

УДК 616.12–009.72–085.22

Соломенчук Т. М., Слаба Н. А., Чнгрян Г. В., Процько В. В., Бедзай А. О.

Інформація про авторів

Кафедра сімейної медицини факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

РЕЗЮМЕ

Мета. Вивчити ефективність і переносимість метаболічної фармакотерапії в комплексі стандартного лікування пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС) на основі аналізу динаміки її клінічного перебігу, показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Матеріали та методи. У дослідження включено 65 пацієнтів із НС у віці 43–76 років (середній вік – $59,6 \pm 1,2$ років): 43 (66,2 %) чоловіки та 22 (33,8 %) жінки, яких було рандомізовано для консервативного лікування. На початку дослідження (у першу добу госпіталізації) та через два тижні всім пацієнтам проводили ДМАТ, визначали рівні у плазмі крові ендотеліну (ЕТ-1) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS), малонового діальдегіду (МДА) та церулоплазміну (ЦП). Пацієнти I групи ($n = 33$) на тлі стандартної фармакотерапії НС отримували фіксовану комбінацію γ -бутиробетаїну (γ -ББ) дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор, «Олайнфарм», Латвія) по 2 капсули двічі на добу, хворі II групи ($n = 32$) – мельдонію дигідрат (Мілдронат, «Гріндекс», Латвія) по 500 мг двічі на добу.

Результати. У пацієнтів із НС у період її маніфестації виявляють виражену системну ендотеліальну дисфункцію та високу активність процесів вільнорадикального окислення (зниження активності eNOS і підвищення рівнів ЕТ-1, МДА та ЦП), наслідком чого є встановлені під час ДМАТ ознаки підвищеної реактивності судин і системної дезадаптації механізмів регуляції артеріального тиску (АТ) (підвищення варіабельності АТ, збільшення

величини ранкового наростання (ВН) АТ, недостатнє нічне зниження АТ і майже вдвічі вищі рівні показника «навантаження тиском» – індексу часу (ІЧ) у нічний час). Двотижневе лікування пацієнтів із НС фіксованою комбінацією мельдонію з γ -ББ (I група) порівняно з монотерапією мельдонієм (II група) істотно пришвидшує процеси відновлення функції ендотелію та зниження активності ПОЛ, про що свідчить більш інтенсивна (приблизно в 2–4 рази) позитивна динаміка середніх рівнів ET-1 (на $22,54\%$ у I групі ($15,93 \pm 0,89 - 12,34 \pm 0,70$ пг/мл, $p < 0,05$) проти $11,02\%$ у II групі ($14,25 \pm 1,28 - 12,68 \pm 0,77$ пг/мл, $p > 0,05$)); eNOS (на $19,12\%$ у I групі ($189,12 \pm 11,69 - 233,82 \pm 14,05$ пг/мл, $p < 0,05$) проти $4,47\%$ у II групі ($201,53 \pm 12,26 - 210,96 \pm 9,23$ пг/мл, $p > 0,05$)), МДА і ЦП відповідно на $11,67\%$ ($p < 0,05$) і $6,23\%$ ($p < 0,05$) у I групі проти $8,2\%$ ($p < 0,05$) і $0,74\%$ ($p > 0,05$) у II групі. Коли не було вираженого впливу на середні рівні показників центральної гемодинаміки – систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і частоти серцевих скорочень, прийом фіксованої комбінації мельдонію з γ -ББ призводив до більш суттєвої порівняно з монотерапією мельдонієм оптимізації середніх значень показників «навантаження тиском» під час ДМАТ (ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, ВН САТ, ВН ДАТ, варіабельності САТ і ДАТ, добового індексу) та швидшого клінічного антиішемічного ефекту, про що свідчить у 2,5 рази менша частота рецидивів ангінозних приступів, зниження ризику виникнення порушень ритму серця та скорочення термінів госпіталізації з приводу НС майже на 2 дні.

Висновки. Прийом пацієнтами із НС на тлі стандартної фармакотерапії фіксованої комбінації мельдонію з γ -ББ істотно пришвидшує в них процеси відновлення функції ендотелію та зниження активності ПОЛ, сприяючи зменшенню периферичного опору, збалансуванню судинного тонуусу, стабілізації системного та регіонарного кровообігу, що виявляється швидшою позитивною динамікою середніх значень показників «навантаження тиском» під час ДМАТ, істотним покращенням клінічного перебігу НС і скороченням термінів госпіталізації.

Ключові слова: нестабільна стенокардія, мельдоніум, γ -бутиробетаїн, добове моніторування артеріального тиску.

Одним із найактуальніших завдань сучасної кардіології залишається проблема поліпшення ефективності лікування пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) через їх значну поширеність і несприятливу прогностичну значущість.

Особливу увагу фахівці приділяють оптимізації ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС), зокрема з нестабільною стенокардією (НС), з метою запобігання розвитку важких кардіоваскулярних ускладнень, включно з високим ризиком смерті.

Точних вітчизняних статистичних даних щодо поширеності НС немає. Однак, за даними американського Національного статистичного комітету, у США щорічно госпіталізують понад 1 млн хворих на НС. У європейських країнах (Франція, Німеччина, Італія, Іспанія) таких пацієнтів налічується близько 750 тисяч осіб. Інфаркт міокарда (ІМ) і раптова смерть за НС розвиваються приблизно в 10–15 % випадків, що майже втричі частіше, ніж за стабільної стенокардії. Госпітальна летальність сягає 3–4 %, трансформація в ІМ на госпітальному етапі – 6–8 %. Нефатальний ІМ виникає в 12–14 % хворих, а смертність упродовж року реєструють у 9–12 % хворих. Через 5 років у хворих із нестабільним перебігом ІХС маніфестує в ІМ 22–39 % випадків, у тому числі у фатальний – у 58 % із них [2].

У дестабілізації ІХС і розвитку НС бере участь багато механізмів, серед яких ключову патогенетичну роль відіграє дисфункція ендотелію. Її наслідком є зниження продукції вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних і протизапальних чинників (насамперед оксиду азоту (NO), простациклінів, тканинного активатору плазміногену, ендотелій-гіперполяризуючого фактору тощо) – з одного боку, підвищення синтезу вазоспастичних, прозапальних і протромботичних чинників (ендотеліну (ET-1), супероксид-аніону, тромбоксану A₂, інгібітора тканинного активатору плазміногену) – з іншого, що сприяє втраті ендотелієм своїх захисних властивостей, активізації атеросклеротичних і запальних процесів, розвитку стійкого вазоспазму, дестабілізації атеросклеротичних бляшок та їх розриву, тромбоутворенню з наступним ураженням тканин міокарда [2].

У процесі клінічного спостереження та лікування пацієнтів із НС у госпітальних умовах важливою є оцінка ризику важких ускладнень і вибір відповідної терапії з метою його максимального зниження. Згідно з даними дослідження PURSUIT [19], отриманими в результаті проведення регресійного багатофакторного аналізу, створено модель ризиків, в яку разом із віком, маркерами некрозу міокарда, депресією сегменту ST тощо включено такі гемодинамічні показники, як частота серцевих скорочень (ЧСС), рівень «офісного» артеріального тиску (АТ). Параметри добового моніторингу АТ (ДМАТ) мають сильніший зв'язок із частотою розвитку ускладнень і фатальних подій, ніж «офісний» брахіальний АТ. Сильним предиктором коронарних подій та інсульту є варіабельність систолічного АТ. Результати ДМАТ дозволяють також більш адекватно оцінювати ефективність призначеної фармакотерапії [23, 13, 14], у тому числі за НС, спрямованої на максимально можливе зниження ймовірності розвитку фатальних і нефатальних ускладнень шляхом використання низки терапевтичних заходів, що

покрощують стан системного та коронарного кровообігу. Доведено, що в пацієнтів із м'якою артеріальною гіпертензією (АГ) і високою варіабельністю АТ (ВАТ) частота розвитку ІМ та інсульту достовірно вища, ніж у хворих зі стабільно вищим середнім рівнем АТ, але меншою його варіабельністю [31, 20, 30]. У доступній фаховій літературі трапляються поодинокі публікації, присвячені вивченню динаміки основних показників ДМАТ у пацієнтів із НС залежно від її перебігу, наявності супутніх коморбідних станів і призначеної фармакотерапії.

Під час лікування хворих із ГКС традиційно переважає гемодинамічна стратегія терапії, покликана якнайшвидше відновити порушене кровопостачання міокарда. Однак разом із вазоспастичними та прокоагуляційними процесами в коронарних артеріях на рівні кардіоміоцитів (КМЦ) виникають патологічні (часто незворотні) метаболічні зміни, кінцевим результатом яких є пошкодження та руйнування клітин міокарда [2].

Метаболічні розлади в КМЦ можуть поглиблюватися і після відновлення кровопостачання в ішемізованих ділянках міокарда внаслідок так званого «синдрому реперфузії». Нездатність клітин швидко використовувати інтенсивний потік кисню, утилізувати його в умовах спровокованого ішемією метаболічного дисбалансу в КМЦ призводить до інтенсивного накопичення активних прооксидантних сполук і вільних радикалів, активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), деструкції мембран і руйнування клітин. Тому комплекс терапії гострих ішемічних уражень міокарда повинен поєднувати дві терапевтичні стратегії: гемодинамічну та метаболічну. Остання покликана покращити енергетичне забезпечення клітин міокарда шляхом корекції та збалансування процесів утворення, використання та передання енергії [1, 5], і може бути використана з метою посилення антиангінальної терапії за ГКС [2].

Одним із найбільш відомих метаболічних лікувальних засобів (ЛЗ) є мельдоній [1, 6], ефективність і безпеку якого було вивчено у хворих із різними клінічними формами ІХС: стабільною стенокардією (MILSS I) [21], інфарктом міокарда [10], після аортокоронарного шунтування [4] тощо. Фармакологічна дія мельдонію пов'язана з блокадою ферменту γ -бутиробетатінгідроксилази, який регулює синтез карнітину з ендogenous γ -бутиробетатіну (γ -ББ). У результаті в мітохондріях зменшується концентрація недоокислених жирних кислот, посилюється гліколіз і ефективніше використовується кисень, накопичується ендogenous γ -ББ. Подібно до ацетилхоліну, він впливає на відповідні рецептори в ендотелії, підвищує біосинтез NO та викликає вазодилатацію. певним недоліком дії мельдонію є недостатня швидкість процесу накопичення ендogenous γ -ББ. У осіб із виразним атеросклеротичним процесом і тривалим анамнезом ІХС запаси ендogenous γ -ББ суттєво виснажені [5, 15].

Нині арсенал ЛЗ метаболічної дії поповнився цитопротекторним препаратом Капікор, що є фіксованою комбінацією мельдонію та γ -ББ. Додавання γ -ББ одночасно з пригніченням

Його перетворення в карнітин призводить до інтенсифікації процесу синтезу NO в ендотелії та прискореного розвитку низки NO-залежних ефектів: антиоксидантного, антиагрегантного, антикоагулянтного, вазодилатуючого тощо. Завдяки синергічності дії мельдонію та γ -ББ їх фіксована комбінація дозволяє швидко збалансувати процеси доставки та використання кисню в тканинах міокарду, мозку та інших органів-мішеней, досягати швидкого та стійкого антиішемічного ефекту [5, 15] і виявляти виражені ангіопротективні властивості. Передбачається, що прямий і опосередкований вплив цього препарату на стан і функцію артерій (особливо дрібних) може сприяти позитивним змінам основних гемодинамічних параметрів ДМАТ і суттєво покращувати клінічний перебіг НС.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи – вивчити ефективність і переносимість метаболічної фармакотерапії в комплексі стандартного лікування пацієнтів із нестабільною (прогресуючою) стенокардією на основі аналізу динаміки її клінічного перебігу, показників ДМАТ, циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та ПОЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 65 пацієнтів із нестабільною (прогресуючою) стенокардією у віці 43–76 років (середній вік – $59,6 \pm 1,2$ років): 43 (66,2 %) чоловіки та 22 (33,8 %) жінки, яких було рандомізовано для консервативного лікування. Супутню АГ мали 70,8 % хворих, ІМ у анамнезі – 36,9 %, надмірну вагу тіла або ожиріння – 63,1 %, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – 12,3 %. У дослідження не включали пацієнтів із важкою та злякисною АГ, важкою серцевою недостатністю (III–IV функціональний клас за NYHA), вадами серця, декомпенсованим ЦД, тяжкими захворюваннями печінки та органів кровотворення. На початку дослідження (у першу добу госпіталізації) та через два тижні всім пацієнтам проводили ДМАТ і визначали рівні циркулюючих маркерів ендотеліальної дисфункції та ПОЛ.

Добове моніторування АТ здійснювали за допомогою осцилометричного апарату ВАТ 41-1 (Україна) з плечовою манжеткою. Моніторування АТ тривало протягом 24 годин. Інтервал між вимірами АТ у денний час (06:00–21:59) складав 15 хвилин, а в нічний (22:00–05:59) – 30 хвилин. Аналізували такі показники ДМАТ: середньодобовий, середньоденний, середньонічний систолічний АТ (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ); максимальні та мінімальні значення АТ за вказані проміжки часу; середньодобовий пульсовий АТ; ступінь нічного зниження АТ за добовим індексом (ДІ); індекс часу (ІЧ); варіабельність АТ (окремо для нічного та денного періодів). Добовий індекс у межах 10–20 % розцінювали як нормальний тип нічної зміни АТ (добовий профіль АТ типу «dipper»), менше 10 % – як недостатнє зниження АТ (типу «non-dipper»), більше 20 % – надмірне зниження нічного АТ (типу «over-dipper»), менше 0 – підвищення нічного АТ (типу «night-peaker») [3, 7, 12]. З урахуванням дискомфорту [23] для пацієнтів, пов'язаного з роботою апарату для ДМАТ (повторюване інтенсивне стискання манжетою плеча, шум і т. п.) перше дослідження добового профілю АТ здійснювали після проведення всіх необхідних діагностично-лікувальних заходів (згідно з протоколами надання допомоги за ГКС), знеболення та відносної стабілізації самопочуття хворого.

Стан функції ендотелію досліджували шляхом визначення рівнів у плазмі крові ЕТ-1 і ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Уміст у крові ЕТ-1 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою аналізатора Immunochem-2100 з використанням реактивів фірми Cloud-Clone Corp. (США), eNOS – з використанням реагентів компанії Wuhan Eiaab Science Co., Ltd (Китай). Активність ПОЛ встановлювали за рівнями малонового діальдегіду (МДА), що визначали за методом Гаврилова В. В. і Коробейнікової Е. Н., і церулоплазміну (ЦП) – за методом Ревіна Н. у модифікації Бестужева С. В. і Колб В. Г.

Усі хворі отримували стандартну фармакотерапію НС, яка містила антикоагулянти, антиагреганти, інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, статини, блокатори β -адренорецепторів тощо. Залежно від призначеної додатково метаболічної терапії методом випадкової вибірки було сформовано дві групи хворих. Першу групу (n = 33) склали пацієнти яким до стандартної терапії додавали фіксовану комбінацію γ -ББ дигідрату (60 мг) і мельдонію дигідрату (180 мг) (Капікор, «Олайнфарм», Латвія) по 2 капсули двічі на добу; другу групу (n = 32) – пацієнти, які на тлі стандартного лікування отримували мельдонію дигідрат (Мілдронат, «Гріндекс», Латвія) по 500 мг двічі на добу.

Ефективність і безпеку терапії оцінювали як відсоток змін (Δ (%)) середніх рівнів перелічених вище показників між їх вихідними величинами та рівнями, визначеними через 2 тижні лікування. Переносимість запропонованої терапії визначали за частотою

виникнення та характером побічних ефектів протягом усього періоду спостереження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм STATISTICA (версія 6.0). Достовірність відмінностей між групами за кількісними ознаками оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (у разі нормального розподілу) та критерію Вілкоксона – Манна – Уїтні (у разі розподілів, відмінних від нормального). Відмінності вважалися достовірними за рівня значимості $> 95\%$ ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На початку дослідження у двох групах обстежених хворих спостерігали підвищення окремих показників ДМАТ, які відображають пресорне навантаження на артеріальну стінку. Середньодобові та середньоденні рівні САТ/ДАТ у двох групах хворих не перевищували допустимих значень (таблиця 1), бо на момент проведення першого ДМАТ пацієнти вже отримували необхідну фармакотерапію НС, що містила гіпотензивні, знеболювальні, заспокійливі ЛЗ тощо. Середній пульсовий артеріальний тиск (ПАТ) коливався в межах вищих за оптимальні значення: $48,08 \pm 2,06$ мм рт. ст. (уночі) – $50,07 \pm 1,78$ мм рт. ст. (вдень) у хворих I групи, відповідно $46,24 \pm 3,11$ мм рт. ст. – $48,11 \pm 1,74$ мм рт. ст. – у пацієнтів II групи. На сьогодні нормативів для ПАТ остаточно не встановлено, однак доведено, що чим вище цей показник, тим гірше прогноз у хворого [11]. Деякі автори вважають оптимальним рівень офісного ПАТ < 50 мм рт. ст., середньодобового ПАТ < 45 мм рт. ст. [3].

На початку дослідження у хворих обох груп реєструвались вищі за цільові значення ($< 120/70$ мм рт. ст.) середні рівні нічного САТ і особливо – нічного ДАТ (відповідно $121,38 \pm 2,98$ / $73,31 \pm 2,78$ (I група) і $122,42 \pm 2,99$ / $76,17 \pm 3,87$ мм рт. ст. (II група) ($p > 0,05$)), що свідчило про підвищення загального периферичного судинного опору, переважно в нічний час. Останнє підтверджується також і переважанням показника індексу часу (ІЧ) для ДАТ перед аналогічним показником для САТ (таблиця 2). Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями перевищення ІЧ понад 25 % у лікованих хворих на АГ є показником поганого контролю АТ [3, 7, 12], що у випадку розвитку НС пояснюється симпатичною гіперактивністю на тлі вираженої системної ендотеліальної дисфункції та збільшення периферичного судинного опору. Підвищений рівень ДАТ та ІЧ САТ/ДАТ, особливо в нічний час, визнано одним із факторів ризику розвитку повторних епізодів НС

або нефатального ІМ [9].

Таблиця 1

Динаміка середніх рівнів САТ, ДАТ, ПАТ і ЧСС у I і II групах пацієнтів із НС до та через 2 тижні спостереження

Показники	I група (n = 33)			II гр
	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)	На початку
Середньодобові показники				
САТ, мм рт. ст.	124,49 ± 2,15	115,48 ± 1,79*	-7,1	125,69 ± 2,31
ДАТ, мм рт. ст.	74,50 ± 1,58	69,19 ± 1,45*	-7,2	77,58 ± 2,13
ПАТ, мм рт. ст.	49,99 ± 1,69	46,28 ± 1,70*	-7,4	48,11 ± 1,74
ЧСС, уд./хв.	73,91 ± 1,85	72,94 ± 2,03	-1,31	71,96 ± 2,41
Середньоденні показники				
САТ, мм рт. ст.	126,27 ± 2,28	118,34 ± 1,86*	-6,3	126,17 ± 2,57
ДАТ, мм рт. ст.	76,19 ± 1,69	70,88 ± 1,66*	-6,9	78,58 ± 2,19
ПАТ, мм рт. ст.	50,07 ± 1,78	47,45 ± 1,65	-5,2	47,58 ± 1,60
ЧСС, уд./хв.	75,89 ± 2,21	75,22 ± 2,18	-0,88	73,83 ± 2,51
Середньонічні показники				
САТ, мм рт. ст.	121,38 ± 2,98	110,59 ± 2,16*	-8,9	122,42 ± 2,99
ДАТ, мм рт. ст.	73,31 ± 2,78	65,76 ± 2,01*	-10,3	76,17 ± 3,87
ПАТ, мм рт. ст.	48,08 ± 2,06	44,82 ± 2,49*	-6,8	46,24 ± 3,11
ЧСС, уд./хв.	64,99 ± 1,80	64,67 ± 2,46	-0,49	63,85 ± 1,92

Примітка. *p < 0,05, достовірність різниці між початком і 2 тижнем лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників «навантаження тиском» у I і II групах пацієнтів із НСД та через 2 тижні спостереження

Показники	I група (n = 33)			II група (n = 33)
	На початку	Через 2 тижні	Δ (%)	
Середньодобові показники				
ІЧ САТ, %	27,97 ± 3,60	19,86 ± 4,75*	-28,9	30,63 ± 5,84
ІЧ ДАТ, %	28,31 ± 5,99	16,32 ± 5,67**	-42,4	33,01 ± 5,38
Вар. САТ, мм рт. ст.	20,02 ± 6,69	14,61 ± 7,53*	-27,0	19,16 ± 4,79
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	14,82 ± 5,72	12,17 ± 6,50	-17,9	15,72 ± 6,18
ВН САТ, мм рт. ст.	64,84 ± 7,41	46,91 ± 5,84*	-27,7	57,22 ± 6,56
ВН ДАТ, мм рт. ст.	38,84 ± 8,13	33,91 ± 7,46*	-12,7	37,98 ± 6,63
ДІ САТ, %	3,88 ± 1,96	6,56 ± 2,14*	40,8	2,98 ± 2,29
ДІ ДАТ, %	3,78 ± 2,76	7,24 ± 2,98*	47,8	3,07 ± 2,59
Середньоденні показники				
ІЧ САТ, %	26,05 ± 5,32	18,33 ± 6,91*	-29,6	28,85 ± 4,56
ІЧ ДАТ, %	20,59 ± 3,99	8,43 ± 2,08**	-59,1	23,05 ± 5,09
Вар. САТ, мм рт. ст.	21,94 ± 6,82	16,81 ± 5,39*	-23,4	20,39 ± 6,73
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	16,25 ± 5,74	12,63 ± 4,08*	22,3	17,62 ± 5,26
Середньонічні показники				
ІЧ САТ, %	32,36 ± 5,81	23,64 ± 4,63*	-26,9	34,01 ± 6,82
ІЧ ДАТ, %	39,86 ± 6,45	21,84 ± 6,07*	-45,2	43,95 ± 7,64
Вар. САТ, мм рт. ст.	18,45 ± 3,23	13,72 ± 3,10*	-25,6	17,73 ± 2,76
Вар. ДАТ, мм рт. ст.	13,19 ± 4,65	11,55 ± 3,51	-12,4	13,16 ± 3,39

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,01, достовірність різниці між початком і 2 тижнем спостереження. Вар. – варіабельність; ВН – величина ранкового наростання.

Таблиця 3

Динаміка середніх рівнів циркулюючих маркерів ендотеліалу та показників ПОЛ у I і II групах пацієнтів із НС до початку лікування та 2 тижні спостереження

Показники	Референтні значення	I група (n = 33)	
		1 доба	14 доб
ЕТ-1, пг/мл	4,40-7,87	15,93 ± 0,89	12,34 ± 0,89
eNOS, пг/мл	180-350	189,12 ± 11,69	233,82 ± 11,69
МДА, нмоль/мг	0,21-0,45	0,60 ± 0,01	0,53 ± 0,01
ЦП, мг/л	300,0-380,0	410,57 ± 12,88	384,98 ± 12,88
Показники	Референтні значення	II група (n = 32)	
		1 доба	14 доб
ЕТ-1, пг/мл	4,40-7,87	14,25 ± 1,28	12,68 ± 1,28
eNOS, пг/мл	180-350	201,53 ± 12,26	210,96 ± 12,26
МДА, нмоль/мг	0,21-0,45	0,61 ± 0,018	0,56 ± 0,018
ЦП, мг/л	300,0-380,0	391,55 ± 12,58	388,66 ± 12,58

Примітка. *p < 0,05, достовірність різниці між початком і 2 тижні спостереження