці найчастіше після негативних результатів інвазивної коронарографії симптоми цієї групи пацієнтів визначаються як «несерцеві», а пацієнти скеровуються до суміжних спеціалістів (невропатолог, гастроентеролог тощо), залишаючись недодіагностованими.

При цьому існують дані, що особи з КМД мають підвищений ризик великих серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність) та підвищену загальну смертність [Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2019]. Це свідчить про важливість вчасної і правильної діагностики й лікування пацієнтів із КМД. У діагностиці ІХС при підозрі на КМД важливо провести комплексне оцінювання стану коронарного кровообігу, включаючи об'єктивне підтвердження ішемії міокарда (для відсортування групи пацієнтів зі справді некардіальною патологією) та визначення коронарного вазодилататорного резерву.

**Мета дослідження:** удосконалення діагностики та лікування мікрovasкулярної дисфункції коронарного кровообігу у пацієнтів із нестенозуючим атеросклерозом епікардіальних вінцевих артерій та пацієнтів після коронарної реваскуляризації.

**Завдання дослідження.**

1. Удосконалити алгоритм обстеження пацієнтів з ішемією міокарда за

відсутності значущих уражень коронарних артерій, або при персистенції ІХС після повної реваскуляризації міокарда інтервенційним або хірургічним шляхом.

2. Дослідити частоту виявлення та особливості патогенезу ішемії міокарда у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця без гемодинамічно значущих уражень епікардіальних коронарних артерій.

3. Вивчити поєднання коронарної мікроваскулярної дисфункції з дисглікемією ( $HbA1c \geq 5,7\%$ ) в цілому та із цукровим діабетом 2 типу ( $HbA1c \geq 6,5\%$ ) зокрема.

4. Вивчити поєднання коронарної мікроваскулярної дисфункції з підвищеним рівнем загальної тривожності, її вплив на якість життя пацієнтів.

5. Визначити ефективність застосування нікорандилу в складі комплексної терапії мікроваскулярної стенокардії у пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією та нормальним рівнем загальної тривожності.

6. Оцінити ефективність комплексного лікування коронарної мікроваскулярної дисфункції із використанням нікорандилу та прегабаліну у пацієнтів із мікроваскулярною стенокардією та підвищеним рівнем загальної тривожності у порівнянні з лікуванням лише нікорандилом або прегабаліном.

7. Проаналізувати вплив інтервенційної та хірургічної реваскуляризації на клінічний перебіг стенокардії напруги та стан мікроциркуляторного вінцевого русла.

8. Визначити частоту резидуальної ішемії міокарда після повної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації, її механізми та асоційовані стани.

9. Вивчити ефективність нікорандилу з або без використання прегабаліну у хворих на мікроваскулярну стенокардію після коронарної реваскуляризації залежно від наявності підвищеного рівня загальної тривожності.

*Об'єкт дослідження:* лікування пацієнтів з хронічною ІХС без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій або після повної інтервенційної/хірургічної реваскуляризації міокарда.

*Предмет дослідження:* вплив резерву коронарного кровотоку на клінічний перебіг хронічної ішемічної хвороби серця, прогностична цінність тесту із коронарним вазодилататором на перебіг стенокардії після реваскуляризації міокарда у пацієнтів зі стенозуючим вінцевим ураженням, алгоритм вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів з мікроваскулярною стенокардією.

*Методи дослідження:* Дослідження виконано у дизайні проспективного когортного спостереження з подальшим клінічним наглядом пацієнтів із застосуванням наступних методів:

- аналітичні — для визначення стану проблеми при огляді наукової літератури, для узагальнення результатів дослідження, отримання висновків;
- медико-соціальні — для оцінювання когорти пацієнтів при надходженні до стаціонару з урахуванням анамнезу;

- клінічні (загальні, клініко-лабораторні, клініко-функціональні методи, методи медичної візуалізації) — для вивчення стану пацієнта перед лікуванням та після нього, оцінювання ефективності лікування;

- статистичні методи — варіаційної, кореляційної, дисперсійної та регресійної статистики з визначенням рівня достовірності ( $p < 0,05$ ) для узагальнення та отримання обґрунтованих висновків.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дослідженні вперше:

– показано частоту виявлення коронарної мікроvasкулярної дисфункції та вазоспазму епікардіальних коронарних артерій в структурі причин стенокардії за відсутності гемодинамічно значущого стенозуючого ураження коронарних артерій;

– досліджено механізми симптомів стенокардії у пацієнтів з ІХС без значущих уражень епікардіальних відділів коронарних артерій та показано, що важливим механізмом, окрім коронарної мікроvasкулярної дисфункції та епікардіального вазоспазму, є дисбаланс між потребою в кисні та його кровопостачанням у пацієнтів із гіпертрофією міокарда лівого шлуночка, а також наявність діастолічної дисфункції;

– показано взаємозв'язок коронарної мікроvasкулярної дисфункції з підвищеним рівнем тривожності та порушенням вуглеводного обміну;

– визначено, що лікування мікроvasкулярної стенокардії в осіб із супутнім підвищеним рівнем загальної тривожності комбінацією нікорандилу та прегабаліну є ефективнішим, ніж призначення лише нікорандилу.

– висвітлено питання виникнення мікроvasкулярної стенокардії після втручання на коронарних артеріях (черезшкірне коронарне втручання та коронарне шунтування);

– показано, що коронарна мікроvasкулярна дисфункція може бути причиною персистенції ішемії міокарда у пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом вінцевих судин після успішної повної реваскуляризації коронарних артерій, а її лікування з використанням нікорандилу або у комбінації нікорандилу з прегабаліном при підвищеному рівні загальної тривожності є ефективним.

**Практичне значення одержаних результатів.** Мікроvasкулярна стенокардія є найчастішою причиною стабільної ІХС у пацієнтів без гемодинамічно значущого ураження коронарних артерій та у хворих зі стенозуючим вінцевим ураженням після повної інтервенційної або хірургічної реваскуляризації міокарда. Одним із практичних прикладних застосувань результатів отриманих в даній роботі є алгоритм діагностичного пошуку механізмів ішемії міокарда у пацієнтів з ІХС. Нами було показано та впроваджено в клінічну практику покроковий алгоритм, в якому лікар не зупиняється лише на результатах коронарної візуалізації (як при виключенні так і при підтвердженні стенозуючого епікардіального вінцевого ураження), але і поводить пошук коронарної мікроvasкулярної дисфункції, оскільки її лікування відрізняється від лікування макросудинних уражень.

Практичним підсумком проведеного дослідження є впровадження в клінічну практику використання тесту із внутрішньовенним введенням дипіридамолу для

одночасного визначення індексу резерву коронарного кровотоку та виявлення індукованої ішемії міокарда.

Розроблено практичний алгоритм діагностики мікрovasкулярної стенокардії та її медикаментозного лікування залежно від наявності підвищеного рівня загальної тривожності. Оскільки нами було показано статистична кореляція між підвищеним рівнем загальної тривожності та коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, то практичною рекомендацією стало проведення діагностики підвищеної тривожності за допомогою опитувальників, а при її виявленні – додавання курсу прегабаліну до комплексного лікування нікорандилом, для досягнення такої ж високої ефективності, як лікування лише нікорандилом у хворих без підвищеного рівня загальної тривожності.

Створено алгоритм діагностики та лікування мікрovasкулярної стенокардії у пацієнтів після інтервенційного або хірургічного втручання при стенозуючому коронарному атеросклерозі.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділень інтервенційної кардіології, реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», Державної установи «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно виконано систематичний аналіз і узагальнення джерел літератури; сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено дизайн, критерії включення/виключення й протокол збору даних; здійснено відбір пацієнтів та формування груп дослідження; зібрано первинні клінічні, лабораторні та інструментальні дані, створено й верифіковано електронну базу; проведено розрахунок показників (у т.ч. індексів резерву коронарного кровотоку) та повний статистичний аналіз; побудовано таблиці, рисунки та додаткові матеріали; підготовлено перший варіант рукопису, внесено правки за результатами внутрішнього обговорення і рецензування; забезпечено відповідність дослідження етичним вимогам й отримано необхідні дозволи; результати доповідались автором на наукових форумах. У співавторських публікаціях внесок здобувача полягає у формуванні вибірок, опрацюванні даних, статистичному аналізі та підготовці тексту.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи послідовно й неодноразово доповідались на щорічних форумах ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (м. Київ): XVI Українському форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 21-22 жовтня 2021 р.; XVII Українському форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 20-21 жовтня 2022 р.; XVIII Українському форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 26-27 жовтня 2023 р.; XIX Українському форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 31 жовтня – 1 листопада 2024 р.; XX Міжнародному форумі з вроджених та набутих вад серця, м. Київ, 23-24 жовтня 2025 р.

**Публікації.** Основні наукові результати дисертації повністю відображені у 22 наукових публікаціях, що відповідають темі дисертаційного дослідження,

всі статті у зареєстрованих фахових наукових журналах (15 — у виданнях, індексованих у міжнародній наукометричній базі даних Scopus).

**Обсяг та структура дисертації.** Рукопис викладено на 272 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду сучасної літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів результатів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, 2 додатків. Список використаних джерел літератури, викладений на 26 сторінках, нараховує 250 робіт, з них 33 кирилицею та 217 латиницею. Робота містить 56 таблиць та 41 рисунок.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

Дослідження, що представлено в даній дисертаційній роботі, проводилося на базі відділення кардіометаболічних та супутніх захворювань Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». У роботу було включено 730 пацієнтів, які проходили обстеження та лікування у ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» із січня 2016 по грудень 2024 р. Серед них 680 (93,2%) пацієнтів страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС), ішемію міокарда у яких було підтверджено об'єктивними методами, такими як тест із фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографія. Інші 50 (6,8%) пацієнтів мали гіпертонічну хворобу та сформували групу порівняння.

Пацієнтам клінічної групи (n=680) було виконано інвазивну коронарографію для візуалізації вінцевих судин із додатковим тестом з гіпервентиляцією (5 хвилин глибокого дихання) для провокації коронарного вазоспазму із повторною ангіографією правої та лівої коронарних артерій. У 311 (45,7%) учасників клінічної групи були виключені гемодинамічно значущі ураження вінцевих судин, після чого їх було віднесено до групи пацієнтів з ІНОСА (ischemia and non-obstructive coronary artery disease). Подальший їх аналіз (результати тесту із гіпервентиляцією під час інвазивної коронарографії, ехокардіографія з внутрішньовенним введенням дипіридамолу та strain imaging) дозволив уточнити механізми ішемії міокарда (коронарна мікроvasкулярна дисфункція, вазоспастична стенокардія, порушення балансу потреба/забезпечення міокарда киснем).

Інші 369 (54,3%) учасників, за даними інвазивної ангіографії, мали гемодинамічно значущий коронарний атеросклероз вінцевих судин та були скеровані на інтервенційну або хірургічну реваскуляризацію міокарда: 188 (50,9%) — на черезшкірне коронарне втручання, 181 (49,1%) — на аортокоронарне/маммарно-коронарне шунтування.

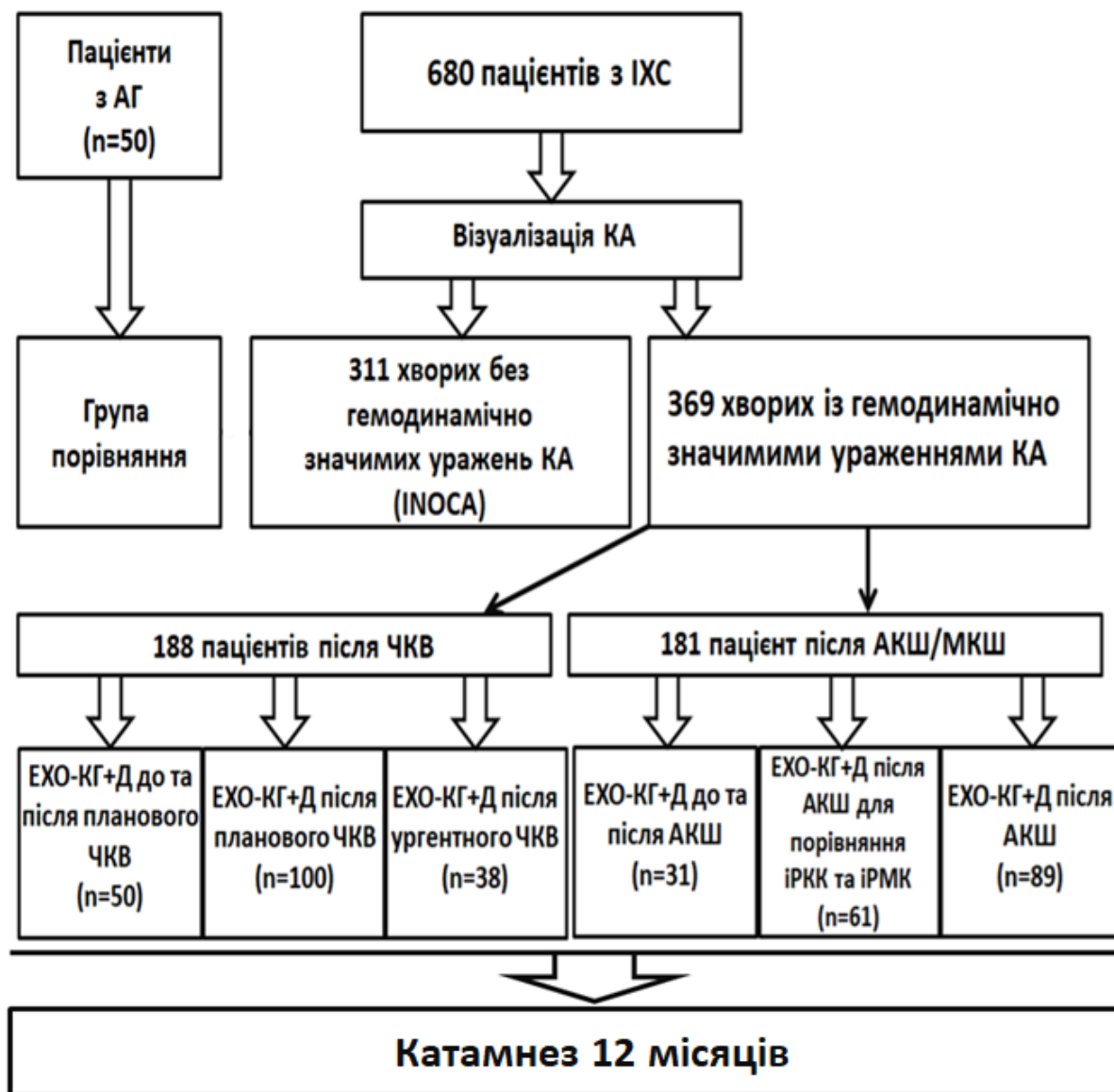


Рис. 1 Дизайн розподілу пацієнтів з ішемічною хворобою серця відповідно до різних напрямків дослідження.

В нашій роботі ми використовували загальноклінічні, медико-психологічні, інструментальні, променеві, лабораторні та статистичні методи дослідження. Статистичний аналіз проводився за допомогою пакету прикладних програм Excel, Statistica. Використовували середнє арифметичне та стандартне відхилення для даних із нормальним розподілом, а також медіану та перцентилі — для даних із ненормальним розподілом. Порівняння між групами проводили за допомогою критерію Стьюдента, критерію  $\chi^2$  (хі-квадрат) та коефіцієнта кореляції. Також застосовували регресійний аналіз.

Для вивчення етіопатогенезу ішемії міокарда у пацієнтів без гемодинамічно значущих атеросклеротичних уражень коронарних артерій нами було відібрано 311 пацієнтів, які проходили обстеження та лікування в Клініці для дорослих ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» із січня 2016 по грудень 2021 рр.

Результати тесту із гіпервентиляцією під час інвазивної коронарографії показали, що у 21 (6,8%) із 311 пацієнтів був індукований коронарний спазм. Транзиторне звуження просвіту понад 50% за діаметром спостерігалось з боку правої коронарної артерії у 17 (81,0%) з 21 пацієнта, тоді як спазм передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії виник у 4 учасників дослідження. Випадків спазму згинаючої гілки лівої коронарної артерії індуковано не було в жодному випадку. Під час проведення інвазивної коронарографії проводилося моніторування електрокардіограми. Депресія сегмента ST та зміна зубців T відповідних регіонів (відведення II, III, aVF — для правої коронарної артерії, V2-V6 — для LAD) відзначалися у 13 (61,9%) пацієнтів, тоді як елевація сегмента ST понад 1 мм від ізолінії — у 8 (38,1%). Ступінь звуження просвіту вінцевої судини мав тенденцію до взаємозалежності від змін на ЕКГ. Так, при транзиторному звуженні просвіту судини до 70-90% (13 пацієнтів) спостерігалися лише депресія сегмента ST/інверсія зубця T у відведеннях, що відповідали причинній судині. Натомість при звуженні до 90-99% у 7 випадках, а також при транзиторній оклюзії просвіту в 1 пацієнта, реєструвалася елевація сегмента ST понад 1 мм від ізолінії у відповідному регіоні.

Таким чином, отримані дані показують, що лише у 6,7% пацієнтів з ішемічною хворобою серця та нестенозуючим атеросклерозом вінцевих артерій, ішемія міокарда перебігає у вигляді вазоспастичної стенокардії. Серед пацієнтів із коронарним ангіоспазмом переважають жінки; співвідношення жінок до чоловіків становить приблизно 2:1.

Коронарна мікроваскулярна дисфункція спостерігалася більш ніж у 3/4 пацієнтів з ішемічною хворобою серця без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій (індекс резерву коронарного кровотоку < 2).

Ймовірно, існують два патогенетичні механізми коронарної мікроваскулярної дисфункції у цих пацієнтів: безпосереднє порушення вазодилататорного резерву вінцевого мікроциркуляторного русла та обструкція коронарних артеріол, зумовлена гіпертрофією середнього шару їхньої стінки. З клінічного погляду, конкретний механізм у нашому випадку не мав вирішального значення, оскільки призводив у підсумку до того ж патогенетичного шляху ішемії — неможливості адекватного розширення просвіту судин під час збільшення потреби міокарда в постачанні кисню (фізичне навантаження, психоемоційне переживання, підвищення артеріального тиску, тахіаритмії). Крім того, попередні дослідження в доступній нам літературі показують, що незалежно від типу патогенезу мікроваскулярної стенокардії лікування її залишається однаковим — бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та більш новітні препарати, такі як нікорандил).

Слід зазначити, що у 2 (9,5%) з 21 пацієнта із вазоспастичною стенокардією відзначалося поєднання останньої з коронарною мікроваскулярною дисфункцією (CFRi<2). Ці 2 випадки належать до рідкісного поєднання вазоспастичної та мікроваскулярної стенокардії.

При цьому пацієнти із коронарною мікроваскулярною дисфункцією чітко виділяються в окремий патогенетичний патерн, оскільки мають достовірно

нижчий середній показник індексу резерву коронарного кровотоку порівняно з учасниками дослідження, що мали вазоспастичну стенокардію, а також порівняно з учасниками без вазоспастичної та мікрovasкулярної стенокардії. Серед 49 (15,7%) з 311 пацієнтів із клінічними проявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, у яких не було індуковано коронарного спазму під час проби з гіпервентиляцією та не було виявлено ознак коронарної мікрovasкулярної дисфункції за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, для аналізу можливих причин патогенезу ішемії міокарда ми провели порівняння ехокардіографічних показників діастолічної функції ЛШ та товщини його стінок.

Пацієнтам (n=49) із клінічними проявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, у яких не було індуковано коронарного спазму під час проби з гіпервентиляцією та не було виявлено ознак коронарної мікрovasкулярної дисфункції за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, було проведено додатково ехокардіографію після стрес-тесту: після досягнення субмаксимальної ЧСС (85% від максимальної) або при виникненні скарг на задишку/дискомфорт в ділянці серця під час велоергометрії був виміряний тиск в правому шлуночку та порівняний із вихідними значеннями. Середні показники тиску в ПШ за даними ехокардіографії перед проведенням фізичного навантаження у цій групі склали  $37,4 \pm 2,1$  мм рт. ст., тоді як після навантаження —  $47,1 \pm 1,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

З огляду на отримані дані ми вважаємо, що патогенезом розвитку задишки/дискомфарту в ділянці серця при фізичному навантаженні у групі пацієнтів із клінічними проявами стенокардії та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, у яких не було індуковано коронарного спазму під час проби з гіпервентиляцією та не було виявлено ознак коронарної мікрovasкулярної дисфункції за даними ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу, є поєднання серцевої недостатності (з підвищенням тиску в малому колі кровообігу через підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ) внаслідок діастолічної дисфункції та відносна коронарна недостатність. Остання, на нашу думку, також пов'язана з підвищенням кінцево-діастолічного тиску в ЛШ. Оскільки коронарний кровотік переважно відбувається в діастолу, то об'ємна швидкість коронарного кровотоку прямо пропорційна різниці тисків у аорті та в лівому шлуночку у фазу діастолі. При підвищенні кінцево-діастолічного тиску в ЛШ (особливо при фізичному навантаженні) представлена різниця зменшується та швидкість кровотоку падає. В такому випадку навіть при інтактних епікардіальних відділах коронарних артерій та при нормальному вазодилаторному резерві коронарного мікроциркуляторного русла, адекватна потребі об'ємна швидкість кровотоку фізично не може забезпечуватися, що й спричиняє ішемію міокарда за типом «невідповідність потреб до можливостей забезпечення».

Таким чином, майже у кожного 6-го пацієнта із проявами стенокардії або її еквівалента не виявляється коронарної мікроvasкулярної або вазоспастичної стенокардії. Ми вважаємо, що прояви ішемічної хвороби серця обумовлені розбіжністю потреби міокарда в оксигенації при фізичному навантаженні та можливостями кровопостачання навіть при гемодинамічно незначущих ураженнях коронарних артерій. При цьому, значна гіпертрофія ЛШ у вказаній групі пацієнтів підвищує потребу міокарда в оксигенації. Водночас діастолічна дисфункція ЛШ серця підвищує кінцево-діастолічний тиск в ньому. Оскільки кровопостачання серця відбувається переважно в діастолу, то швидкість кровоплину по коронарних артеріях прямо пропорційна різниці між діастолічним тиском в аорті та кінцево-діастолічним тиском в ЛШ. Оскільки перший показник як правило стабільний, то другий виявився достовірно підвищеним у пацієнтів зі стенокардією без макро- та мікроvasкулярної коронарної патології, а, відповідно, різниця між ними є зниженою, що є причиною для зменшення інтенсивності кровопостачання серця. Наведене збільшення потреби в кровопостачанні та водночас зменшення його інтенсивності і є, на нашу думку, причиною стенокардії у даних 49 учасників дослідження.

Цікавою особливістю пацієнтів з ішемічною хворобою серця та відсутністю мікроvasкулярної/вазоспастичної стенокардії є нормальні показники індексу резерву коронарного кровотоку. Незважаючи на ішемію міокарда, вазодилататорний резерв вінцевого мікроциркуляторного русла залишається достатнім, проте перевищення потреби серцевого м'яза в кисні над можливістю пропускної здатності нормально дилатованого (адекватно для фізичного навантаження або провокації дипіридамолом) призводить до стенокардії. При цьому, на нашу думку, додатковими факторами, що викликають стенокардію, є нерівномірне стиснення мікроциркуляторного русла самим гіпертрофованим у цих пацієнтів міокардом з переважанням компресії в ендокардіальних ділянках та, відповідно, нерівнозначним перерозподілом кровотоку. Так, менш резистентною стає епікардіальна частина мікроциркуляторного русла коронарного кровотоку у порівнянні з ендокардіальним шаром, резистентність якого зростає, оскільки цей шар напряду межує з кров'ю в порожнині лівого шлуночка, а отже, максимально тисне на нього при скороченні, але отримуючи протидію, зазнає найбільшого стиснення своїх тканин, зокрема й судинної сітки. В напрямку епікардіальної частини міокарда стиснення внаслідок протидії проградієнтно падає, а отже і падає резистентність у МЦР. Все вищезазначене призводить до перерозподілу кровотоку з ендокардіальних прошарків міокарда до епікардіальних, що викликає обкрадання перших та спричиняє ішемію субендокардіально розташованих шарів кардіоміоцитів. Зазначений патогенез ми вважаємо єдиним логічним поясненням отриманих з боку неінвазивних методів дослідження даних про ішемію міокарда у пацієнтів без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, вазоспастичної та мікроvasкулярної стенокардії.

Як пацієнти із поєднанням серцевої недостатності внаслідок діастолічної

дисфункції ЛШ та ішемії міокарда внаслідок невідповідності потреби/забезпечення оксигенацією, так і абсолютна більшість учасників із коронарною мікроваскулярною дисфункцією, мали задишку при фізичному навантаженні та знижену толерантність до нього. Відмінність полягала у частоті відчуття типової стенокардії: біль або дискомфорт напруги в ділянці серця відчували 199 (81,9%) з 243 пацієнтів останньої групи проти 10 (20,4%) з 49 осіб першої групи ( $p < 0,001$ ). При мікроваскулярній стенокардії біль/дискомфорт в ділянці серця поєднувалися при навантаженні у 188 (77,3%) з 243 випадків із задишкою, що відрізняло її від клінічної картини пацієнтів із діастолічною дисфункцією та невідповідністю між потребою і забезпеченням оксигенацією міокарда.

Нами було досліджено показники strain imaging лівого шлуночка серця при внутрішньовенному введенні дипіридамолу у пацієнтів з ІХС без гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій. Під час первинного проведення strain imaging у 36 (73,5%) з 49 пацієнтів групи 2 було виявлено сегментарне зниження показників longitudinal strain верхівки або окремих верхівкових сегментів ЛШ. Це можна пов'язати, на нашу думку, з тотальною поширеністю (100% пацієнтів) гіпертрофії ЛШ з переважанням потовщення міжшлуночкової перегородки та верхівки над іншими стінками лівого шлуночка. На тлі введення дипіридамолу показник global longitudinal strain у пацієнтів цієї групи залишався незмінним, проте спостерігалось сегментарне зниження longitudinal strain в окремих ділянках міжшлуночкової перегородки, зокрема у передньо-перегородкових, нижньо-перегородкових та/або апікальному перегородковому сегменті. Отримані дані можна пояснити наступним чином: у пацієнтів з ІХС та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, відсутністю коронарної мікроваскулярної дисфункції, як було показано вище, відбувається з одного боку підвищення кінцево-діастолічного тиску в ЛШ (що зменшує коронарну перфузію в діастолу через зниження градієнта між діастолічним тиском в аорті та кінцево-діастолічним тиском у лівому шлуночку), а з іншого — підвищення потреби в оксигенації міокарда ЛШ через його гіпертрофію, особливо міжшлуночкової перегородки та верхівки ЛШ, які в даній групі пацієнтів гіпертрофовані найбільше. В такій ситуації при стрес-ехокардіографії страждає від ішемії не весь міокард ЛШ (як при коронарній мікроваскулярній дисфункції), а лише найбільш гіпертрофовані ділянки. Це пояснює сегментарні зниження longitudinal strain саме в цих відділах міокарда. Подібне спостерігається і при фізичному навантаженні, коли за відсутності стенозу коронарних артерій та належній мікровазодилатації підвищення потреби в кисні в найбільш гіпертрофованих ділянках ЛШ перевищує здатність їх забезпечення кровообігом. Саме це лежить в основі патогенезу ішемії міокарда і пов'язаних із цим скарг у даної групи пацієнтів.

Для дослідження впливу наявності коронарної мікроваскулярної дисфункції на якість життя та з метою оцінки рівня тривожності у цих пацієнтів на момент обстеження нами було проведено анкетування 243 пацієнтів із мікроваскулярною стенокардією за опитувальниками SAQ, SF-36, HADS та

Тейлора. Варто зазначити, що дане опитування проводилося до 24.02.2022. Для порівняння з контрольною групою було обрано 50 учасників зі схожими віковими характеристиками та статевим розподілом, але з умовно здоровим станом серцево-судинної системи.

В результаті анкетування було виявлено статистично достовірно значущу різницю в середніх значеннях показників обмеження фізичних навантажень (PL), стабільності нападів стенокардії (або її еквівалента) (AS), частоті стенокардії (або її еквівалента) (AF), ставлення до хвороби (DP), із нижчими результатами у пацієнтів, що мали коронарну мікроvasкулярну дисфункцію порівняно із пацієнтами групи порівняння за опитувальником SAQ. Це вказує як на прямий вплив мікроvasкулярної стенокардії на якість життя пацієнтів, так і на більш негативне ставлення до хвороби, порівняно зі ставленням до захворювання учасників групи порівняння з контрольною гіпертонічною хворобою.

Середні значення показників опитувальника SF-36 у пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією мали статистично достовірну різницю в розділі «фізичне функціонування» (PF) та «загальне здоров'я» (GH) із гіршими результатами порівняно з учасниками контрольної групи. Ми вважаємо, що отримані результати опитувальника вказують на прямий вплив мікроvasкулярної стенокардії (або її еквівалента) на якість життя, зокрема підкреслюють зниження працездатності та погіршення загального самопочуття у пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією порівняно з учасниками дослідження групи порівняння.

Для вивчення взаємозв'язку коронарної мікроvasкулярної дисфункції із підвищеним рівнем тривожності було проведено анкетування пацієнтів за опитувальниками HADS та Тейлора. Середній показник рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією, відповідно до опитувальника HADS, достовірно вищий у пацієнтів групи порівняння. Крім того, середні показники рівня тривожності у пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією, відповідно до опитувальника Тейлора, достовірно вищі в учасників групи порівняння.

Загалом кількість учасників дослідження з підвищеним рівнем тривожності серед пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією виявилася статистично значущо вищою порівняно з групою порівняння ( $\chi^2=32,8$ ;  $p<0,05$ ). Вказані дані свідчать про взаємозв'язок між тривожністю та КМД.

Для вивчення частоти порушень вуглеводного обміну ми визначали рівень глікованого гемоглобіну в сироватці крові пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією та учасників групи порівняння. Частота виявлення підвищеного рівня глікованого гемоглобіну серед пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією була достовірно вищою за таку серед учасників групи порівняння і становила 64,6% проти 32,0% ( $\chi^2=18,2$ ;  $p<0,05$ ) відповідно. Цікавим є той факт, що частота наявності саме цукрового діабету 2 типу (рівень глікованого гемоглобіну  $\geq 6,5\%$ ) достовірно не відрізнялася — 21,0% проти 16,0% ( $p>0,05$ ). Ми вважаємо, що даний факт можна пояснити вкрай негативним впливом наявності цукрового діабету 2 типу на стан

насамперед епікардіальних відділів коронарних артерій із формуванням атеросклеротичних бляшок, тобто стенозуючого атеросклерозу, що одразу виключає таких пацієнтів із групи з діагнозом мікроvasкулярної стенокардії (INOCA). Найімовірніше такі пацієнти через поєднання макро- та мікроvasкулярного ураження потрапляють у групи пацієнтів із поєднаним механізмом ішемічної хвороби серця, потребуючи реvascularизації шляхом АКШ/МКШ або черезшкірного коронарного втручання, що висвітлено в Розділах 4 та 5 даної роботи. Механізм впливу порушення вуглеводного обміну на розвиток коронарної мікроvasкулярної дисфункції й дотепер залишається предметом обговорення у світовій літературі, а найбільш прийнятним на сьогодні поясненням є розвиток субклінічного запалення судинної стінки на тлі оксидативного стресу, який виникає у хворих із порушенням глікемії. Вказане вище призводить до ендотеліальної дисфункції та, як наслідок, до порушення вазодилататорного резерву коронарного мікроциркуляторного русла.

Таким чином, наведені дані свідчать про безпосередній зв'язок між наявністю у пацієнта мікроvasкулярної стенокардії внаслідок коронарної мікроvasкулярної дисфункції та погіршенням якості його життя за даними опитувальників, особливо в аспектах загального самопочуття, сприйняття свого загального здоров'я та переносимості фізичних навантажень. Крім того, у хворих на мікроvasкулярну стенокардію достовірно частіше виявляється підвищений рівень загальної тривожності. Питанням залишається зв'язок між цими станами: мікроvasкулярна стенокардія призводить до збільшення тривожності, збільшення тривожності призводить до порушення вазодилататорного резерву коронарного мікроциркуляторного русла, чи обидва цих стани мають спільний патогенетичний механізм, який спричинює їх обидва одночасно? На нашу думку, відповідь на це запитання можна отримати оцінивши катамнез лікування тривожності та мікроvasкулярної стенокардії в даній групі. Цікавим також є поєднання наявності мікроvasкулярної стенокардії із більшою частотою порушення вуглеводного обміну.

Для розробки схем ефективного лікування пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією із 311 хворих на ішемічну хворобу серця без стенозуючого атеросклерозу коронарних артерій було відібрано 243 пацієнти з іРКК <2. Своєю чергою цю групу учасників було поділено ще на 2 групи: із нормальним рівнем тривожності (група 1, n=101) та підвищеним рівнем тривожності (група 2, n=142).

Було висунуто гіпотезу, що підвищена тривожність ( $\geq 8$  балів за HADS та/або  $\geq 21$  бала за опитувальником Тейлора) провокує або погіршує перебіг коронарної мікроvasкулярної дисфункції. Висновком із цієї гіпотези є наступне: якщо тривожність самостійно провокує мікроvasкулярну стенокардію, то лікування лише підвищеної тривожності усуне коронарну мікроvasкулярну дисфункцію; якщо тривожність бере участь у патогенезі перебігу коронарної мікроvasкулярної дисфункції, то лікування тривожності разом із КМД матиме кращі результати порівняно з лікуванням лише тривожності або лише мікроvasкулярної стенокардії; якщо немає патогенетичного взаємозв'язку між

тривожністю та коронарною мікрovasкулярною дисфункцією, то лікування тривожності та КМД матиме такі результати, як і лікування лише коронарної мікрovasкулярної дисфункції (під результатом лікування розуміють зміну клінічних проявів мікрovasкулярної стенокардії та покращення іРКК, тобто покращення вазодилаторного резерву коронарного мікроциркуляторного русла згідно з даними повторної ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу).

Лікування у двох групах різнилося додаванням до коронарного вазодилатора нікорандилу препарату прегабалін. Отже, схема лікування виглядала наступним чином: в групі 2А пацієнти протягом  $28 \pm 3$  дні отримували у складі комплексної терапії препарат нікорандилу в дозі 10 мг 2 рази на день, тоді як в групі 2Б — нікорандил 10 мг 2 рази на добу + прегабалін 75 мг 2 рази на добу протягом 28 днів. Через  $28 \pm 3$  дні на тлі прийому комплексної терапії проводилося повторне обстеження із опитуванням за SAQ, SF-36, HADS та опитувальником Тейлора, проведення ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням іРКК та strain imaging.

Пацієнти групи 1 при цьому отримували в складі комплексної терапії лише препарат нікорандилу в дозі 10 мг 2 рази на день без призначення прегабаліну (через відсутність показань до останнього при нормальному рівні тривожності). Отримані дані свідчать про позитивний вплив призначення нікорандилу в складі комплексної терапії як на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця у хворих на мікрovasкулярну стенокардію, так і на якість їхнього життя (за опитувальниками SAQ та SF-36).

При повторній ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу середні показники іРКК достовірно підвищувалися у пацієнтів групи 1 із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією при застосуванні нікорандилу 10 мг 2 рази на добу протягом 28 днів. Це пояснює покращення клінічного перебігу захворювання, пов'язаного з дефіцитом вазодилаторного резерву мікроциркуляції. Узагальнені дані свідчать про ефективність додавання нікорандилу до комплексного лікування у 86% пацієнтів.

Також було оцінено прояви ішемії міокарда у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією при проведенні стрес-ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу з аналізом strain imaging при прийомі нікорандилу. Отримані нами дані вказують, що призначення нікорандилу сприяє статистично достовірному підвищенню середнього у групі 1 показника GLS під час ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією. Це можна патогенетично пов'язати із покращенням вазодилаторного резерву вінцевого мікроциркуляторного русла на тлі комплексного лікування.

У нашому дослідженні проаналізовано вплив різних схем лікування на стан мікроциркуляторного коронарного русла у пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією з підвищеним рівнем тривожності. Пацієнти з ІХС, зумовленою коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеним рівнем тривожності були випадковим чином поділені на 2 групи — по 71

учаснику (див. підрозділ 3.4). Лікування в обох групах різнилося додаванням до коронарного вазодилататора нікорандилу препарату прегабалін у складі комплексної терапії. Отже, схема лікування виглядала наступним чином: в групі 2А пацієнти протягом  $28 \pm 3$  дні отримували у складі комплексної терапії нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на день, тоді як в групі 2Б – нікорандил 10 мг 2 рази на добу + прегабалін 75 мг 2 рази на добу протягом 28 днів. Через  $28 \pm 3$  дні на тлі прийому комплексної терапії проводилося повторне обстеження із опитуванням за SAQ, SF-36, HADS та опитувальником Тейлора, проведення ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу, визначенням іРКК та strain imaging.

Додавання до комплексної терапії пацієнтів із коронарною мікроvasкулярною дисфункцією та підвищеним рівнем тривожності як нікорандилу (група 2А), так і нікорандилу із прегабаліном (група 2Б) супроводжувалося достовірним покращенням середніх показників GLS на тлі введення дипіридамолу порівняно з вихідними значеннями ( $-14,5 \pm 0,92$  проти  $-18,3 \pm 0,7$ ;  $p < 0,05$ ). Проте в групі 2Б показники GLS при обстеженні через  $28 \pm 3$  дні після початку терапії знижувалися на тлі введення дипіридамолу, тоді як у групі 2А — підвищувалися, що вказувало на персистенцію ішемії міокарда при стрес-ехокардіографії з провокацією дипіридамолом в групі 2А. При цьому через  $28 \pm 3$  дні після початку лікування за відповідними схемами середній показник GLS на тлі провокації дипіридамолом в групі 2Б був статистично значуще нижчим, ніж у групі 2А ( $-22,9 \pm 1,0$  проти  $-18,3 \pm 0,7$ ;  $p < 0,05$ ). Усе зазначене вище свідчить про те, що використання як схеми комплексної терапії із додаванням нікорандилу, так і схеми «нікорандил+прегабалін» сприяють зменшенню ішемії міокарда при стрес-ехокардіографії. Однак друга схема демонструє достовірно кращі результати за показниками порівняно з першою. Зміна схеми лікування мікроvasкулярної стенокардії при підвищеному рівні тривожності шляхом додавання до тривало застосованого нікорандилу 1-місячного курсу прегабаліну 75 мг 2 рази на добу, достовірно зменшувала через 4 тижні кількість пацієнтів із ознакою коронарної мікроvasкулярної дисфункції (за критерієм chi-square,  $p < 0,05$ ), а ефективність залишалася на одному рівні впродовж 12-місячного катамнезу (достовірної різниці в частоті нормалізації індексу резерву коронарного кровотоку через 1 та 12 місяців за критерієм chi-square виявлено не було ( $p > 0,05$ )).

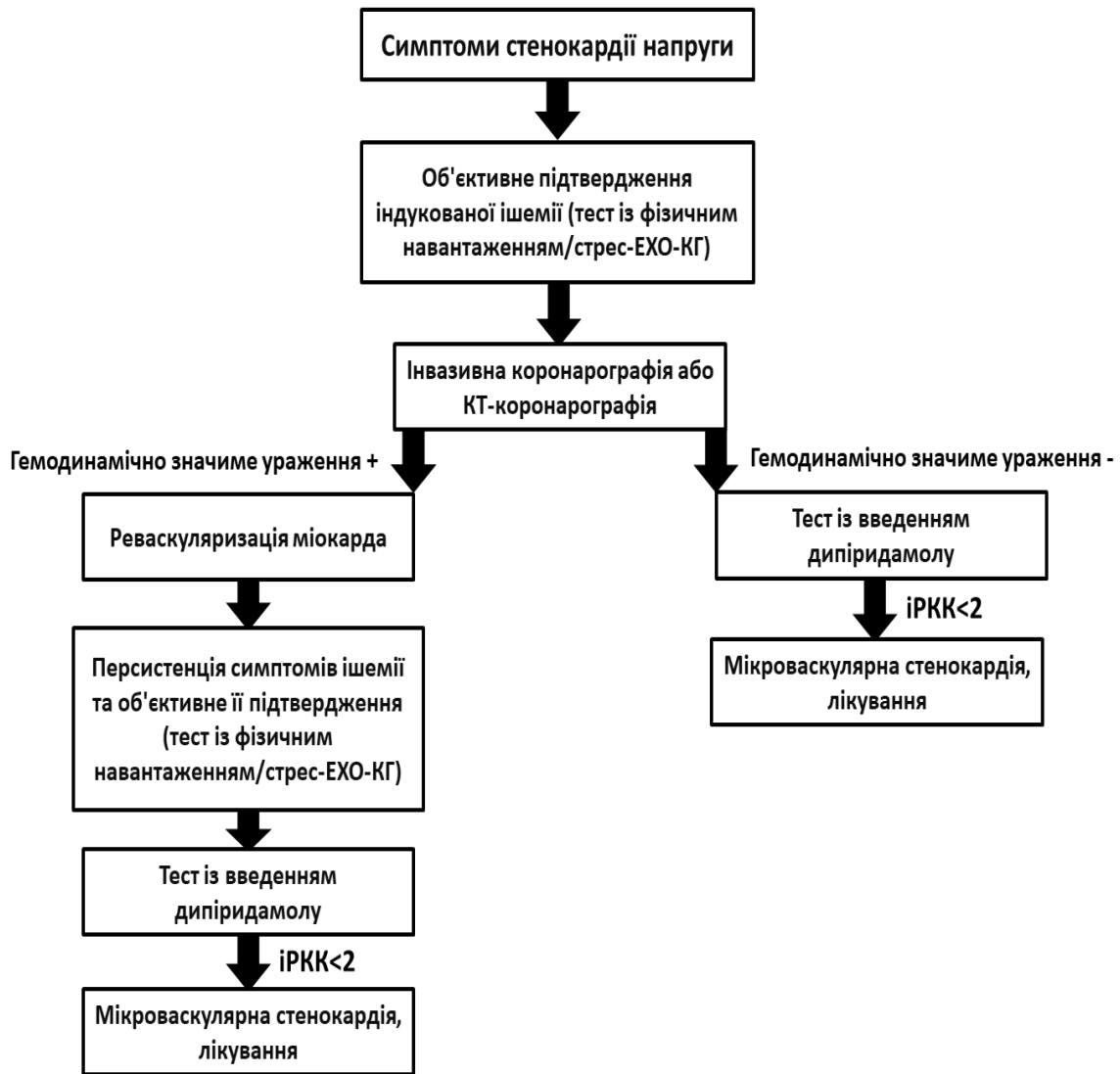


Рис. 2 Діагностичний алгоритм ведення пацієнтів з доведеною ішемією міокарду при відсутності гемодинамічно значимого атеросклерозу коронарних артерій або із персистенцією ішемії міокарду після повної епікардіальної ревазуляризації.

## Алгоритм лікування мікрovasкулярної стенокардії «нікорандил±прегабалін»



Рис. 3 Алгоритм діагностики мікрovasкулярної стенокардії та медикаментозне її лікування в залежності від наявності підвищеного рівня загальної тривожності

Наступним етапом нашого дослідження став аналіз коронарної мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів, які перенесли планове черезшкірне коронарне втручання, як можливої причини залишкової ішемії міокарда. Зі 100 залучених до цього етапу дослідження учасників до клінічної групи було включено 95 осіб (95,0%). З дослідження було виключено чотирьох осіб через незадовільну візуалізацію дистального сегмента ПМШГ ЛКА, а також одного учасника, у якого під час проби з гіпервентиляцією у ході інвазивної коронарографії зі стентуванням підтвердилася вазоспастична стенокардія. Детальну клінічну характеристику даної групи пацієнтів до ЧКВ представлено в розділі «Матеріал та методи дослідження».

Планове обстеження через  $28 \pm 3$  дні було проведено 94 з 95 хворих на ішемічну хворобу серця та стенозуючий атеросклероз коронарних артерій, яким у період із січня 2019 року по грудень 2022 року проведено первинне черезшкірне коронарне втручання.

Більш ніж у третини пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин після ЧКВ вдається виявити коронарну мікрovasкулярну дисфункцію. У третини пацієнтів зі стенозуючим коронарним атеросклерозом ішемічна хвороба має комплексний характер та є сумою макро- та мікроангіопатії системи кровопостачання серцевого м'язу. При цьому мікроангіопатія продовжує персистувати після епікардіальної реваскуляризації.

Тривале призначення нікорандилу пацієнтам із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після ЧКВ і нормальним рівнем тривожності, а

також його комбінація з прегабаліном протягом 28 днів у пацієнтів із підвищеним рівнем тривожності, демонструють значне підвищення індексу резерву коронарного кровотоку, зменшення проявів мікроваскулярної стенокардії та покращення якості життя пацієнтів.

Отриманий ефект є стійким впродовж 12 місяців лікування, що проявляється відсутністю статистично достовірної різниці у кількості пацієнтів із нормалізованим іРКК через 1 та 12 місяців терапії — 94,7% проти 96,3% відповідно ( $p > 0,05$ ).

Дослідження впливу аортокоронарного шунтування на мікроваскулярний сегмент коронарного кровопостачання проведено серед пацієнтів зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій, які перебували на лікуванні в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» у період з 1 січня 2018 року до грудня 2021 року. До дослідження залучено 31 учасника зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин, яким було проведено аорто-коронарне шунтування. Учасникам було виконано ехокардіографію з внутрішньовенним введенням дипіридамолу за стандартним протоколом для визначення індукованої ішемії міокарда та коронарного резерву кровотоку до та після операції. Аналіз впливу АКШ/МКШ на стан мікроциркуляторного коронарного русла показав, що проведення втручання не впливає на частоту виявлення коронарної мікроваскулярної дисфункції у пацієнтів з ІХС до та після процедури. При цьому, хоча після оперативного втручання спостерігається тенденція до покращення показників реактивної коронарної мікроваскулярної вазодилатації, проте достовірної різниці не виявлено. Сама хірургічна операція не впливає на кількісні та якісні показники рівня тривожності у пацієнтів, збільшуючи при цьому частоту субклінічної депресії, відповідно до опитувальника HADS, в ранньому післяопераційному періоді.

Коронарна мікроваскулярна дисфункція та її корекція у пацієнтів, яким було проведено аортокоронарне/маммарно-коронарне шунтування стала наступним напрямком дослідження. До цієї частини дослідження було включено 89 учасників, яким у період з січня 2018 до лютого 2022 рр. на базі ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» було проведено аортокоронарне/маммарно-коронарне шунтування у зв'язку зі стенозуючим атеросклерозом вінцевих судин. Пацієнтам із підтвердженою коронарною мікроваскулярною дисфункцією (іРКК < 2 або іРМК < 1,6) призначався перорально нікорандил у дозі 10 мг 2 рази на день додатково до призначеного раніше лікування. У пацієнтів із коронарною мікроваскулярною дисфункцією, у яких було виявлено підвищений рівень тривожності, додатково призначали прегабалін у дозі 75 мг 2 рази на добу. Через  $28 \pm 3$  дні після початку лікування було проведено повторне обстеження, яке включало ехокардіографію із внутрішньовенним введенням дипіридамолу та визначенням іРКК чи іРМК залежно від показника, встановленого на попередній консультації. Під час тесту також визначався глобальний показник strain для міокарда ЛШ до та після в/в ведення препарату для виявлення ознак його ішемії, проводилося повторне анкетування за опитувальниками SAQ та SF-36.

У пацієнтів з ІХС внаслідок стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин у

40,4% випадків після проведення аортокоронарного/маммарно-коронарного шунтування спостерігалися резидуальні клініко-інструментальні прояви ішемії міокарда, які були пов'язані із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та асоціювалися із порушенням вуглеводного обміну та підвищеним рівнем тривожності.

Призначення нікорандилу (тривало) пацієнтам із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після АКШ/МКШ з нормальним рівнем тривожності та комбінації нікорандилу (тривало) із прегабаліном (впродовж 1 місяця) аналогічним пацієнтам із підвищеним рівнем тривожності супроводжувалося достовірним підвищенням індексу резерву коронарного кровотоку, зменшенням проявів мікрovasкулярної стенокардії та покращенням якості їхнього життя.

Вказаний ефект був сталим протягом 12 місяців, що проявлялося відсутністю статистичної відмінності у частоті нормального резерву коронарного кровотоку через 1 та через 12 місяців після призначення лікування: 94,3% проти 97,1% випадків ( $p > 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні вирішено наукову проблему - удосконалення діагностики та лікування мікрovasкулярної дисфункції коронарного кровообігу у пацієнтів із нестенозуючим атеросклерозом епікардіальних вінцевих артерій та пацієнтів після коронарної ревазуляризації.

1. У пацієнтів з клініко-інструментальними проявами ішемії міокарда та нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій, або персистуючою ішемією міокарда після повної його ревазуляризації, визначення індексу резерву коронарного кровотоку під час ехокардіографії із внутрішньовенним введенням дипіридамолу технічно виявилось можливим у 95,0% пацієнтів з індексом маси тіла  $\leq 35$  кг/м<sup>2</sup>.

2. Серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій причиною ішемії міокарда в 77,6% випадків була коронарна мікрovasкулярна дисфункція, у 15,7% випадків — порушення співвідношення постачання/потреба в оксигенації внаслідок гіпертрофії міокарда та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, в інших 6,7% пацієнтів — коронарний вазоспазм.

3. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у 64,6% випадків поєднувалася з порушенням вуглеводного обміну ( $HbA1c \geq 5,7\%$ ), при цьому частота наявності цукрового діабету 2 типу (рівень глікованого гемоглобіну 6,5% та вище) між пацієнтами з наявністю мікрovasкулярної стенокардії та без неї достовірно не різнилася й становила 21,0% проти 16,0% відповідно ( $p > 0,05$ ).

4. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у 58,4% випадків поєднується з підвищеним рівнем загальної тривожності та достовірно знижує якість життя пацієнтів.

5. Серед пацієнтів із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією без

підвищеного рівня тривожності та відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій призначення нікорандилу у 86,0% випадків сприяло нормалізації індексу резерву коронарного кровотоку та достовірного зниження проявів мікрovasкулярної стенокардії.

6. У пацієнтів з ІХС, відсутністю гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій, коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та підвищеним рівнем загальної тривожності одночасне призначення нікорандилу та прегабаліну супроводжувалося достовірно вищими рівнями індексу резерву коронарного кровотоку ( $2,14 \pm 0,1$  проти  $1,71 \pm 0,06$  відповідно;  $p < 0,05$ ) та достовірно частішим зникненням ознак мікрovasкулярної стенокардії (89,9% проти 52,9% відповідно;  $p < 0,05$ ) порівняно із застосуванням лише нікорандилу. Зазначена частота ефективності зберігається на сталому рівні впродовж 12 місяців терапії.

7. У хворих на ішемічну хворобу серця внаслідок значущого стенозуючого атеросклерозу епікардіальних коронарних артерій у 28,0% випадків додатково відзначалася коронарна мікрovasкулярна дисфункція, а проведення інтервенційної або хірургічної ревааскуляризації міокарда не впливало на частоту та вираженість останньої в післяопераційному періоді.

8. У пацієнтів з ІХС внаслідок стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин в 34,2% випадків після черезшкірного коронарного втручання та у 40,4% випадків після аортокоронарного/маммарно-коронарного шунтування спостерігалися резидуальні клініко-інструментальні прояви ішемії міокарда, які були пов'язані із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією та асоціювалися у 73,5% випадків із порушенням вуглеводного обміну та у 58,8% випадків — із підвищеним рівнем загальної тривожності.

9. Призначення нікорандилу пацієнтам із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після ЧКВ або АКШ/МКШ з нормальним рівнем загальної тривожності сприяє достовірному підвищенню індексу резерву коронарного кровотоку (в середньому з  $1,63 \pm 0,07$  до  $2,18 \pm 0,07$ ), зменшенню проявів мікрovasкулярної стенокардії та покращенню якості життя пацієнтів. Зазначена частота ефективності зберігається на сталому рівні протягом 12 місяців терапії.

10. Призначення нікорандилу (тривало) та прегабаліну (впродовж 1 місяця) пацієнтам із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією після ЧКВ або АКШ/МКШ із підвищеним рівнем загальної тривожності сприяє достовірному підвищенню індексу резерву коронарного кровотоку, зменшенню проявів мікрovasкулярної стенокардії та покращенню якості життя пацієнтів. Зазначена частота ефективності зберігається на сталому рівні впродовж 12 місяців терапії.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Пацієнтам із характерними клінічними ознаками ішемії міокарда, підтверженої тестом із фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографією, а також із гемодинамічно незначущими ураженнями коронарних артерій за результатами візуалізаційних досліджень (КТ-коронарографія або інвазивна

коронарографія), необхідно проводити визначення індексу резерву коронарного кровотоку для діагностування мікроvasкулярної стенокардії.

2. Пацієнтам після реваскуляризації епікардіальних уражень коронарних артерій (як інтервенційним, так і хірургічним шляхом) при подальшому персистуванні ішемії міокарда, підтвердженої тестом із фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографією, слід проводити визначення індексу резерву коронарного кровотоку для діагностування мікроvasкулярної стенокардії.

3. Пацієнтам із хронічним коронарним синдромом при виявленні мікроvasкулярної стенокардії доцільно проводити визначення рівня глікованого гемоглобіну з метою корекції виявленої дисглікемії у складі комплексної терапії.

4. Пацієнтам із хронічним коронарним синдромом при виявленні мікроvasкулярної стенокардії з метою вибору тактики лікування доцільно проводити тестування на наявність підвищеного рівня тривожності за допомогою шкал опитувальників HADS та Тейлора.

5. У пацієнтів із мікроvasкулярною стенокардією та підвищеним рівнем загальної тривожності доцільно, на додаток до бета-блокаторів та блокаторів кальцієвих каналів, застосовувати комбінацію нікорандилу (10 мг 2 рази на добу, тривало) та прегабаліну (75 мг 2 рази на добу протягом 1 місяця) замість монотерапії нікорандилом.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Марушко АВ, Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ, Кузьменко СО, Руденко НМ. Віддалені результати черезшкірного коронарного втручання на стовбурі лівій коронарної артерії в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020;1(38):13-18. doi:10.30702/ujcvs/20.3803/017013-018. (Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, формування вибірки, участь у клінічному аналізі, збір клінічного матеріалу, статистична обробка) (*Scopus*).

2. Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ, Марушко ЄЮ, Саєнко ЯА, Руденко НМ, Маньковський БМ. Використання постійного моніторингу глюкози у пацієнта з ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(1):83-88. doi:10.30702/ujcvs/22.30(01)/MD011-8388. (Особистий внесок здобувача: збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації) (*Scopus*).

3. Джунь ЯЮ, Марушко ЄЮ, Саєнко ЯА, Руденко НМ, Маньковський БМ. Вплив дапагліфлозину на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця та варіабельність глікемії у пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця та супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2022;30(3):35-43. doi:10.30702/ujcvs/22.30(03)/DM031-3543. (Особистий внесок здобувача: збір та

аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації) (*Scopus*).

4. Марушко ЄЮ, Джуль ЯЮ, Руденко НМ. Алгоритм діагностики хворих з ішемічною хворобою серця залежно від стану коронарного кровообігу. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023;31(4):34-39. doi:10.30702/ujcvcs/23.31(04)/MR055-3439. (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь у зборі даних, статистичний аналіз, редагування рукопису) (*Scopus*).

5. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Левадська АА. Застосування інклісірану в пацієнтів дуже високого серцево-судинного ризику з дисліпідемією, резистентною до комбінації статинів з езетимібом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(2):33-37. doi:10.30702/ujcvcs/24.32(02)/MM040-3337. (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь у зборі даних, статистичний аналіз, редагування тексту статті) (*Scopus*).

6. Марушко ЄЮ, Стичинський ОС. Поширеність коронарної мікрovasкулярної дисфункції у пацієнтів після аортокоронарного шунтування. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(1):26-29. doi:10.30702/ujcvcs/24.32(01)/MS011-2629. (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь у зборі даних, статистичний аналіз, написання тексту статті) (*Scopus*).

7. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ, Джуль ЯЮ, Стичинський ОС. Механізми розвитку ішемічної хвороби серця у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу залежно від ниркової функції. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(4):61-66. doi:10.30702/ujcvcs/24.32(04)/MM069-6166. (Особистий внесок здобувача: формування дизайну дослідження, збір даних та участь у клінічній роботі, статистична обробка даних) (*Scopus*).

8. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ. Алгоритм ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця та кардіо-ренальним-метаболічним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2025;33(1):48-53. doi:10.63181/ujcvcs.2025.33(1). (Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, написання статті) (*Scopus*).

9. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Кучерява МВ. Роль ішемії міокарда в розвитку серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду в пацієнтів з кардіоренально-метаболічним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2024;32(3):38-44. doi:10.30702/ujcvcs/24.32(03)/MM047-3844. (Особистий внесок здобувача: формування дизайну дослідження, збір даних, формування висновків) (*Scopus*).

10. Dzhun Y, Mankovsky G, Rudenko N. The effect of increased adherence to glycemic control on coronary heart disease and quality of life in patients with concomitant impaired glucose metabolism. Georgian Medical News. 2021;(318):86–93. PMID: 34628385. (Особистий внесок здобувача: розробка дизайну

дослідження, формування вибірки, участь у клінічному аналізі, збір клінічного матеріалу, статистична обробка (*Scopus*)

11. Dzhun Y, Mankovsky G, Rudenko N, Marushko Y, Saenko Y, Mankovsky B. Glycemic Variability and its Echoes: Unveiling the Link to Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2023;108519. doi:10.1016/j.jdiacomp.2023.108519. (Особистий внесок здобувача: аналіз динаміки діастолічної функції, участь в обробці статистичних даних, підготовка тексту) (*Scopus*)

12. Марушко ЄЮ, Руденко НМ, Джунь ЯЮ. Динаміка тиску в правому шлуночку під час стрес-ехокардіографії у пацієнтів, які мають серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1(56):72. doi:10.30978/TB2024-1-72. (Особистий внесок здобувача: планування дослідження, участь у зборі даних, статистичний аналіз, редагування рукопису) (*Scopus*)

13. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Патолофізіологічні причини задишки в коморбідних пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та цукровим діабетом. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;4(59):63. doi:10.30978/TB2024-4-63. (Особистий внесок здобувача: збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації) (*Scopus*)

14. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Зубович ІВ. Комплексний підхід до лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з кардіоренальним метаболічним синдромом. Сімейна медицина. Європейські практики. 2024;4(110):95-99. doi:10.30841/2786-720X.4.2024.320819. (Особистий внесок здобувача: збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації) (*Scopus*).

15. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Зубович ІВ. Мікрovasкулярна стенокардія у пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання. Одеський медичний журнал. 2024;6(191):22-26. doi:10.32782/2226-2008-2024-6-4. (Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, написання статті) (*Scopus*)

16. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Коронарна мікрovasкулярна дисфункція у пацієнтів після ургентного черезшкірного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому. Медична наука України. 2024;20(2):39-44. doi:10.32345/2664-4738.2.2024.

17. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ. Ведення пацієнтів з різними типами ішемічної хвороби серця та кардіо-ренальним-метаболічним синдромом. Медична наука України. 2025;1(21):39-44. doi:10.32345/2664-4738.1.2025. (Особистий внесок здобувача: розробка дизайну дослідження, збір клінічного матеріалу, статистична обробка, написання статті).

18. Марушко ЄЮ, Маньковський ГБ, Джунь ЯЮ. Мікрovasкулярна стенокардія як причина ішемічної хвороби серця при відсутності значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Медична наука України. 2024;20(3):4-9. doi:10.32345/2664-4738.2.2024. (Особистий внесок здобувача:

збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації).

19. Марушко ЄЮ, Левадська АА. Мікрovasкулярна стенокардія у пацієнтів із кардіо-ренальним-метаболічним синдромом. Медична наука України. 2024;20(4). doi:10.32345/2664-4738.4.2024. (Особистий внесок здобувача: формування дизайну дослідження, збір даних та участь у клінічній роботі, статистична обробка даних).

20. Саєнко ЯА, Марушко ЄЮ, Зубович ІВ, Маньковський БМ. Цукровий діабет 2-го типу: мікро- та макросудинні ускладнення через призму клінічного випадку. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(3):34-39. doi:10.57105/2415-7252-2024-3-02.

21. Марушко ЄЮ, Джузь ЯЮ. Лікування мікрovasкулярної стенокардії при відсутності значущого атеросклеротичного ураження коронарних артерій у хворих із кардіоренальним метаболічним синдромом. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(5):45-49. doi:10.57105/2415-7252-2024-5-02. (Особистий внесок здобувача: збір та аналіз клінічних даних, участь у статистичній обробці, оформлення результатів публікації)

22. Маньковський ГБ, Марушко ЄЮ. Віддалені результати лікування різних форм ішемічної хвороби серця у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок. Діабет, ожиріння, метаболічний синдром. 2024;13(6):27-32. doi:10.57105/2415-7252-2024-6-01. (Особистий внесок здобувача: формування дизайну дослідження, оформлення тексту статті)

## ABSTRACT

*Ye. Marushko.* Chronic Ischemic Heart Disease in Patients with Coronary Microvascular Dysfunction: Diagnosis and Treatment.

The dissertation research is devoted to the study of coronary microvascular dysfunction as a cause of microvascular angina in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis, as well as a cause of residual myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease after complete interventional or surgical myocardial revascularization. This is the first national scientific work in which a detailed analysis of concomitant causes of microvascular angina (anxiety disorders and carbohydrate metabolism disturbances) has been conducted, and a diagnostic algorithm and treatment regimens have been developed depending on the presence or absence of elevated anxiety levels.

A total of 730 patients who were examined at the State Institution “National Center of Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine” from January 2016 to December 2024 were included in the study. Of these, 50 (6.8%) patients were selected to form a comparison group, while the remaining 680 (93.2%) patients with chronic stable ischemic heart disease (IHD) constituted the clinical observation group.

Patients in the clinical group (n=680) underwent invasive coronary angiography (CAG) to visualize coronary vessels, with an additional hyperventilation test to

provoke possible coronary vasospasm, followed by repeat angiography of the right and left coronary arteries. In 311 (45.7%) participants, no hemodynamically significant lesions of epicardial coronary arteries were detected, and they were classified as patients with INOCA (ischemia and non-obstructive coronary artery disease). The remaining 369 (54.3%) patients had hemodynamically significant ( $\geq 50\%$  diameter stenosis) atherosclerosis of epicardial coronary arteries. Among them, 188 (50.9%) patients were referred for percutaneous coronary intervention (PCI), while 181 (49.1%) underwent coronary artery bypass grafting (CABG). Subsequently, the proportion of patients with persistent myocardial ischemia in the post-procedural and postoperative period was assessed using exercise testing or stress echocardiography.

To investigate the etiopathogenesis of myocardial ischemia in patients without hemodynamically significant coronary artery lesions, 311 patients were analyzed. According to the hyperventilation test performed during invasive coronary angiography, coronary spasm was induced in only 21 (6.8%) patients. Thus, microvascular angina was present in more than three-quarters of examined patients with chronic stable IHD without hemodynamically significant coronary artery lesions.

Among 49 (15.7%) patients with clinical manifestations of angina and absence of hemodynamically significant epicardial coronary lesions, in whom neither coronary spasm (during hyperventilation testing) nor coronary microvascular dysfunction (based on intravenous dipyridamole testing) was detected, the primary pathogenetic factor of dyspnea and/or chest pain during physical exertion was heart failure due to diastolic dysfunction.

To evaluate the impact of coronary microvascular dysfunction on quality of life and to assess anxiety levels, patients with microvascular angina were surveyed using the HADS and Taylor questionnaires. The proportion of patients with elevated anxiety among those with coronary microvascular dysfunction was significantly higher compared to the control group ( $\chi^2=32.8$ ,  $p<0.05$ ), indicating an association between IHD and increased anxiety levels.

The prevalence of elevated glycated hemoglobin ( $\geq 5.7\%$ ) among patients with coronary microvascular dysfunction was significantly higher than in the comparison group (64.6% vs. 32.0%,  $\chi^2=18.2$ ,  $p<0.05$ ).

We hypothesized that elevated anxiety ( $\geq 8$  points on HADS and/or  $\geq 21$  points on the Taylor questionnaire) may provoke or exacerbate coronary microvascular dysfunction. Patients were divided into two groups: those with normal anxiety levels (Group 1,  $n=101$ ) and those with elevated anxiety levels (Group 2,  $n=142$ ). For further investigation, patients in Group 2 were randomized into two subgroups using the online resource "random.org": subgroup 2A ( $n=71$ ) and subgroup 2B ( $n=71$ ).

Patients in Group 1 received standard therapy with the addition of nicorandil 10 mg twice daily. In subgroups 2A and 2B, treatment differed by the addition of pregabalin for one month. Specifically, subgroup 2A received nicorandil 10 mg twice daily, while subgroup 2B received nicorandil 10 mg twice daily plus pregabalin 75 mg twice daily for 28 days. After  $28 \pm 3$  days, patients underwent repeat evaluation using SAQ, SF-36, HADS, and Taylor questionnaires, dipyridamole testing with coronary flow reserve (CFR) assessment, echocardiography, and strain imaging.

After  $28 \pm 3$  days of treatment, mean CFR values were significantly lower in subgroup 2A ( $1.71 \pm 0.06$ ) compared to subgroup 1 and subgroup 2B ( $2.25 \pm 0.2$  and  $2.14 \pm 0.1$ , respectively). In subgroup 2B, CFR values became comparable to those of subgroup 1. Both treatment regimens improved global longitudinal strain (GLS) during dipyridamole testing compared to baseline ( $-14.5 \pm 0.92$  vs.  $-18.3 \pm 0.7$ ,  $p < 0.05$ ). However, in subgroup 2B, GLS decreased during repeat testing, whereas in subgroup 2A it increased, suggesting persistence of myocardial ischemia. GLS values in subgroup 2B were significantly lower than in subgroup 2A ( $-22.9 \pm 1.0$  vs.  $-18.3 \pm 0.7$ ,  $p < 0.05$ ). These findings indicate that adding nicorandil, as well as nicorandil plus pregabalin, reduces myocardial ischemia, with the latter regimen demonstrating superior efficacy. The therapeutic effect persisted over 12 months of follow-up.

In patients with significant atherosclerotic coronary lesions undergoing PCI or CABG, coronary microvascular dysfunction was additionally present in 28.0% of cases, and revascularization did not affect its frequency or severity postoperatively. Residual myocardial ischemia occurred in 34.2% of patients after PCI and 40.4% after CABG, associated with microvascular dysfunction, carbohydrate metabolism disorders (73.5%), and elevated anxiety levels (58.8%).

Administration of nicorandil in patients with coronary microvascular dysfunction after PCI or CABG and normal anxiety levels resulted in a significant increase in coronary flow reserve (from  $1.63 \pm 0.07$  to  $2.18 \pm 0.07$ ), reduction of microvascular angina symptoms, and improvement in quality of life, with sustained effects over 12 months. In patients with elevated anxiety, combined therapy with nicorandil and pregabalin (for one month) produced similar but more pronounced improvements, also sustained over 12 months.

Keywords: ischemic heart disease, microvascular angina, anxiety disorder, coronary microvascular dysfunction, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, nicorandil, pregabalin.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АГ — артеріальна гіпертензія  
АК — аортальний клапан  
АКШ — аортокоронарне шунтування  
АКШ/МКШ — аортокоронарне із маммарно-коронарним шунтуванням  
ВНССП — великі несприятливі серцево-судинні події  
ВСС – вазоспастична стенокардія  
ГІМ — гострий інфаркт міокарда  
ГЛА — гіпертензія легеневої артерії  
ЕХО-КГ — ехокардіографія  
ІКГ – інвазивна коронарографія  
іРКК – індекс резистентності коронарного кровообігу  
ІХС — ішемічна хвороба серця  
КМД – коронарна мікрovasкулярна дисфункція  
КШ — коронарне шунтування  
МВС – мікрovasкулярна стенокардія  
МС — метаболічний синдром  
ССЗ — серцево-судинні захворювання  
ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночка  
ХЗН — хронічне захворювання нирок  
ЦД — цукровий діабет  
ЧКВ — черезшкірне коронарне втручання  
ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації  
DIA1 — перша діагональна гілка лівої коронарної артерії  
HbA1c — глікований гемоглобін  
MACE — великі серцево-судинні події  
NT-proBNP — N-термінальний сегмент попередника натрійуретичного пептиду  
RA — променева артерія  
RCA — права коронарна артерія  
RPDA — задня міжшлуночкова гілка правої коронарної артерії  
RPLA — постеро-латеральна гілка правої коронарної артерії