

## АНОТАЦІЯ

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

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

### **Зміст анотації**

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

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

### **Завдання дослідження:**

1. Провести оцінку основних факторів ризику у чоловіків, які перенесли ІМ у молодому віці.
2. Вивчити клінічний перебіг та особливості ураження коронарних артерій у чоловіків молодого віку, які перенесли ІМ.

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

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

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

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

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

#### **Наукова новизна дослідження.**

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

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

Вперше встановлено, наявність взаємозв'язку між показником толерантності до фізичного навантаження (максимально досягнутим споживанням кисню) та сироватковим вмістом загального та вільного тестостерону у молодих хворих з інфарктом міокарда, що підкреслює

важливість визначення даних лабораторних параметрів з метою оцінки прогнозу перебігу захворювання та вибору медикаментозної терапії.

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

### **Практичне значення.**

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

### **Основний зміст та результати.**

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

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

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

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

Хворим у стаціонарі було виконано: електрокардіографію (ЕКГ), тест з дозованим фізичним навантаженням, визначення показників агрегації тромбоцитів, показників ендотеліальної функції, рівня гомоцистеїну, рівнів вільного та загального тестостерону, ліпідного спектру та інші лабораторні обстеження. Проведено анкетування за допомогою опитувальників SF-36 та ПЕФ-5. Сформовано три групи в залежності від отриманого лікування БАБ для аналізу: I група – 37 пацієнтів, що у схемі лікування отримували небіволол; II група – 44 пацієнти, що у схемі лікування отримували бісопролол; III група – 31 пацієнт, не отримували БАБ (у зв'язку з наявністю протипоказань). Позагоспітальне спостереження (упродовж 6 місяців).

За клініко-анамнестичними характеристиками хворі чоловіки молодого віку мали обтяжливий анамнез із сімейним розвитком передчасної ішемічної хвороби серця (ІХС) 28,6%, з них палили 62,2% та 10,7% мали високий індекс

маси тіла ( $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ ). Аналіз основних факторів ризику показав, що у більшості обстежених пацієнтів молодого віку спостерігалася дисліпідемія. Встановлено, що хворі на ІМ мають достовірно менші рівні ліпопротеїдів високої щільності, в порівнянні з КГ ( $0,96 \pm 0,09$  проти  $1,11 \pm 0,08$  у КГ). Артеріальна гіпертензія достовірно частіше зустрічалась у хворих з ІМ, порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ).

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

За даними КВГ основної групи, 77,6% молодих чоловіків мали багатосудинне ураження коронарних артерій, тобто в 4 випадках з 5 мало місце ураження більше, ніж однієї судини. Більшість пацієнтів мали великовогнищеве ураження міокарда за даними ЕКГ – 83,9%. Аналіз проведеного реперфузійного лікування у гострому періоді показав, що у 90% молодих пацієнтів було проведено стентування лише однієї інфаркт-залежної коронарної артерії.

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

пацієнтів. Більше половини випадків складала атипова клінічна симптоматика ІМ. За ступенем ураження ІМ з зубцем Q спостерігався у 46,9% пацієнтів похилого віку.

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

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

За нашими спостереженнями майже у 26% пацієнтів, що перенесли ІМ, та у 11,4% ( $p < 0,05$ ) контрольної групи зустрічались випадки гіпергомоцистеїнемії, що підтверджує дані про вплив гомоцистеїну на розвиток ІХС та на агрегаційні властивості тромбоцитів. При аналізі показників швидкості агрегації тромбоцитів та її ступеня в процесі лікування хворих на ІМ виявлено дані, що підтверджують ефективність подвійної антитромбоцитарної терапії та її вплив на показники агрегації.

За даними анкетування за допомогою опитувальника ПЕФ-5 нормальна еректильна функція (ЕрД) спостерігалась лише у 16% пацієнтів молодого віку, що перенесли ІМ. Згідно статистичного аналізу ВШ склало 15,086 (95% ДІ 6,07-37,49), що означало суттєву асоціацію еректильної дисфункції з ІМ і

вказує на можливий взаємозв'язок між порушеннями еректильної функції та виникненням серцево-судинних захворювань у осіб молодого віку.

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

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

У пацієнтів молодого віку, які перенесли ІМ, виявлено суттєві зміни показника потужності навантаження (PWC 170), які в групі контролю майже в 2 рази вищі за результати у хворих на ІМ ( $p < 0,05$ ). Також здорові люди, що увійшли до КГ, мали значно вищу економічність роботи серця за даними показника коефіцієнту втрати резерву міокарда (KBPM) ( $p < 0,05$ ). Отримані данні можуть бути обумовлені декількома причинами, зокрема, залишковою ішемією міокарда, детренованістю пацієнтів, неповною реваскуляризацією у хворих з багатосудинним ураженням, що підтверджує важливість та необхідність проведення фізичної реабілітації у молодих пацієнтів з метою швидкого повернення їх до праці.

Упродовж 6-місячного спостереження за хворими молодого віку, які перенесли ІМ, нами відмічалось достовірне покращення показників ендотеліальної функції та показників тесту з дозованим фізичним

навантаженням під впливом комплексного лікування у всіх пацієнтів, які були розділені на 3 групи в залежності від призначення БАБ.

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

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

Аналіз показав, що протягом 6 місяців спостерігається достовірне зменшення ET-1 у всіх трьох групах ( $p < 0,05$ ), а також зниження у групі пацієнтів, що отримували небіволол у порівнянні з показниками II (приймали бісопролол) та III груп (не приймали БАБ) ( $p < 0,05$ ).

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

Раннє виявлення та модифікація факторів ризику, вивчення додаткових маркерів та предикторів захворювання, таких як підвищений рівень гомоцистеїну, розвиток еректильної дисфункції, дослідження та визначення маркерів порушень ендотеліальної функції можуть сприяти виявленню груп ризику розвитку ІМ у молодому віці. У зв'язку з «помолодшанням» інфаркту міокарда, особливо гостро постає питання відновлення працездатності

молодої когорти пацієнтів, для яких рання інвалідизація пов'язана не лише з економічними втратами, але й психологічною травмою.

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

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

## ANNOTATION

*Makukha Yu.M.* **Clinical features and improvement of approaches to the treatment of patients with myocardial infarction at a young age.** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

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

### **Content of Annotation**

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

**Aim of the study:** to improve the treatment of young male patients with myocardial infarction based on a comprehensive data analysis of clinic,

laboratory, and instrumental examination of patients and the analysis of the effectiveness of individual  $\beta$ -blockers (BAB).

**Objectives of the study:**

1. To assess the main risk factors in men who have suffered MI at a young age.
2. To study the clinical course and features of coronary artery disease in young men who have suffered MI.
3. To investigate platelet aggregation, NO, homocysteine and endothelin-1 levels in young MI patients.
4. To study the indicators of total and free testosterone, erectile dysfunction in patients with MI at a young age.
5. To evaluate the influence of bisoprolol and nebivolol on the indicators of physical endurance in men after MI at a young age and to develop recommendations for their differentiated use.

**Object of the study:**

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

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

**Scientific novelty of the study:**

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

Scientific data on the high prevalence of erectile dysfunction, which may be an early marker of coronary artery disease, have been refined and a clear relationship

has been found between the decrease of total and free testosterone levels and erectile function in young patients with myocardial infarction.

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

A new pathogenetically sound approach to the choice of  $\beta$ -blockers in young men with myocardial infarction, based on the data obtained in the study, has been developed. Nebivolol has been shown to have a more significant impact on improving endothelial function and an additional positive effect on exercise tolerance compared to bisoprolol.

**Practical significance:**

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

**Main content and results:**

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

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

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

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

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

According to clinical and anamnestic characteristics, young male patients had an aggravating anamnesis of premature coronary artery insufficiency (28.6%), 62.2% of whom smoked and 10.7% had a high body mass index ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ). The analysis of the main risk factors showed that most examined young patients

had dyslipidemia. It was found that MI patients have significantly lower levels of high-density lipoproteins compared with the control group (CG) ( $0.96 \pm 0.09$  vs.  $1.11 \pm 0.08$  in CG). Hypertension was significantly more common among MI patients compared with the control group ( $p < 0.05$ ).

In the main group, the clinical course of the disease began with an anginal attack in all young patients, 52% of whom were admitted to hospital within the first 3 hours after the onset of pain; 14% within 6 hours; 34% were hospitalized at 12-hour interval, which allowed doctors to perform urgent coronary angiography and PCI for all patients. Of 112 men in the main group, only 15.2% of young patients had a history of anginal attacks in the last month before MI. Urgent coronary ventriculography along with subsequent endovascular intervention was the main method of revascularization in patients with ACS. All patients received standard therapy that met the recommendations of European Society of Cardiology and Ukrainian Association of Cardiology at the time of enrollment.

According to CVG of the main group, 77,6% of young men had multivascular lesions of the coronary arteries, that is 4 in 5 cases had the damage to more than one vessel. The majority of patients had focal myocardial infarction according to ECG data (83,9%). The analysis of reperfusion treatment in the acute period showed that 90% of the young patients underwent stenting of only one infarct-dependent coronary artery.

In contrast to young patients, only 39,9% of elderly patients were hospitalized during the first 12 hours (therapeutic reperfusion window). Only 25,2% of patients in this group received reperfusion treatment in the acute period. Among elderly patients, various variants of clinical symptoms in the acute period of MI were observed. At the same time the typical anginal status is observed only in 48,95% of patients. More than half of the cases were atypical clinical symptoms of MI. The degree of MI with Q wave was observed in 46,9% of elderly patients.

Markers of endothelial function based on the study of NO synthases were studied and analyzed. Young MI patients had significant shifts in endothelial function of NOS -2 compared with the control group ( $p < 0,05$ ), which may

indicate its negative impact on the pathogenesis of myocardial infarction and the future development of heart failure, as confirmed by recent studies. There was also a deviation of NOS-3 ( $p < 0,05$ ) during the study in the main group of patients, which may indicate the impact of this indicator on the development of atherosclerosis at a young age and an increased risk of cardiovascular diseases.

Similar changes were observed in the study of ET-1 levels, in addition, the data indicated the relationship between endothelin levels and platelet aggregation properties of young MI patients, which confirms the literature materials on its impact on the course and prognosis of myocardial infarction.

According to the observations, almost 26% of MI patients and 11,4% ( $p < 0,05$ ) of the control group had cases of hyperhomocysteinemia, which confirms the data on the effect of homocysteine on the development of coronary heart disease and platelet aggregation properties. The analysis of platelet aggregation properties revealed the data that indicate the effectiveness of dual antiplatelet therapy and its influence on the aggregation properties.

According to questionnaire IIEF-5 normal erectile function was observed in only 16% of young patients with MI. According to the statistical analysis, OR was 15,086 (95% CI 6,07-37,49), which indicated a significant association of erectile dysfunction with MI, which indicated the relationship between CVD and erectile dysfunction at a young age.

Young men with myocardial infarction along with erectile dysfunction, experienced the decrease in total testosterone level in 1,2 times compared with CG ( $p < 0,05$ ) and the decrease in free testosterone level in 1,7 times ( $p < 0,05$ ). The correlation between the free testosterone level and the degree of ED (KK 0.72 ( $p < 0,05$ )), which is consistent with the opinion of many authors that erectile dysfunction can be one of the early syndromes of coronary heart disease, was revealed.

It was found that according to the test with dosed exercise, young men after myocardial infarction had significantly worse physical performance than CG patients, only 73 (65,2%) patients reached the estimated heart rate, despite

revascularization. Thus, the maximum power of the last degree of load was  $112 \pm 9,4$  W in patients versus  $149,6 \pm 8,5$  W in CG ( $p < 0,05$ ). This is confirmed by another indicator - the duration of exercise, which was  $7,1 \pm 0,4$  minutes in patients after MI, and  $9,4 \pm 0,4$  minutes in CG ( $p < 0,05$ ).

Significant changes in the load capacity index (PWC 170) were found in young patients who underwent MI, which in the control group were almost 2 times higher than the results in patients with MI ( $p < 0,05$ ). People with good health, who were part of CG, also had significantly higher heart rate, according to the myocardial reserve expenditure coefficient. The obtained results may be due to several reasons: residual myocardial ischemia, detraining of patients, incomplete revascularization due to multivascular lesions, which confirms the need for physical rehabilitation among young patients for fast return to work activity.

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

A significant difference appears in the analysis of BAB effect on other indicators of the sample with dosed exercise. There was an increase in exercise time in the nebivolol group to 15,6%, compared with patients receiving bisoprolol (up to 6,8%) ( $p < 0,05$ ). The estimated load capacity of 15,2% in the nebivolol group indicated greater nebivolol efficacy on dosed exercise.

During the 6-month follow-up, there was positive dynamics of endothelial function in NOS-2, ET-1 and NOS-3. In the group of patients receiving nebivolol, the decrease in NOS-2 was more significant ( $p < 0,05$ ) compared with other groups, which can be explained by the additional positive effect of nebivolol, a drug with NO activity.

The analysis of the dynamics of ET-1 showed that within 6 months there was a significant decrease in endothelin levels in all 3 groups ( $p < 0,05$ ), as well as a decrease in the group of patients receiving nebivolol compared with groups II (took bisoprolol) and III (didn't take bisoprolol) ( $p < 0,05$ ).

Similar to other indicators, nebivolol in patients was associated with a more crucial increase in serum NOS-3 levels ( $p < 0,05$ ). These results may be related to the effect on endothelial function of drugs that stimulate the release of NO and enhance antioxidant protection of tissues.

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

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

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

**Наукові праці, в яких відображено основні наукові результати дослідження:**

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

2. Макуха ЮМ, Андреев ЕВ, Кравченко АН. Содержание общего тестостерона и особенности его фракционного состава у проживающих в крупном городском центре мужчин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте

до 50 лет. Лаб. диагностика. Вост. Европа. 2019;8(2):212-6. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

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

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

#### **Наукові праці, які засвідчують апробацію результатів дослідження:**

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

2. Макуха ЮМ, Андреев ЄВ, Кравченко АМ. Взаємозв'язок між толерантністю до фізичного навантаження та рівнями тестостерону в пацієнтів молодого віку, які перенесли інфаркт міокарда. В: Матеріали наук.-практ. конф. Проблеми і перспективи розвитку клінічної і профілактичної медицини та громадського

здоров'я: міждисциплінарні аспекти (до 10-річчя Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами); 2019 Жовт 24-25. Клін. та профілакт. медицина. 2019;(3-4):150. *(Дисертантом зібрано матеріал, проаналізовано літературні джерела з проблеми, висновки сформульовані спільно з керівником, підготовлено матеріали до друку).*

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

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