

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ  
КАФЕДРА СІМЕЙНОЇ ТА СОЦІАЛЬНОЇ МЕДИЦИНИ

УДК: 616.12-005.4-06:616.127-098-085(043.3)

**Мещенінов Артем Ігорович**\_\_

**МІСЦЕ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ  
ХВОРОБИ СЕРЦЯ, ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ ХВОРОБИ.**

14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник  
Лаба Віктор Васильович  
доцент кафедри внутрішніх хвороб,  
к. мед.н.

СУМИ 2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	с.3	
ВСТУП.....	с.5	
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ		
1.1.Епідеміологічні аспекти ішемічної хвороби серця.....	с.8	
1.2.Фактори ризику виникнення ІХС.....	с.10	
1.3. Сучасна класифікація ішемічної хвороби серця.....	с.13	
1.4.Особливості обміну речовин та енергії в міокарді в нормі та в стані ішемії.....	с. 14	
1.5. Ендогенні механізми кардіоцитопротекції.....	с.16	
1.6.Основні діагностичні критерії стабільної ішемічної хвороби.....	с.20	
1.7.Сучасні рекомендації щодо ведення пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця.....	с.21	
1.8.Основні відомості про препарати, які впливають на метаболізм міокарду в умовах ішемії.....	с.25	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.		
2.1. Характеристика хворих, включених у дослідження.....	с. 29	
2.2. Методи дослідження.....	с.32	
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....		с.38
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		с.45
ВИСНОВКИ.....		с.47
ПАКТИЧНІТРЕКОМЕНДЦІЇ.....		с.48
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		с.49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		с.50

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІХС - ішемічна хвороба серця

ЕКГ - електрокардіографія

ЕхоКС - ехокардіоскопія

ІМ - інфаркт міокарду

СС - стабільна стенокардія

ФК - функціональний клас

СН - серцева недостатність

АГ - артеріальна гіпертензія

ОФТ - оптимальна фармакотерапія

КА - коронарні артерії

АТФ - аденозинтрифосфорна

Г-6-ф - глюкозо-6-фосфат;

ЖК - жирні кислоти;

КПТ-1 - карнітинпальмітоїлтрансфераза;

МСТ-1 - транспортер монокарбоксільних кислот;

ПДГ - піруватдегідрогіназа;

СР - саркоплазматичний ретикулум;

ТГ - тригліцериди;

ТЖК - транспортер жирних кислот;

Фн - неорганічний фосфат;

ЦЛК - цикл лимонної кислоти;

ХХН - хронічна хвороба нирок;

ЦД - цукровий діабет;

ХС – холестерин;

ТГ – тригліцериди;

РКС - раптова коронарна смерть;

ФВ - фракція викиду;

ЛШ - лівий шлуночок;

## ВСТУП

### АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Хвороби серцево-судинної системи до теперішнього часу залишаються основною причиною смерті населення розвинених країн світу і України в тому числі. За даними ряду авторів, у структурі смертності від серцево-судинних захворювань провідне місце займає ішемічна хвороба та її ускладнення. [9,10]

Незважаючи на появу сучасних антиангінальних і гіпотензивних засобів, постійне вдосконалення їх фармакокінетики і фармакодинаміки, ефективність традиційних препаратів залишається недостатньою навіть при адекватній та регулярній терапії. Тому проблема підвищення ефективності лікування хронічних хвороб серцево-судинної системи, і насамперед ІХС, залишається досить актуальною.[13]

Сучасна стратегія надання допомоги хворим на ІХС, по-перше, передбачає призначення препаратів, дія яких спрямована на поліпшення прогнозу в даній категорії хворих (антитромбоцитарні та гіполіпідемічні препарати, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та бета-адреноблокатори). По-друге, не менш важливим аспектом в лікуванні пацієнтів зі стенокардією є поліпшення якості їх життя, що досягається застосуванням антиангінальних засобів, таких як нітрати, антагоністи кальцію, бета-адреноблокатори та інгібітори І<sub>f</sub>каналів синусового вузла[1,35]. Враховуючи той факт, що в основі формування морфофункціональних змін міокарда та судинного русла лежить порушення внутрішньоклітинного енергетичного обміну, обумовлене його гіпоксією внаслідок порушення коронарного кровотоку, використання препаратів гемодинамічної дії (бета-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, нітратів) має повною мірою забезпечувати оптимізацію співвідношення між потребами серцевого м'яза в кисні і його доставкою.[63] Однак, як показують результати ряду досліджень, дані препарати не завжди ефективно контролюють симптоми захворювання навіть при використанні їх в раціональних комбінаціях. Сучасні

дослідження довели, що навіть хірургічне лікування ІХС не завжди призводить до поліпшення стану пацієнтів. [52]

Ймовірно, це пов'язано з тим, що можливості терапії обмежені умовами функціонування міокарда при ішемії, наявністю інших адаптаційних і дезадаптаційних процесів, що роблять істотний вплив на кардіоміоцити і міокард в цілому. Крім того, традиційний гемодинамічний підхід до лікування хворих зі стабільною стенокардією часто не задовольняє ні лікаря, ні самих хворих: більше 60 % пацієнтів з ІХС оцінюють якість свого життя як незадовільний або погане, а у половини хворих, як мінімум двічі в тиждень виникають напади стенокардії спокою.[52,37]

Тому в даний час назріла необхідність використання принципово нових шляхів у лікуванні ІХС у зв'язку з розумінням сутності порушень, що відбуваються у метаболізмі кардіоміоциту при гіпоксії, формуванням нових уявлень про патогенез ІХС. Одним з напрямків медикаментозного впливу на ішемізований міокард стало застосування міокардіальних цитопротекторів у складі комплексної терапії ІХС.[24,19]

Але навіть зважаючи на все вище сказане, питання використання метаболічної терапії при патології серцево-судинної патології сьогодні жваво обговорюється. Досить часто певна частина лікарів нехтують призначенням цієї групи препаратів своїм хворим, мотивуючи це відсутністю ефекту від призначенням, тривалістю курсу лікування, недотриманням пацієнтами рекомендацій лікаря, вартістю таких препаратів, що особливо помітно на сьогоднішній день.[8] З появою вітчизняних аналогів з'явилася альтернатива відомим брендовим виробникам, і препарати цієї групи стали більш доступними. Тому є сенс продовжувати вивчення цієї теми для більш ефективного лікування хворих на ІХС.

**Мета:** дослідити вплив метаболічної терапії на перебіг стабільної ішемічної хвороби серця на прикладі вітчизняного препарату «Тридуктан МВ» та доцільність використання лікарських засобів цієї групи у складі комплексної терапії ІХС.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити зміни показників лабораторних та інструментальних методів дослідження у хворих на ІХС після проведеного курсу лікування;
2. Порівняти зміни показників лабораторних та інструментальних методів дослідження у групах хворих на ІХС в залежності від отриманого лікування;
3. Визначити вплив метаболічної терапії на перебіг ІХС, ускладненої артеріальною гіпертензією.
4. Зробити висновок про доцільність включення засобів, що впливають на метаболізм в міокарді, до стандартних схем лікування стабільної ІХС.

**Об'єкт дослідження:** хворі на ішемічну хворобу серця, стабільну стенокардію напруги II-III Фк.

**Предмет дослідження:** вплив метаболічної терапії на перебіг стабільної ІХС.

**Методи дослідження:**

1. Загально - клінічні методи дослідження;
2. Анкетування пацієнтів;
3. Лабораторні методи дослідження;
4. ЕКГ;
5. ЕхоКс;
6. Аналітико - статистичні методи дослідження.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

#### ОСОБЛИВОСТІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

##### 1.1. Епідеміологічні аспекти ішемічної хвороби серця.

Термін «ішемічна хвороба серця» був запропонований Комітетом експертів ВОЗ у 1962 р. для позначення гострих та хронічних захворювань серця, спричинених недостатнім кровопостачанням міокарду і, як наслідок, розвитку порушення співвідношення між потребою міокарду в кисні та можливостями коронарного кровотоку.[1,5]

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від хвороб системи кровообігу (459,48 на 100 000 населення), які істотно перевищують аналогічні показники у Франції (30,08 на 100 000 населення), Німеччині (75,09 на 100 000 населення.), Польщі (88,37 на 100 000 населення), Великобританії (76,11 на 100 000 населення). В Європі серцево-судинна патологія зумовлює близько 40 % усіх випадків смерті осіб віком менше 75 років, з яких раптова серцева смерть становить понад 60 %.[9]

Захворюваність населення України на хвороби системи кровообігу і вихід їх на перше рангове місце в структурі загальної смертності свідчать про зростання поширеності цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я. Смертність від них становить близько 65,8 %, при цьому внесок ішемічної хвороби серця (ІХС) – 71,1 %.[9,10]

За офіційною статистикою 2014 р. поширеність усіх форм ІХС серед дорослого населення України становить 24%, в тому числі, серед осіб працездатного віку – близько 10%. Захворюваність зростає близько 2% на рік. Стенокардія зустрічається у 35,5% хворих з ІХС, які звертаються за медичною допомогою.[22] Проте, за результатами «Українського дослідження 20 факторів серцево-судинного ризику в міській популяції м. Дніпропетровськ», Мітченко О.І. та співавтори стверджують, що розповсюдженість ІХС у віковій групі 30-69 років



за клінічними даними і змінами на ЕКГ склала 13,2%, тобто, суттєво менше офіційних показників і практично відповідає даним європейської статистики. [1]

Результати майже всіх епідеміологічних досліджень проведених у Європі, США та інших розвинених країнах свідчать про різке зменшення захворюваності та смертності від ішемічної хвороби протягом останніх 40 років. Але важко оцінити реальну статистику ІХС, особливо в Україні, через те, що основну масу випадків діагностування ІХС майже у всіх дослідженнях займають гострі форми (Інфаркт міокарду, нестабільна прогресуюча стенокардія), що потребують негайної госпіталізації і не викликають труднощів у діагностиці[35,22]. Важче підрахувати захворюваність на стабільну ІХС, де дуже часто єдиними даними є скарги пацієнтів на стрес-залежні напади болю за грудиною, що купуються прийомом нітратів. А якщо врахувати, що згідно, нещодавно прийнятого, оновленого клінічного протоколу, діагноз ІХС встановлюють при наявності перенесеного ІМ, хірургічних втручань з приводу реваскуляризації міокарду та головним чином результатів коронарної ангіографії, використання якої в нашій країні обмежено через високу собівартість та відсутність обладнання в деяких регіонах, а також додати до всього цього безболівні варіанти стенокардії то виявиться, що захворюваність та розповсюдженість ІХС набагато більша ніж данні офіційних досліджень. [1,9,22]

Інформація щодо прогнозу стабільної стенокардії одержана в результаті проведених тривалих проспективних популяційних досліджень, досліджень з застосування антиангінальної терапії; оглядів даних одержаних із реєстрів пацієнтів. За даними досліджень, проведених в Європі, смертність чоловіків зі встановленою ІХС за опитувальником Роуза, у період 1970-1990 рр. становила 17,6 на 1000 пацієнто-років. За даними Фремінгемського дослідження серед хворих на СС в наступні 2 роки після встановлення діагнозу частота розвитку нефатального ІМ становить 14,3% для чоловіків і 6,2% для жінок; частота смерті від усіх причин, пов'язаних з ІХС - 5,5% для чоловіків і 3,8% - для жінок. Більш

сучасні дані відносно прогнозу одержані також в результаті клінічних досліджень з застосування антиангінальної терапії і/або реваскуляризації (хоча ці дані і відображають показники вибраної групи пацієнтів), в яких встановлено рівень смертності 0,9-1,4% за рік, частота нефатального ІМ – 0,5-2,6%. [10,29]

## **1.2.Фактори ризику виникнення ІХС.**

До основних факторів ризику відносять дисліпопротеїнемію (гіперліпідемію), АГ і куріння.[20]

При спадковій гіперхолестеринемії (загальний ХС 7-9 ммоль/л) вже у 20-30 років спостерігаються клінічні прояви атеросклерозу. Якщо спадкова гіперліпідемія зустрічається рідко (1:500), то харчова у віці понад 45 років буває у 70 % обстежених осіб. Ризик розвитку атеросклерозу вінцевих судин зростає при загальному рівні ХС плазми вище 5,2 ммоль/л і зниженні а-ХС менше 0,9 ммоль/л. Демографічні дослідження свідчать, що існує корелятивна залежність між рівнем загального ХС та захворюваністю і смертністю від ІХС. [68]

Діагностичне і прогностичне значення мають випадки РКС, АГ і ІХС у близьких родичів у віці до 60 років. Навіть м'яка АГ збільшує ризик ІХС і ІМ. У віці 30-60 років серед осіб з діастолічним АТ більше 100 мм рт. ст. ІМ зустрічається в 3 рази частіше. Висока захворюваність на інші клінічні варіанти ІХС у хворих на АГ також вища, ніж у загальній популяції.[67]

Третім основним фактором ризику є куріння. Через ганглії симпатичної нервової системи нікотин підсилює продукцію катехоламінів, що призводить до збільшення ЧСС, підвищення АТ та спазму гладеньких м'язів артеріол. Одночасно оксид вуглецю тютюнового диму підвищує проникність інтими артерій. Створюються сприятливі умови для відкладання ХС і утворення атеросклеротичних бляшок з підвищенням агрегації тромбоцитів. Швидкість

розвитку коронарсклерозу залежить від віку, в якому хворий почав курити, сорту тютюну і кількості викурених за добу сигарет. У молодих курців високий ризик РКС.[63]

Згідно із Фремінгемським дослідженням (ВООЗ, США), до інших факторів ризику ІХС належать психоемоційні стреси, ожиріння, цукровий діабет, гіподинамія, вік, стать. Тривалі психоемоційні перевантаження, надмірні негативні емоції прискорюють розвиток ІХС. Насамперед це спосується людей психологічного типу А. Це особи амбіційні, нерідко з агресивним типом поведінки, які не вміють відпочивати, створюють самі собі шалений темп життя.[52] Тривалі психоемоційні перенапруження підсилюють синтез катехоламінів, що призводить до підвищення АТ і спазму коронарних судин.

Цукровий діабет II типу перебігає з накопиченням в крові атеро- генних поліненасичених жирних кислот і тригліцеридів. Створюються сприятливі умови для розвитку поширеного атеросклерозу з підвищенням згортання крові. Серед хворих на ІМ близько 5 % мають цукровий діабет, який ускладнює перебіг і погіршує прогноз.[32] До факторів ризику ІХС відносять ожиріння після 25 років в поєднанні з нераціональним харчуванням.[53] Їжа таких хворих бідна на поліненасичені жирні кислоти, антиоксиданти, вітаміни С і Е. Певне значення при цьому належить алкоголю (в дозі більше 40 г/добу абсолютного спирту). Нерідко ожиріння поєднується з гіподинамією, АГ, гіповентиляцією легень. Виникає невідповідність між вживанням і витратою енергії організмом. Один тільки надлишок маси тіла не завжди буває фактором ризику ІХС.[63] При гіподинамії підвищена активність симпатoadреналової системи з гіперпродукцією катехоламінів. Вона сприяє слабкості серцевої системи аж до розвитку “гіпокінетичної хвороби”. Ризик ІХС зростає в 3 рази порівняно з тренованими особами. При фізичній активності підвищується тонус блукаючого нерва (гіпотонія, брадикардія), збільшується кількість функціонуючих колатералей в міокарді і прискорюється розпад катехоламінів в м’язях. Захворюваність на ІХС у

чоловіків суттєво зростає після 45 років. У жінок хворобу діагностують в 5-9 раз рідше, це стосується в першу чергу ІМ. Перші ознаки ІХС у них з'являються на 10-15 років пізніше порівняно з чоловіками. Два фактори захищають вінцеві судини у жінок від раннього коронаросклерозу: а) естрогенні гормони б) вищий рівень а-холестерину.[62]

Не вивчена детально роль генетичних механізмів у розвитку коронаросклерозу. Безумовно, вони впливають на рівень атерогенних ЛП і їх розщеплення, рівень фіброгену та інші показники згортання крові. Відомо, що підвищене згортання крові прискорює розвиток гострих проявів ішемії. Отже, ІХС є багатофакторним захворюванням, що необхідно враховувати при проведенні профілактичних заходів. При поєднанні таких 3 факторів ризику, як гіперхолестеринемія, АГ та куріння ризик захворіти на ІМ зростає у 8 разів, при поєднанні 2 факторів - в 4 рази порівняно з контрольною групою. [68]

Основними етіологічними факторами ІХС залишаються:

1. Атеросклероз вінцевих судин серця. У 95 % хворих на ІХС знаходять атеросклеротичні бляшки, переважно в проксимальних відділах артерій. Частіше вражається передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії ("артерія РКС"), рідше права вінцева артерія і ще рідше - огинаюча гілка лівої коронарної артерії.

2. Спазм вінцевих судин серця. Роль спазму коронарних артерій в розвитку ІХС доведена за допомогою селективної коронарографії. При коронаросклерозі змінюється реактивність судин, що є основною причиною спазму. Розвивається гіперчутливість судин до зовнішніх факторів. Клінічні прояви ішемії міокарда виникають при звуженні просвіту артерії більше ніж на 75 % (коронарна обструкція).

Факторами, які безпосередньо провокують ІХС, бувають: а) фізичні навантаження; б) психоемоційні напруження і стрес; в) гіперкоагуляція крові; г) гіперкатехоolemія. [20]

### 1.3. Сучасна класифікація ІХС.

У 2015 році в Україні наказом МОЗ затверджено новий уніфікований протокол щодо надання медичної допомоги хворим зі стабільною ішемічною хворобою в якому було виділено класифікацію ІХС, яка відповідає термінології Міжнародної класифікації хвороб X перегляду. Згідно з цією класифікацією розрізняють такі основні клінічні форми ІХС:

#### 1. Стенокардія:

- Стабільна стенокардія напруження, із зазначенням I-IV ФК (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів). У пацієнтів з IV ФК стенокардія малих напружень може клінічно проявлятися як стенокардія спокою
- Вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, стенокардія Принцметала)
- Мікрovasкулярна стенокардія, в т.ч., стенокардія напруження без обструктивного ураження коронарних артерій (КА) за результатами ангіографії (кардіальний синдром X)

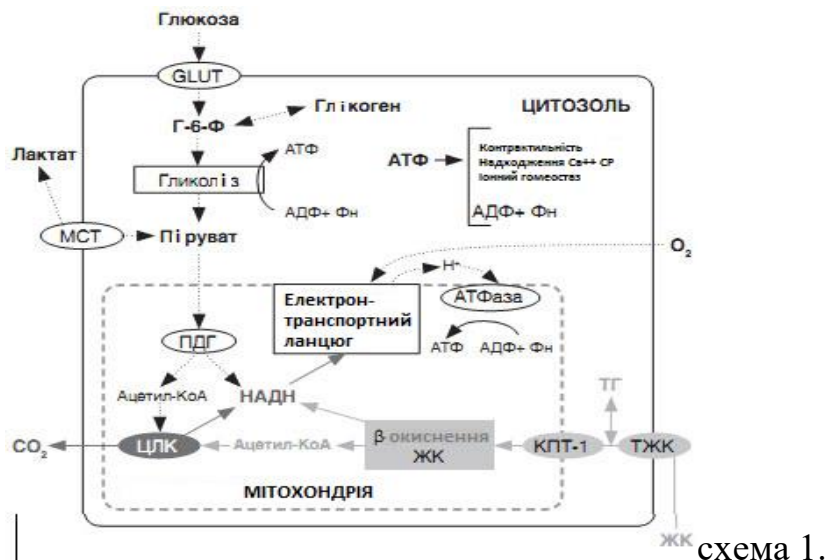
#### 2. Кардіосклероз

- Постінфарктний кардіосклероз із зазначенням дат перенесених інфарктів міокарда (ІМ), їх локалізації, форми та стадії серцевої недостатності (СН), за наявності – порушення ритму і провідності
- Аневризма серця хронічна
- Дифузний кардіосклероз із зазначенням дат форми та стадії СН, за наявності - порушення ритму і провідності
- Безбольова форма ІХС. [1]

#### 1.4. Особливості обміну речовин та енергії в міокарді в нормі та в стані ішемії

Клітини міокарда мають максимальну енергоємність, що зумовлено їх постійним функціонуванням упродовж усього життя організму [2,15]. Основним субстратом енергетичного метаболізму міокарда є аденозинтрифосфорна кислота (АТФ). На відміну від клітин скелетної мускулатури та інших органів у клітинах міокарда для вироблення енергії використовуються різні субстрати – вільні жирні кислоти, глюкоза, лактат, кетоніві тіла, амінокислоти тощо. Синтез АТФ у міокарді реалізується через цикли метаболізму глюкози й жирних кислот [2]. Вибір субстрату залежить від його концентрації у крові, а також від інтенсивності діяльності серця. У звичайному режимі діяльності серця кардіоміоцити здебільшого використовують окисне фосфорилування жирних кислот (до 80% синтезу АТФ) [30], а при функціональному навантаженні, коли потрібно збільшити процес синтезу АТФ, – глюкозу, при окисненні якої на 1 моль кисню утворюється на 14 % більше АТФ, ніж при окисненні жирних кислот [52,16]. За звичайних умов між окисненням вільних жирних кислот і глюкози існує динамічна рівновага.

За деякими даними, 75–80 % утвореної в результаті метаболізму субстратів енергії (АТФ) витрачається для забезпечення скоротливої активності міокарда і транспорту іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  крізь сарколеми та мітохондріальні мембрани [25].



### Схема1. Шляхи і зони регуляції метаболізму кардіоміоциту

Г-6-ф – глюкозо-6-фосфат; ЖК-жирні кислоти; КПТ-1 – карнітинпальмітоїлтрансфераза; МСТ – транспортер монокарбоксихильних кислот; ПДГ – піруватдегідрогіназа; СР- саркоплазматичний ретикулум; ТГ – тригліцериди; ТЖК – транспортер жирних кислот; Фн – неорганічний фосфат; ЦЛК – цикл лимонної кислоти; GLUT- транспортер глюкози.

В основі ішемії міокарда лежать порушення його скоротливої функції у результаті зниження кровообігу. При цьому зменшуються запаси енергії [16]. При зменшенні надходження кисню в кардіоміоцити в мітохондріях нагромаджується велика кількість недоокиснених продуктів метаболізму, які виявляють руйнівну дію щодо клітинних мембран. Недоокиснені активні форми жирних кислот, зокрема - ацилкарнітин, ацилКоА, як метаболіти блокують транспорт АТФ від місця синтезу в мітохондріях до місця їх споживання всередині клітини. Крім того, підвищена концентрація цих двох метаболітів в мітохондріях надає руйнівну дію на мембрану останньої, що веде до ще більшого дефіциту енергії, необхідної для життєдіяльності кардіоміоциту. [44]



Схема2. Основні етапи порушення метаболізму ВЖК в міокарді при ішемії(в рамках обведених речовин,що накопичуються в міокарді)

Паралельно, в клітині на тлі анаеробного обміну відбувається накопичення надмірної кількості протонів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ ), тобто відбувається її «закислення». Далі  $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$  обмінюються на інші катіони (переважно на  $\text{Ca}^{++}$ ), наслідком чого відбувається перевантаження кардіоміоцитів  $\text{Ca}^{++}$ , що бере участь у формуванні контрактурного скорочення.[25] Надмірна кількість  $\text{Ca}^{++}$ , зниження функціональної здатності кальцієвого насоса (дефіцит енергії) призводять до порушення діастолічного розслаблення кардіоміоциту і розвитку контрактури міокарда.

Таким чином, перехід на анаеробний окислювальний процес супроводжується активуванням жирних кислот (довголанцюговий цетилкарнітин і ацилКоА), які сприяють роз'єднання окисного фосфорилування, накопичення надлишкової кількості  $\text{Ca}^{++}$  в цитозолі, зниження скорочувальної здатності міокарда і розвитку контрактури з «адіастолією» [2,16,14].

### **1.5.Ендогенні механізми кардіоцитопротекції.**

На сьогоднішній день, особливу увагу приділяють вивченню та дослідженню обміну речовин та енергії в кардіоміоцитах при ішемії на молекулярному рівні. Завдяки численным дослідженням стало відомо, що завдяки дії деяких ендогенних речовин – кардіоміоцити метаболічно та функціонально адаптуються до впливу ішемії, що особливо важливо на тлі розробки нових методів лікування ІХС.[2] Сприяло цьому відкриття нових механізмів адаптації та захисту міокарду від ішемії, які об'єднали під назвою ендогенні механізми кардіоцитопротекції, або «нові ішемічні синдроми». В даний час, на підставі даних отриманих при патофізіологічних дослідження в експериментах та клінічних спостереженнях, з позицій клітинних - субклітинних і молекулярних механізмів функціонування кардіоміоцитів, сформульовано сучасне розуміння «нових



ішемічних синдромів» - «оглушений міокард» («Myocardial Stunning»), «гібернуючий - міокард що заснув» («Myocardial Hibernation»), «прекондиціювання» («Preconditioning»), «прекондиціювання - друге вікно захисту» («Second Window Of Protection – SWOP»).[51,49]

Оглушення (Stunning) міокарда - феномен постішемічної дисфункції міокарда у вигляді порушення процесів розслаблення-скорочення, клінічно виражаються у вигляді пригнічення насосної діяльності серця, і зберігаються після відновлення коронарного кровотоку протягом декількох хвилин або днів. В експерименті на тваринах, короткий проміжок часу ішемічної атаки (зупинка кровотоку) від 5 до 15 хвилин не призводить до розвитку некрозу міокарда, однак ішемія, що триває не менше 5 хвилин (типовий ангінозний напад) веде до зниження скорочувальної функції на протязі наступних 3-х годин, а ішемічний напад протягом 15 хвилин (без некрозу серцевого м'яза) подовжує період відновлення скорочувальної функції до 6 годин і більше.[2]

Гібернація міокарда, за визначенням професора S. H. Rahimatoola (1999 р.) - швидко виникаюче порушення локальної скоротливості лівого шлуночка у відповідь на помірне зниження коронарного кровотоку. Для гібернуючого, або «сплячого» міокарда характерно хронічне зниження скорочувальної здатності кардіоміоцитів при збереженій їх життєздатності.[41] З точки зору патофізіологічних процесів адаптації до стресових ситуацій, «гібернуючий міокард» - механізм саморегуляції, що адаптує функціональну активність міокарда до умов ішемії, тобто своєрідна захисна реакція «страждаючого серця» на неадекватне зменшення коронарного кровотоку. Мінімізація обмінних та енергетичних процесів у м'язі серця при збереженні життєздатності кардіоміоцитів дозволила деяким дослідникам назвати цю ситуацію або - «винахідливе серце» (Smart Heart), або - «самозахисне серце» (Self-preservation Heart) або «граюче серце» (Playing Heart). Механізми гібернації мало вивчені. [40]

Найбільш цікавим в аспекті вивчення засобів, що покращують метаболізм міокарду в умовах ішемії є прекондиціонування міокарду та прекодиціонування – друге вікно. Прекодиціонування (Preconditioning) - метаболічна адаптація до ішемії, після повторюваних короточасних епізодів зниження коронарного кровотоку, що виявляється підвищеною стійкістю м'язу серця до наступної, більш тривалої ішемічної атаки. Прекодиціонування - це сприятливі зміни міокарда, викликані швидкими адаптивними процесами під час короточасного епізоду ішемічної атаки на міокард з наступним швидким відновлення кровотоку (реперфузія), які захищають міокард від ішемічних змін до наступного епізоду ішемія/реперфузія.[2,16] Цей феномен, філогенетично обумовлений, і типовий для всіх органів організму ссавців. У 1986 році в експериментальних умовах на собаках Р.С. Murry з співробітниками переконливо продемонстрували, що повторні короткі епізоди регіональної ішемії міокарда адаптують серцевий м'яз до наступних епізодах ішемічних атак, що документовано збереженням внутрішньоклітинного АТФ на достатньому рівні для функціонування кардіоміоциту, з відсутністю некротичного пошкодження клітин.[14] В інших експериментах було показано, що попередні переривчасті 5-ти хвилинні епізоди оклюзії коронарної артерії з наступними 5-ти хвилинними інтервалами реперфузії (ішемія/реперфузія) призводять до зменшення розмірів ішемічного некрозу серцевого м'язу на 75% (порівняно з контрольною групою собак, яким не проводився своєрідний 5-ти хвилинний тренінг - ішемія/реперфузія) у відповідь на зупинку кровообігу протягом 40 хвилин. Подібний кардіопротективний ефект короточасних епізодів ішемія/реперфузія був визначений як «ішемічне прекодиціонування».[2,51] При цьому було відзначено відсутність розвитку феномена «реперфузійного синдрому». Пізніше цей захисний феномен був ідентифікований R. A. Kloner і D. Yellon в клінічній практиці. Раніше вважалося, що кардіопротективний ефект ішемічного прекодиціонування виявляється безпосередньо після короточасних епізодів ішемія/реперфузія, а потім втрачає

свої захисні властивості через 1-2 години. D. Yellon у співавторстві з G. F. Baxter показали, що феномен «постішемичного прекодиціанування» може знову розвинутиися через 12-24 години з тривалістю до 72 годин, але в ослабленій формі. Подібна, віддалена фаза толерантності до ішемичного пошкодження міокарда була визначена авторами як «друге вікно захисту» («Second Window Of Protection - SWOP»).[48,50]

Формування прекодиціанування обумовлено включенням множини складних механізмів адаптації, з яких в даний час більш вивчені два: А - зниження накопичення кардіоміоцитами продуктів розпаду глікогену і аденінових нуклеотидів, таких як іони  $H^+$ ,  $NH_3$ , лактат, неорганічні фосфати, аденозин; Б - підвищення активності або синтезу ферментних систем, що надають кардіопротективний ефект від ішемичного пошкодження, зокрема збільшення продукції NO шляхом підсилення синтезу синтази ( Inducible Syntase NO – iNOS) , зниження інтенсивності окислення жирних кислот та інгібування транспорту жирних кислот до мітохондрій кардіоміоцитів за рахунок зниження активності  $f_1$   $f_0$  АТФфазы, що дефосфорилує основну кількість АТФ при ішемії. Активність цього ферменту інгібується білком IF1, який синтезується у відповідь на ішемію з збільшенням його спорідненості до АТФазы при ацидозі. Іншими причинами можуть бути зниження активності ферментів, що каталізують АТФ-залежні метаболічні реакції, зменшене використання АТФ міофібрилярною АТФазой в результаті «Stunning», зниження активності сарколемної  $Na^+$ ,  $K^+$ - АТФфазы,  $Ca^{++}$  - АТФфазы саркоплазматичного ретикулума.[37]

Наслідком меншої утилізації та деградації макроергічних фосфатів (КрФ, АТФ) при тривалій ішемії є зниження внутрішньоклітинного ацидозу, так як основним джерелом  $H^+$  є розпад АТФ. При ішемичному прекодиціануванні реєструється менше накопичення недоокислених продуктів гліколізу (піруватів, фосфогліцератів, лактатів та ін), що сприяє збереженню осмолярності плазми на

допустимому рівні та попереджає внутрішньоклітинний набряк кардіоміоцитів.[12,15]

### **1.6.Основні діагностичні критерії стабільної ішемічної хвороби.**

Основні методи дослідження включають біохімічний аналіз крові, коагулограму,ліпидограму, ЕКГ у стані спокою, можливо амбулаторне моніторування ЕКГ, ЕхоКГ, а також рентгенографію грудної клітини у вибраних пацієнтів. [1]

Оновлення останніх рекомендацій Американської асоціації серця / Американського коледжу кардіологів (АНА/АСС) [35] свідчить про важливість індивідуалізованого діагностичного пошуку, який базується на визначенні ймовірності розвитку ІХС. У цьому контексті АНА/АСС відтворили більш ранні рекомендації Національного інституту здоров'я і клінічної кваліфікації Великобританії (National Institute of Health and Clinical Excellence – NICE) щодо диференційної діагностики болю у грудній клітці [38], проте з важливими відмінностями у проведенні неінвазивних тестів. Нові рекомендації АНА/АСС надають перевагу електрокардіографії (ЕКГ) з фізичними навантаженнями як початковому діагностичному кроку у більшості пацієнтів (NICE раніше не рекомендував стрес-ЕКГ через її низьку діагностичну здатність)[37] з подальшим проведенням фармакологічної радіонуклідної діагностики, серцевої магнітнорезонансної візуалізації (МРВ)

або стрес-ехокардіографії як методів резерву для пацієнтів, які не можуть виконувати фізичні навантаження. Рекомендації щодо проведення комп'ютерної томографії серця з коронарною ангіографією (КТКА) були із застереженнями, при цьому інвазивна ангіографія з діагностичною метою рекомендувалася лише тоді, коли результати неінвазивних тестів свідчили про високу ймовірність тяжкого 3-

судинного ураження або стенозу стовбура лівої вінцевої артерії, а також за умови бажання пацієнта здійснити реваскуляризацію. Отже, в цілому, оновлення рекомендацій АНА/АСС було менш директивним, ніж попередні рекомендації NICE, можливо, частково через менше акцентування на аспектах вартості та ефективності.[26]

Важливим діагностичним критерієм тяжкості ІХС є також ліпідограма. Визначення показників ліпідограми включає: ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ в ммоль/л або мг/дл.

Не менш значущими показниками крові для пацієнтів з ІХС є рівень глікемії натще, та креатиніну адже цукровий діабет та хронічна ниркова хвороба значно ускладнюють лікування та прогноз таких пацієнтів.[1,14]

### **1.7. Сучасні рекомендації щодо ведення пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця.**

Оптимальна медикаментозна терапія включає, як мінімум, один антиангінальний/антиішемічний препарат (нітрати короткої дії) + засоби для попередження КВ ускладнень. Пацієнти потребують детальних пояснень щодо свого захворювання, факторів ризику та стратегії лікування. Рекомендовано оцінювати ефективність лікування відразу після його початку.[20] Препаратами першої лінії є бета-блокатори та/чи антагоністи кальцієвих каналів для контролю ЧСС і зменшення симптоматики захворювання. Препаратами другої лінії є на вибір - нітрати тривалої дії, івабрадін, нікорандил в залежності від ЧСС, АТ та переносимості лікування. Ну і звичайно рекомендована терапія, направлена на попередження серцево-судинних ускладнень: низькі дози аспірину - всім пацієнтам з діагнозом стабільної ІХС, клопідогрель - при непереносимості

аспірину, статини - усім пацієнтам з діагнозом стабільної ІХС, Інгібітори АПФ (чи БРА) для контролю артеріальної гіпертензії.[1,47]

Згідно з останніми рекомендаціями NICE [36] лікування рекомендовано розпочинати з нітрату короткої дії та  $\beta$ -адреноблокатора і/або блокатора кальцієвих каналів для контролю стенокардії, а також ацетилсаліцилової кислоти і статинів для вторинної профілактики. Наголошено також на важливості зміни способу життя. Як було показано в дослідженнях MDPIT і MSMI регулярне споживання пролонгованих нітратів не тільки не поліпшує, але може навіть дещо погіршити прогноз. Нітрати рекомендуються знову ж при наполегливій ішемії (а рефрактерна ішемія повинна усуватися, все ж, хірургічно) і проявах гострої лівошлуночкової недостатності.[58] Усім пацієнтам з ІХС, за відсутності протипоказань, необхідно приймати статини. Цільовий рівень ХС ЛПНЩ на фоні статинотерапії становить  $< 1,8$  ммоль/л, якщо його досягнення неможливе, рекомендоване зниження названого показника не менше, ніж на 50% від початкових значень. Мета-аналіз 5-ти РКД, які проведені для оцінки впливу ліпідознижуючої терапії на ризик розвитку серцево-судинних подій (в тому числі, 2 РКД із залученням 13 200 пацієнтів без серцево-судинних захворювань, і 3 РКД за участю 17 617 пацієнтів з симптомами ІХС) показали, що застосування статинів з метою первинної профілактики ІХС приводило до 34% зниження відносного ризику розвитку коронарних подій, і 30% зниження відносного ризику – при вторинній профілактиці. Середнє зниження ЗХ, ЛПНЩ і ТГ в цих дослідженнях склало відповідно 20%, 28% і 13%, а збільшення вмісту ЛПВЩ – 5%, при цьому досягнуто зменшення смертності від ІХС на 20-36%.[57] Мета-аналіз досліджень за участі 90 056 пацієнтів в 14 РКД продемонстрував, що зниження кількості ЛПНЩ на 1ммоль/л супроводжується зменшенням 5-річного ризику розвитку серцево-судинних подій на 21% (незалежно від віку, статі, АТ, наявності діабету або попередніх подій в анамнезі); при цьому максимальний ефект спостерігався в групі пацієнтів високого ризику.[41,47]

Пацієнтам, в яких, незважаючи на фармакотерапію, симптоми не зникали, рекомендували провести катетеризацію вінцевих артерій з потенційною реваскуляризацією, при цьому додаткове антиангінальне лікування (нітрати триалої дії або один з новіших препаратів) було показано лише пацієнтам, в яких реваскуляризація не могла виконуватися. Таким чином, тип реваскуляризації (черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або коронарне шунтування (КШ)) найбільш оптимально визначати колегіально в межах мультидисциплінарної групи, – настанова, на якій також було наголошено в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, з огляду на прогностичну користь від КШ у пацієнтів зі складним багатосудинним ураженням або стенозом стовбура лівої вінцевої артерії, особливо при цукровому діабеті [37]. У пацієнтів, в яких симптоми адекватно контролюються за допомогою фармакотерапії, доцільне дискусування про потенційне прогностичне покращення від КШ. Тим пацієнтам, в яких вирішено здійснити КШ, рекомендовано провести діагностичну катетеризацію вінцевих артерій для виявлення складного багатосудинного ураження або стенозу стовбура лівої вінцевої артерії, які згідно з даними нещодавно проведеного мета аналізу спостерігались у 36 % (18,5–48,8 %) випадків стабільної ІХС, відібраних для катетеризації серця [33].

Результати дослідження COURAGE змінили «правила гри» у сфері стабільної ІХС, демонструючи, що стентування у пацієнтів зі стабільною стенокардією не покращує серцево-судинні наслідки, порівняно з оптимальною фармакотерапією (ОФТ), у той час як покращення якості життя було короткотривалим [35,38]. На сьогодні доступний метаналіз восьми рандомізованих досліджень за участю 7229 пацієнтів зі стабільною ІХС, в яких порівнювалися сучасна фармакотерапія та ЧКВ [37]. Знову ж таки, серцево-судинні наслідки були подібні у групах порівняння впродовж у середньому 4,3 року спостереження, при цьому не виявляли значущої клінічної користі від ЧКВ: ризику смерті (8,9 проти 9,1 %) та нефатального ІМ (8,9 проти 8,1 %) були

практично ідентичними таким у групі фармакотерапії, а різниця між показниками незапланованої реваскуляризації (21,4 проти 30,7 %) та персистентної стенокардії (29 проти 33 %) була незначною та незначущою. Зазначені дані були враховані при розробці останніх рекомендацій з лікування стабільної стенокардії (див. вище) і стали предметом дискусії, зокрема серед тих лікарів, які продовжують пропонувати ЧКВ пацієнтам, які не отримують ОФТ [34].

У двох нещодавно опублікованих доповідях було акцентовано на необхідності покращення вторинної профілактики у пацієнтів з ІХС. У межах реєстрового дослідження The multinational REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry, що охоплювало 20 588 симптомних пацієнтів, був проаналізований «добрий контроль» факторів серцево-судинного ризику, тобто утримання на цільовому рівні трьох–п'яти показників: систолічного артеріального тиску < 140 мм рт. ст., діастолічного < 90 мм рт. ст., глікемії натще < 110 мг/дл, загального холестерину < 200 мг/дл, а також відсутність куріння [67]. Лише у 59,4 % пацієнтів на момент включення був «добрий контроль» факторів ризику, однак це асоціювалося з більш низькою смертністю (відношення шансів (ВШ) *Новини кардіології* 111 0,89 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,79–0,99)) через 36 міс, порівняно з групою «поганого контролю». У дослідженні UK ASPIRE-2-PREVENT survey серед 676 пацієнтів з ІХС (25,6 % жінок) спостерігали такі фактори ризику: паління – у 14,1 % хворих; ожиріння – у 38 %; низька фізична активність – у 83,3 %; артеріальний тиск  $\geq$  130/80 мм рт. ст., рівень загального холестерину  $\geq$  4 ммоль/л та цукровий діабет у 17,8 % хворих, – це спонукало авторів дійти до висновку про те, що існує значний потенціал щодо корекції факторів ризику і покращення прогнозу серед цих пацієнтів [68]



## **1.8. Основні відомості про препарати, які впливають на метаболізм міокарду в умовах ішемії.**

Історія виникнення метаболічних препаратів, які використовуються для лікування ІХС, починається з появи глюкозо-інсуліно-калієвої суміші, яку вперше досліджували D. Sodi-Pallaris з співавт. в 1962 році і довели її позитивний вплив на ранню виживаність пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [25]. У подальших дослідженнях було продемонстровано зниження вивільнення адипоцитами вільних жирних кислот (ВЖК) при застосуванні глюкозо-інсуліно-калієвої суміші, що призводило до зменшення їх концентрації в зоні ішемізованого міокарда. У 70-80-е роки ХХ ст. стали широко впроваджуватися в практику такі препарати, як інозин, АТФ. Однак їх застосування не справляло значимого впливу на поліпшення стану хворих ні з ІХС, ні з АГ.[32] Назріла необхідність пошуку інших підходів до метаболічної терапії ІХС та АГ. Отримані в подальших дослідженнях дані дозволили зробити висновок про те, що значна активація окислення глюкози може бути досягнута шляхом блокади окислення СЖК [14,12,8].

В сучасних експериментальних дослідженнях прямий кардіопротекторний механізм дії встановлено майже у 2000 молекул. Проте в реальній клінічній практиці в даний час використовуються лише деякі препарати з метаболічними властивостями. В групу кардіометаболіческих протекторів включають лікарські речовини, здатні, з одного боку, позитивно впливати на клітинний метаболізм, іонний гомеостаз, структуру і функцію мембран клітин, а з іншого — перешкоджати розвитку їх пошкодження та реперфузії. Єдиної класифікації кардіоцитопротекторів не існує. Однією з останніх, представлених в медичній літературі, є класифікація, запропонована В. П. Михиным (2011), побудована на підставі локалізації фармакологічного ефекту препарату [13].

Класифікацій кардіоцитопротекторів по локалізації фармакологічного ефекту, запропонована В.П. Михиним 2011 року:

## 1. Внутрішньомітохондріальні цитопротектори

### 1.1 Засоби, що гальмують окислення жирних кислот:

- Пригнічення бета –окиснення жирних кислот (триметиазидин)
- Пригнічення транспорту жирних кислот до мітохондрій (Мілдронат)

1.2.Засоби, що безпосередньо стимулюють окиснення глюкози (сукцинат 2-етил-6-метил-3-оксипиридина);

### 1.3. Засоби, що стимулюють цитохромний ланцюг (коензим Q10)

2. Засоби, що забезпечують транспорт енергетичного субстрату в мітохондрії (фосфокреатин, глюкозо-інсулінова суміш, янтарна кислота)

3. Засоби, що стимулюють анаеробний гліколіз (Тіатриазолін)

4. Антиоксиданти та мітохондріальні цитопротектори з антиоксидантними властивостями. [13].

Зважаючи на вищезгадані особливості процесів у кардіоміоцитах, що піддаються ішемії, впливає що одним з основних шляхів зменшення впливу ішемії на міокард є пригнічення окиснення жирних кислот. Окислення ВЖК пригнічує мітохондріальне окислення глюкози. Отже, блокуючи окислення ВЖК, можна досягти значної активації окиснення глюкози. Пряме інгібування окислення ЖК може бути досягнуто за допомогою впливу на ферменти б-окислення ЖК, зокрема інгібування 3-КАТ в мітохондріях ішемізованого міокарда. Подібне втручання веде до зменшення участі ЖК в енергообміні і утворенні АТФ і збільшення застосування для цих цілей глюкози, що супроводжується зменшенням споживання кисню; зменшенням утворення молочної кислоти та іонів водню (зменшення внутрішньоклітинного ацидозу), при відсутності змін центральної гемодинаміки і коронарного кровотоку [56]. Це, в підсумку, оптимізує енергетичний обмін функціонуючого міокарда.

Найбільш фізіологічно це роблять р-FOX-інгібітори (парціальні інгібітори окиснення жирних кислот).[15,16,19]. Одним з найбільш вивчених інгібіторів 3-КАТ є триметазидин. Цей препарат шляхом селективного інгібування мітохондріальної 3-КАТ і, можливо, КПТ-1 зменшує окиснення ЖК і стимулює використання глюкози [57]. Під дією триметазидину в умовах дефіциту кисню відновлюється пару гліколізу та окисного декарбоксілювання, зменшується внутрішньоклітинний ацидоз, збільшується кількість пірувату, яке трансформується в ацетил-КоА, що в кінцевому підсумку призводить до підвищення продукції АТФ [58].

У дослідженні ТАСТ (The Trimetazidine in Angina Combination Therapy) призначення триметазидину додатково до нітратів пролонгованої дії або  $\beta$ -адреноблокаторами призводило до зниження частоти і тривалості нападів стенокардії та збільшенню тривалості виконуваного фізичного навантаження при велоергометрії [59]. В Кокрановском огляді [60] проаналізовано рандомізовані клінічні дослідження, в яких порівнювався триметазидин з плацебо або іншими антиангінальними препаратами у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги. Продемонстровано, що триметазидин є ефективним засобом для лікування стабільної стенокардії у порівнянні з плацебо, як окремо, так і в комбінації з традиційними антиангінальними препаратами. Крім того, у дослідженні TRIMPOL II (Second Trimetazidine in Poland) триметазидин збільшував обсяг виконаної роботи, час до появи депресії сегмента ST на 1 мм і розвитку симптомів стенокардії у пацієнтів, які перебувають на лікуванні метопрололом, з виявленням переваг навіть після через шкірного коронарного втручання[61]. У ряді досліджень відзначено, що триметазидин має сприятливий вплив на клінічний перебіг СН [62-65]. У метааналізі [66] 17 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень за участю 955 пацієнтів з ХСН, встановлено, що призначення триметазидину покращує функцію серця при СН як ішемічного, так і неішемічного генезу, а також зменшує вираженість клінічної симптоматики.

Більше того, прийом триметазидину асоціюється з достовірним зниженням смертності (відносний ризик (ВР) 0,29 при 95% довірчому інтервалі (ДІ) від 0,17 до 0,49;  $p < 0,01$ ), а також частоти серцево-судинних подій і госпіталізацій (ОР 0,42 при 95% ДІ від 0,30 до 0,58;  $p < 0,01$ ). Отримані результати свідчать про необхідність проведення великомасштабних рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, які повинні прояснити ряд ще невирішених питань.

[3,26].

## РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Характеристика включених у дослідження хворих

Робота виконана у Сумському Державному Університеті на клінічній базі кафедри сімейної медицини (керівник – доцент кафедри внутрішньої медицини, кандидат медичних наук Лаба В.В.).

В умовах відділення загальної практики та сімейної медицини №2 СМКЛ №5 було відобрано 78 хворих на ІХС. Умовами відбору до участі у дослідженні були: наявність у хворих встановленого діагнозу ІХС, стабільна стенокардія напружи II-III Фк., відсутність в анамнезі інфаркту міокарда, відсутність на момент 1-ого візиту прогресуючої, нестабільної стенокардії, відсутність ЦД та порушення толерантності до глюкози згідно дослідження рівня глікемії натще після 1-ого візиту, відсутності ХХН згідно біохімічного дослідження крові після 1-ого візиту та відсутність за останній поточний рік в амбулаторній карті, а також згідно анамнезу призначення, досліджуваного препарату та препаратів цієї групи, відсутність у хворих вроджених та набутих вад серця, відсутність порушення ритму за результатами ЕКГ та ЕхоКГ після першого візиту, та захворювань сполучної тканини в анамнезі. Віковим обмеженням був вік не старше 75 років. Звісно до дослідження не допускалися хворі у яких були протипокази до хоча б до одного з назначених препаратів, або була виявленна значна побічна дія. До участі в дослідженні були допущені хворі з супутньою артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю, окрім хворих з АГ III стадії та СН ІІБ-ІІІФк за New-York Heart Association (NYHA), через складність виділення хворих з ІХС без супутньої патології. В дослідження також були включені хворі з дифузним кардіосклерозом, гіпертрофією міокарда ЛШ за даними ЕхоКГ.

Діагноз встановлювався на підставі даних анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження, відповідних змін на ЕКГ, ЕхоКГ.

Дизайн дослідження складався з первинного візиту, на якому проводилося обстеження (загально-клінічне, лабораторне, інструментальне) серед хворих на ІХС, стабільну стенокардію напруги II-III ФК для відбору хворих участі в дослідженні за вищезазначеними критеріями. Проводилося первинне анкетування. Хворим призначалося стандартне лікування у вигляді: дотримання дієти,  $\beta$ -адреноблокатору – бісопрололу 5 мг на добу, статину – аторвастатин 10 мг на добу, аспірин – 75 мг в 1 раз на добу, еналаприл 5 мг або 10 мг на добу на добу залежно від ефективності контролю АГ, та нітрогліцерин 0,0005 мг за потреби. Під час 2-ого візиту, через 7 днів після 1-ого, визначались початкові показники за результатами, обстеження та анкетування після чого всі хворі були поділені на 2 групи. Групи були співзіставлені за віком та статтю.

Після відбору хворих під час першого візиту виявився наступний розподіл за статтю: 48(61,5%) чоловіків, 30(38,5%) жінок. Середній вік хворих складав  $60,92 \pm 0,87$  років. Середній вік чоловіків  $58,59 \pm 1,09$ , а жінок складав  $64,13 \pm 1,25$  років. Всі хворі мали супутню АГ 1-2 ст. I-II стадії, СН I-IIАФк.

Таблиця 2.1 Розподіл хворих за віком

Показник	ГРУПА 1	ГРУПА 2	p*
Середній вік, років	60,69 $\pm$ років	60,74 $\pm$ років	ЛОЖЬ
Жінки	15(38,46%)	15(38,46%)	ЛОЖЬ
Чоловіки	24(61,54%)	24(61,54%)	ЛОЖЬ

Таблиця 2.2 Розподіл хворих за супутніми захв.

Показник	ГРУПА 1	ГРУПА 2	p*
АГ	39(100%)	39(100%)	ЛОЖЬ
СН I-IIА	39(100%)	39(100%)	ЛОЖЬ

Таблиця 2.3 Розподіл груп за віком

Вік,років	ГРУПА 1	ГРУПА 2	p*
Чоловіки	58,25±1,47років	64,6±1,45років	ЛОЖЬ
Жінки	58,91±1,63років	63,66±2,08років	ЛОЖЬ

До I групи увійшли 24 чоловіки та 15 жінок, середній вік – 60,69±1,16років. Середній вік чоловіків 58,25±1,47років, середній вік жінок 64,6±1,45років. До II групи увійшли 24 чоловіки та 15 жінок, середній вік – 60,74±1,32років. Середній вік чоловіків 58,91±1,63років середній вік жінок 63,66±2,08років.

До схеми лікування 1-ої, основної, групи додавався препарат Тридуктан МВ 35 мг 2 рази на добу . Схема лікування 2-ої групи залишалася без змін. Через 3 місяці після цього проводилося повторне обстеження хворих та їх анкетування. (3-ій візит). Через тиждень, після заключного 4-ого візиту, проводився аналіз даних та були зроблені висновки.

Хворим рекомендувалося самостійно проводити добовий моніторинг АТ, та ЧСС, що включав в себе 3-кратне вимірювання АТ та частоти серцевих скорочень(вранці, в обід та ввечері). Це дало можливість, поперше, правильно скорегувати дозу призначених медикаментів в разі необхідності, подруге, дослідити гемодинамічний вплив триметазидину у групі 1 порівняно з групою 2.

## **2.2. Методи дослідження**

### **1. Клініко-анамнестичний метод.**

Пацієнтам було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг (вивчався характер та інтенсивність болю за грудиною та в ділянці серця, їх вираженість, іррадіація, тривалість, зв'язок з фізичним навантаженням, наявність головного болю і головокружіння, наявність та вираженість клінічних ознак недостатності кровообігу, ефективність лікарських засобів), даних анамнезу (тривалість ІХС, супутньої АГ та ХСН, сімейний анамнез, відомості про перенесені та супутні захворювання), особливостей формуючого стилю життя, об'єктивних та додаткових методів дослідження. Діагноз встановлювали на підставі скарг, анамнезу захворювання, даних фізикального та додаткових методів дослідження, також визначали толерантність до фізичного навантаження, використовуючи для цього тест 6-хвилинної ходи.

### **2.Лабораторні дослідження.**

З лабораторних досліджень проводилось визначення клінічного аналізу крові, глікемії натще, біохімічні дослідження крові: загальний білірубін, креатинін, сечовина, трансамінази, холестерин, тригліцериди.

### **3.Інструментальні дослідження.**

З інструментальних досліджень проводилися:

- 1.Моніторинг АТ(методом Котроткова),
- 2.ЕКГ;
- 3.ЕхоКГ:

Показником, що досліджувався була фракція викиду ЛШ(ФВ),що характеризує насосну функцію серця ,тобто відсоткове співвідношення між об'ємом крові ,що поступає з лівого шлуночка в аорту під час систоли, до кінцевого діастолічного об'єму ЛШ.



#### 4. Дослідження якості життя.

Дослідження якості життя здійснювалося методом анкетування за допомогою Сіетлського опитувальника стенокардії (Seattle Angina Questionnaire).[69].

Опитувальник Seattle Angina Questionnaire (SAQ) складається з 19 питань щодо стану випробуваного, які поділяються на 5 шкал, які оцінюють найбільш важві аспекти

ІХС:

- шкала обмежень фізичних навантажень PL (Physical limitation),
- шкала стабільності нападів AS (Angina stability),
- шкала частоти нападів AF (Angina frequency),
- шкала задоволеність лікуванням TS (Treatment satisfaction),
- шкала ставлення до хвороби DP (Disease perception).

Перші 9 питань стосуються обмеження у здійсненні вказаних дій, а саме:

1. Самостійне одягання: надто сильно, достатньо сильно, не дуже сильно, злегка, не обмежений, обмеження пов'язані з іншими причинами, або не здійсню такий вид діяльності

2. Ходьба в приміщенні на одному поверсі: надто сильно, достатньо сильно, не дуже сильно, злегка, не обмежений, обмеження пов'язані з іншими причинами, або не здійсню такий вид діяльності

3. Прийняття душу: надто сильно, достатньо сильно, не дуже сильно, злегка, не обмежений, обмеження пов'язані з іншими причинами, або не здійсню такий вид діяльності

4. Самостійне одягання: надто сильно, достатньо сильно, не дуже сильно, злегка, не обмежений, обмеження пов'язані з іншими причинами, або не здійсню такий вид діяльності

5. Підйом вгору по східцях без зупинки надто сильно, достатньо сильно, не дуже сильно, злегка, не обмежений, обмеження пов'язані з іншими причинами, або не здійсню такий вид діяльності

6. Праця на присадибній ділянці, прибирання приміщення пылесосом, купівля продуктів: надто сильно, достатньо сильно, не дуже сильно, злегка, не обмежений, обмеження пов'язані з іншими причинами, або не здійсню такий вид діяльності

7. Підняття або переміщення тягаря (наприклад, меблів, дитини): надто сильно, достатньо сильно, не дуже сильно, злегка, не обмежений, обмеження пов'язані з іншими причинами, або не здійсню такий вид діяльності

8. Заняття активним спортом (наприклад, плавання, теніс): надто сильно, достатньо сильно, не дуже сильно, злегка, не обмежений, обмеження пов'язані з іншими причинами, або не здійсню такий вид діяльності

9. Біг підтюпцем черезвичайно надто сильно, достатньо сильно, не дуже сильно, злегка, не обмежений, обмеження пов'язані з іншими причинами, або не здійсню такий вид діяльності

Слід зазначити, що пацієнтам, особливо більш старшого віку, важко визначити чим саме обмежений той чи інший рід занять. Але згідно рекомендацій необхідно відмітити обмеження, що викликані саме за грудинним болем.

Далі слідуєть 10 запитань, що характеризують загальні відомості за останні 4 тижня хвороби, відношення пацієнта до своєї хвороби іт.д

10. Як часто при максимальному для Вас фізичному навантаженні в порівнянні з тим, що було 4 тижні тому, виникає біль, відчуття стиснення в грудній клітці або стенокарді?

Значно частіше. Ненабагато частіше. З тією частотою. Ненабагато рідше. Значно рідше.

11. Як часто за останні 4 тижні у Вас в середньому виникали напади стенокардії, відчуття стиснення в грудній клітці?

4 і більше разів на день. 1-3 рази на день. 3 рази на тиждень і частіше, але не кожний день. 1-2 рази на тиждень . Рідше ніж один раз в тиждень. За останні 4 тижні не виникали.

12. Як часто за останні 4 тижні Вам треба було приймати нітрогліцерин (таблетки, дози спрея) для зняття присупа стенокардії, болю, відчуття стиснення в грудній клітці?

4 і більше разів на день. 1-3 рази на день. 3 рази на тиждень і частіше, але не кожний день. 1-2 рази на тиждень. Рідше ніж один раз в тиждень. За останні 4 тижні не виникали.

13. Наскільки сильно Вас турбує необхідність приймати ліки з приводу стенокардії болю, відчуття стиснення в грудній клітці?

Дуже сильно. Відчутно. Незначно. 1-2 рази на тиждень. Рідше ніж один раз в тиждень. За останні 4 тижні не виникали.

14. Чи задоволені Ви тими зусиллями, котрі здійснюються для того, аби позбавити Вас від приступів стенокардії, болю, відчуття стиснення в грудній клітці?

Ні. В цілому ні. Частково. В цілому так. Повністю задоволений (а).

15. Чи задоволені Ви тими поясненнями, які дає Вам лікар з приводу приступів стенокардії, болю, відчуття стиснення в грудній клітці?

Ні. В цілому ні. Частково. В цілому так. Повністю задоволений (а).

16. Чи задоволені Ви тим лікуванням, яке назначене Вам з приводу приступів стенокардії, болю, відчуття стиснення в грудній клітці?

Ні. В цілому ні. Частково. В цілому так. Повністю задоволений (а).

17. Наскільки сильно приступи стенокардії, біль, відчуття стиснення в грудній клітці в останні 4 тижні заважали Вам отримувати задоволення від життя?

Дуже сильно. Достатньо сильно. Не дуже сильно. Злегка. Зовсім не заважали.

18. Якби решту життя у Вас були такі, як зараз, приступи стенокарді, болю, відчуття стиснення в грудній клітці, як би Ви на це реагували?

Дуже негативно. Це засмучувало мене. Це засмучувало мене лише злегка. Я був (ла) налаштований(а) в цілому позитивно. Все було би добре.

19. Як часто Ви турбуєтесь відносно того, що можете перенести серцевий приступ або померти раптово?

Із-за цього я постійно переживаю. Я часто думаю або переживаю із-за цього. Я періодично переживаю через це. Я рідко думаю або не переживаю при через це. Це мене не хвилює.

Розрахунки за опитувальником SAQ проводяться наступним чином:

1. Якість життя кожної з п'яти розглянутих шкал вимірюється у %, причому 0% відповідає найгірше якість життя, а 100% - саме добре.

2. Кожне з питань, відповідних будь-якої з п'яти шкал, вносить у цю шкалу рівний внесок. Кожна відповідь на питання кодується цифрою від 1 до 6.

3. З наведених пунктів впливають наступні формули обчислення всіх шкал якості життя пацієнта у випадку, якщо опитувальник повністю і правильно заповнений

пацієнтом, тобто на всі запитання опитувальника :

$$PL=100\%*(Q1+Q2+Q3+Q4+Q5+Q6+Q7+Q8+Q9-9)/45$$

$$AS=100\%*(Q10-1)/4$$

$$AF=100\%*(Q11+Q12-2)/10$$

$$TS=25\%*(Q13-1)/5+75\%*(Q14+Q15+Q16-3)/12$$

$$DP=100\%*(Q17+Q18+Q19-3)/12$$

(Qn – код відповіді на питання за номером n. )

Окремо для оцінки перебігу ІХС під час 1-ого 3-оього візиту були також винесені наступні питання, відповіді на які, хворі давали через тиждень на другому та на четвертому заключному візиті відповідно:

1. Як часто за останній тиждень у Вас виникали напади стенокардії, відчуття стиснення в грудній клітці за останній тиждень? (вказати кількість)

2. Яка кількість таблеток (чи спреї доз) нітрогліцерину в середньому вам необхідна була для купіювання одного приступу стенокардії протягом останнього тижня? (вказати кількість)

3. Яка загальна кількість таблеток (спрей доз) нітрогліцерину використана за останній тиждень? (вказати кількість).

### **5. Статистична обробка результатів.**

Статистичну обробку отриманих результатів виконано стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету «Microsoft Excel». Результати представлені як  $M \pm SD$ , де  $M$  – середнє значення показника,  $SD$  – середнє квадратичне відхилення. Достовірність різниць між досліджуваними показниками визначали за допомогою двовибіркового  $t$ -критерію Ст'юдента.

## РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Результати анкетування

При аналізі результатів SAQ встановлено, статистичної достовірності у різниці між показниками на початку лікування не має за жодним з показників. Проте, через 3 місяці після початку лікування, в групі 1 спостерігалася більш позитивна динаміка за усіма показниками з статистичною достовірністю результатів. Результати двох опитувань наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 результати анкетування SAQ

Шкала	Результати анкетування ,%					
	Група 1 до лікування	Група 2 до лікування	p	Група 1 після лікування	Група 2 після лікування	p
Обмеження фізичних навантажень	48,53±3,6 8	48,74±4,1 8	>0,05	64,26±4,8 7	62,61 ±4,69	<0,05.
Стабільність нападів стенокардії	44,53±4,8 7	45,45±6,2 1	>0,05	57,77±5,4 9	57,03 ±5,81	< 0,05.
Частота нападів стенокардії	44,36±6,9 1	43,85±6,7 3	>0,05	58,98±5,3 7	56,53 ±4,75	< 0,05.

Задоволеність лікуванням	54,69±5,1 2	53,65±4,9 6	>0,05	72,41±6,1 9	69,51 ±5,87	< 0,05.
Ставлення до хвороби	49,12±6,0 9	47,67±5,1 7	>0,05	64,43±6,6 3	61,69 ±5,71	< 0,05.

За шкалою обмежень фізичних навантажень PL (Physical limitation) – покращення показників першої групи на 32,43 %, а другої групи на 28,46 %. За шкалою стабільності нападів AS (Angina stability) - покращення показників першої групи на 29,75%, а другої групи на 25,49 %. За шкалою частоти нападів AF (Angina frequency) - покращення показників першої групи на 31,44%, а другої групи на 29,15 %. За шкалою задоволеність лікуванням TS (Treatment satisfaction) - покращення показників першої групи на 32,41%, а другої групи на 29,95%. За шкалою ставлення до хвороби DP (Disease perception) - покращення показників першої групи на 31,17%, а другої групи на 29,42%.

Результати опитування , табл. 3.2.

Показник	Перший тиждень			Останній тиждень		
	Група 1	Група 2	p	Група 1	Група 2	p
к-сть ангінозних	5,73 ±0,22	5,64±0,3 4	>0,05	3,87±0,1 5	4,41±0,0 9	< 0,05

нападів за останній тиждень						
к-сть таблеток (спрей-доз) нітрогліцерину за один напад за останній тиждень	1,51±0,1 3	1,49±0,0 9	>0,05	1,03±0,1 2	1,09±0,1 0	< 0,05
к-сть таблеток (спрей доз)нітрогліцерини використаних за тиждень	8,66 ±0,47	8,57±0,5 6	>0,05	5,76±0,1 1	6,08±0,0 8	< 0,05

На пршому тижні лікування не було статистичної значимості у різниці даних між групами. Але після 3-місячного курсу лікування :

1.Частота нападів стенокардії в першій групі зменшилася на 32,41%, а в другій на 27,17%

2. Кількість таблеток (чи спрей доз) нітрогліцерину в середньому для купіювання одного приступу стенокардії протягом останнього тижня зменшилася в першій групі на 31,56%, а вдругій на 26,74%

3. Загальна кількість кількість таблеток (спрей доз) нітрогліцерину використана за останній тиждень в першій групі зменшилася на 33,38% а в другій групі на 29,14%



### Результати біохімічного дослідження крові:

Всім пацієнтам було проведене 2-кратне біохімічне дослідження крові (до початку лікування, та через 3 місяці від його початку).

Після аналізу даних виявилось незначне підвищення середнього рівня загального білірубіну в 1 групі з  $13,7 \pm 0,53$  мкмоль/л до  $14,4 \pm 0,67$  мкмоль/л, (на 5,1% ) і в 2 групі з  $14,1 \pm 0,49$  мкмоль/л до  $14,9 \pm 0,61$  мкмоль/л (на 5,6%). Виявилось також незначне підвищення рівнів АЛТ та АСТ в обох групах: у 1 групі з  $26,8 \pm 1,23$  од/л та з  $25,9 \pm 0,9$  од/л до  $27,5 \pm 1,32$  од/л та до  $26,4 \pm 0,8$  од/л відповідно (на 2,6% та 2% відповідно). Статистичної значимості цих змін між 1-ою та 2-ою групами не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Особливо, цікавили показники рівня холестерину, та тригліцеридів на початку та в кінці лікування. Виявився достовірний розподіл показників на початку лікування та зниження середніх показників в обох групах після курсу лікування. В обох групах спостерігалось достовірне зниження обох показників – холестерину в групі 1 на 34,78% в групі 2 на 32,01%, тригліцеридів на 51,83% та на 47,94% відповідно. Але статистичної достовірності у більш ефективному зниженні цих показників у групі 1 ніж у групі 2 не виявлено. ( $p > 0,05$ ). Результати наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.2. Показники холестерину та тригліцеридів.

Показник	Напочатку лікування		p	Після лікування		p
	Група 1	Група 2		Група 1	Група 2	
Тригліце риди, ммоль/л	$2,72 \pm 0,44$	$2,64 \pm 0,45$	$p > 0,05$	$1,31 \pm 0,52$	$1,26 \pm 0,61$	$p > 0,05$

Загальний холестерин, ммоль/л	5,29±0,95	5,32±0,91	p >0,05	3,45±0,87	1,70±0,79	p >0,05

Статистично достовірних змін інших показників крові до та після лікування не було.

### Результати інструментальних досліджень:

#### 1. Тижневий моніторинг АД та ЧСС табл.3.3

Таблиця 3.3 моніторинг АД та ЧСС

Показник	Група 1 до початку лікування	Група 2 до початку лікування	Група 1 після курсу лікування	Група 2 після курсу лікування
САТ мм.рт.ст	154,1 ± 13,7	153,8 ± 12,9	136,3 ± 12,8	137,2 ± 12,5
ДАТ мм.рт.ст.	93,6 ± 8,5	92,9 ± 8,2	84,7 ± 6,8	85,9 ± 6,5
ЧСС	75,3±6,1	76,2±6,4	65,2±5,8	66,1±5,3

За результатами статистичного аналізу не виявлено достовірної вірогідності у різниці між показниками АТ та ЧСС 1 та 2 групи до та після курсу лікування. ( $p > 0,05$ ).

2. Результати дослідження ФВ за даними ЕхоКГ:

Таблиця 3.4 Зміни ФВ ЛШ по групам.

	Група 1 До лікування	Група 2 До лікування	p	Група 1 після курсу лікування	Група 2 Після курсу лікування	p
ФВ	47,71±0,58	47,64±0,59	$p > 0,05$	52,07±0,42	50,41±0,55	$p < 0,001$

Після статистичного аналізу виявився рівноцінний розподіл хворих по групам за рівнем ФК (статистична значимість різниці даних не виявлена), доведена статистична достовірність збільшення ФК ЛШ в обох групах. В групі 1 ФК в середньому збільшилася на 9,1% ( $p < 0,001$ ), В групі 2 ФК збільшилася на 5,7% ( $p < 0,05$ ). Також статистично достовірні більш кращі показники після лікування у групі 1 ніж у групі 2 ( $p < 0,001$ ). Результати продемонстровані на рисунку 3.1 :

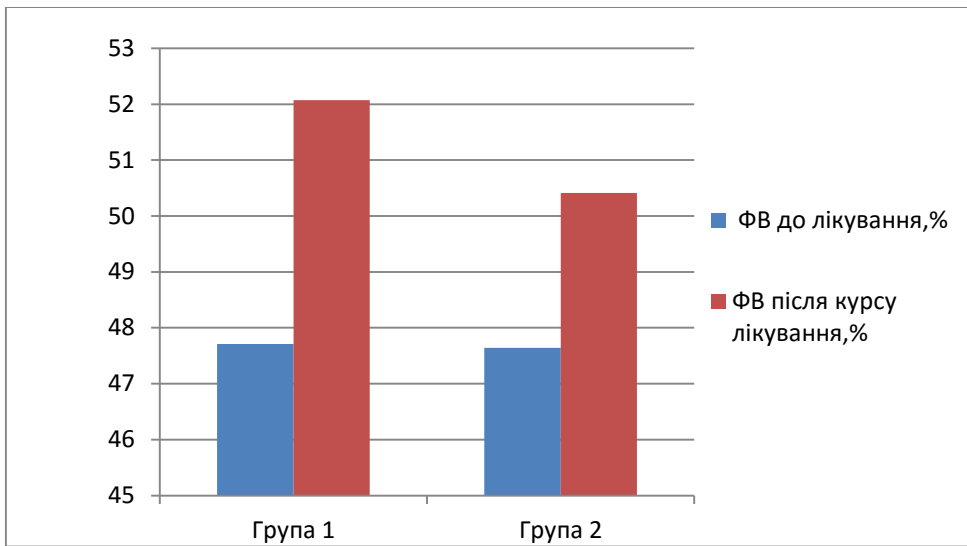


Рисунок 3.1Зміни ФК ЛШ по групам.

## РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Статистично достовірної різниці між групами хворих, які взяли участь у дослідженні за віком та статтю не отримано, що свідчить про відсутність зв'язку між даними величинами. Також не отримано статистичної різниці за розподілом в групах супутньої АГ та СН І, яка б могла впливати на результати дослідження.

В ході розподілу на групи було виявлено, що середній вік жінок, які страждають на ІХС, стабільну стенокардію напруги II-III функціонального класу вищий, ніж у чоловіків з цією ж патологією.

Статистично достовірної різниці між групами хворих, які взяли участь у дослідженні за даними первинного анкетування, та даних інструментальних та лабораторних досліджень до початку лікування не виявлено, що також свідчить про відсутність зв'язку між цими величинами.

Після проведеного курсу лікування виявлено наступні зміни в показниках між групами хворих:

1. За даними анкетування відзначається покращення показників обох груп, проте зміни показників у групі хворих, до схеми лікування якої був доданий триметазидин (Група 1) мають значно більш позитивну динаміку за усіма розділами опитування з встановленою статистичною достовірністю.

2. За даними лабораторних досліджень виявлено зменшення рівнів холестерину, та тригліцеридів в обох групах. І хоча в 1 групі спостерігалася трохи краща динаміка зниження рівня цих показників, статистичної достовірності в цьому не виявлено. Отже зниження цих показників відбулося виключно за рахунок дотримання дієти хворими та призначення статину.

Спостерігалася незначне підвищення рівня трансаміназ та загального білірубіну. Але статистичної достовірності у різниці цих показників між групами хворих не виявлено, отже додавання триметазидину до стандартної схеми лікування ІХС не викликає підвищення трансаміназ та білірубіну. Вирогідно це пов'язано з призначенням статину.

3. За даними моніторингу АТ та ЧСС хворими, виявлено статистично достовірне зниження середніх показників тиску та частоти серцевих скорочень в обох групах. Але статистичної достовірності в різниці цих показників між групами хворих до та після лікування не виявлено.

4. За даними ЕхоКС не виявлено статистичної достовірності у різниці показника фракції викиду лівого шлуночка на початку лікування. Після проведення лікування в обох групах спостерігалось підвищення рівня цього показника, з статистично достовірною більш позитивною динамікою в першій групі.

## **ВИСНОВКИ:**

1. Додавання до стандартної схеми лікування стабільної ІХС триметазидину значно покращує якість життя пацієнтів, що проявляється в збільшенні толерантності хворих до фізичних навантажень, зменшенні частоти нападів стенокардії .

2. Внаслідок оптимізації обміну енергії в міокарді триметазидином у хворих на стабільну ІХС спостерігається покращення функціональних можливостей міокарду, що виявилось у підвищенні фракції викиду лівого шлуночка у першій групі хворих після курсу лікування.

3. Триметазидин не має жодного гемодинамічного ефекту.

4. Триметазидин не впливає на рівні холестерину та тригліцеридів.

5. За результатами дослідження впливає доцільність призначення метаболічної терапії хворим на стабільну ІХС. Але в жодному разі препарати цієї групи не мають замінювати собою препарати першої лінії.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Метаболічна терапія обов'язково має бути включена в схему лікування стабільної ішемічної хвороби серця, особливо , на ранніх етапах захворювання за відсутності протипоказів до її призначення. Це дасть змогу значно покращити якість життя хворих, та їх прогноз. Але призначення лікарських засобів цієї групи має бути тільки після призначення препаратів першої лінії.



## **АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Матеріали магістерської роботи представлено на науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини» (м. Суми , 2016).

Опубліковано тези:

Результати дослідження впливу метаболічної терапії на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця та доцільності використання лікарських засобів цієї групи у складі комплексної терапії ІХС.// Збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених - «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» 21-22.04.2016р. м.Суми.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Стабільна ішемічна хвороба серця», 2015
2. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. (ред.) (2008) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Наукова думка, Киев, 520 с.
3. Пархоменко А.Н., Брыль Ж.Б., Кожухов С.Н., Мойбенко А.А. (2008) Новые клинические аспекты патогенетической коррекции ишемических и реперфузионных повреждений миокарда. Применение триметазидина при ишемии и реперфузии миокарда. В кн.: А.А. Мойбенко, В.Е. Косенко, А.Н. Пархоменко (ред.) Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Наукова думка, Киев, с. 376–387.
4. Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией. Российский кардиологический журнал 2009; № 2: 54-58.
5. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журн. — 2000. — № 4. — С. 86–92.
6. Глезер М.Г. Триметазидин — новое направление в цитопротекции миокарда / Глезер М.Г., Асташкин Е.И. // Клинич. геронтология. — 1998. — № 1. — С. 65–75.
7. Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС — из прошлого в будущее // Consilium medicum Ukraina. — 2008. — № 1. — С. 34–39.
8. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Полетаева Л.В. Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы

- знаем об этом с позиции доказательной медицины? // Вестник Волгоград. гос. мед. университета. — 2011. — № 2. — С. 9–14.
9. Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2012 рік / За ред. Р.В. Богатирьової. – К., 2013. – 464 с.;
  10. Європейська база даних статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.;
  11. Сухоруков В.С. К разработке рациональных основ энерготропной терапии // Рациональная фармакотерапия. — 2007. — № 2. — С. 40-47.
  12. Шабалин А.В., Юкитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // Кардиология. – 1999. – № 29 (3). – С. 4–10.
  13. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // Архив внутренней медицины. — 2011. — № 1. — С. 21–28.
  14. Залесский В.Н. Гавриленко Т.И., Фильченков А.А. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда (Apoptosis in ischemia and reperfusion of the myocardium) // Лікарська справа. – 2002.–С.815.
  15. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия.- М.:Мир, 2000. – 469 ст.
  16. Бобров В.О., Кулишов С.К. Адаптаційні ішемічні і реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. – Полтава: Дивосвіт, 2004. –240 с.
  17. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертонией // Рос. кард. журн. — 2009. — № 6(80). — С. 34–38.
  18. Фуштей И.М. Некоторые вопросы метаболической терапии при ишемической болезни сердца // Сучасні медичні технології. — 2010. — № 3. — С. 110–116.
  19. Садовникова И.И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности // РМЖ. — 2009. — Т. 17, № 18. — С. 1132–1135.

20. Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern) // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 9–15.
21. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // Архив внутренней медицины. — 2011. — № 1. — С. 21–28.
22. Коваленко В.Н. Сердечно-сосудистые заболевания в Украине: по итогам селекторного совещания // Здоров'я України. — 2010. — № 1(230). — С. 14–15
23. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Дудко В.А. и др. Возможности метаболической терапии у больных стенокардией // I Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. док. — М., 1992. — 162
24. Фуштей И.М. Некоторые вопросы метаболической терапии при ишемической болезни сердца // Сучасні медичні технології. — 2010. — № 3. — С. 110–116.
25. Michaelides A., Vyssoulis G., Bonoris P. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // Cur. Ther. Res. — 2012. — Vol. 3. — P. 342–347.
26. Hisatome I., Ishiko R., Tanaka Y. et al. Trimetazidine inhibits Na<sup>+</sup>, K<sup>(+)</sup>-ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea-pig ventricular muscles // Eur. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 195. — P. 381–388.
27. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2011. — Vol. 26. — P. 949–958.
28. D'Ascenzo F., Presutti D.G., Picardi E. et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients // Heart. — 2012. — Vol. 98. — P. 914–919.

29. D'Ascenzo F., Presutti D.G., Picardi E. et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients // *Heart*.— 2012.— Vol. 98.— P. 914–919
30. Borden W.B., Redberg R.F., Mushlin A.I. et al. Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *JAMA*.— 2011.— Vol. 305.— P. 1882–1889.
31. Stanly W.C. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischemia cardiomyopathy // *J. Eur. Heart*.— 2001.— Vol. 3 — P. 2–7.
32. Opie L.H. *The heart: physiology and metabolism*. – New York: Raven Press, 1991.
33. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 1. — P. 40–48.11
34. Opie L., King L. Glucosae and glycogen utilyzation in myocardial ischemia change in metabolism and concegnense for myocite // *Mol. Cell. Biochem.* – 1998. – Vol. 180. – P. 3–26.
35. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventiv Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll.Cardiol.*— 2012.— Vol. 60.— P. 44–164.

36. Cooper A., Timmis A., Skinner J. Guideline Development Group. Assessment of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin: summary of NICE guidance // *BMJ.*– 2010.– Vol. 340.– P. 1118.
37. Management of stable angina: summary of NICE guidance / Henderson RA, O’Flynn N; Guideline Development Group // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 500–507.],
38. Taggart D.P., Boyle R., de Belder M.A. et al. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization // *Heart.*–2011.– Vol. 97.– P. 445–446.
39. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.*–2009.– Vol. 360.– P. 961–972.
40. D’Ascenzo F., Presutti D.G., Picardi E. et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 914–919.
41. D’Ascenzo F., Presutti D.G., Picardi E. et al. Prevalence and non-invasive predictors of left main or three-vessel coronary disease: evidence from a collaborative international meta-analysis including 22 740 patients // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 914–919
42. Weintraub W.S., Spertus J.A., Kolm P. et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 359.– P. 677–687.
43. Stergiopoulos K., Brown D.L. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.*– 2012.– Vol. 172.– P. 312–319.]
44. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 366.– P. 54–63
45. Stanly W.C. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischemia cardiomyopathy // *J. Eur. Heart.*– 2001.– Vol. 3 – P. 2–7.

46. Schafer C., Ladilov Y., Insete J. et al. Role of the reverse mode of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  – exchanger in reoxygenation – induced cardiomyocyte injury // *Cardiovasc. Res.* – 2001.– Vol. 51.– P. 241–250.
47. Kawano H., Motoyama T., Hirai N. et al. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine:administration: possible role of oxidative stress // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 161 (2). – P. 375–380.
48. Penna C., Mancardi D., Raimondo S., Geuna S., Pagliaro P. The paradigm of postconditioning to protect the heart. *J Cell Mol Med* 2008; 16; 12 (2): 435\_458.
49. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 201\_206.
50. Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 181\_188.
51. Thibault H., Ovize M. Postconditioning in man. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 245\_248.
52. Seabra-Gomes R. Characterization of an ambulatory population with stable coronary artery disease and importance of heart rate: the PULSAR registry // *Rev. Port. Cardiol.* — 2010. — Vol. 29(4). — P. 483–508.
53. Taegtmeyer H. Energy substrate metabolism, myocardial ischaemia and target for pharmacotherapy // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 82. — P. 54–60.
54. Fragasso G., Palloshi A., Amarild C. Effect of selective 3-ketoacyl coenzyme A thiolase inhibition on glucose metabolism in cardiac patients // *Heart and metabolism.* — 2006. — Vol. 30. — P. 21–25.
55. Doliashvili T. et al. The role of cytoprotectors in the treatment of arterial hypertension in patients with obesity 2006; Tbilisi, 4 city clinical hospital (personal communication).
56. Koeth R.A. et al. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*, published online 7 April 2013; doi:10.1038/nm.3145, p. 1-12.

57. Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B. et al. Antidiabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 658: 277-283.
58. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. (2004) Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur. Heart J.*, 25(8): 634–641.
59. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? // *Cardiovasc. Res.* — 2004. — Vol. 61(2). — P. 218–226.
60. Hisatome I., Ishiko R., Tanaka Y. et al. Trimetazidine inhibits Na<sup>+</sup>, K<sup>(+)</sup>-ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea-pig ventricular muscles // *Eur. J. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 195. — P. 381–388.
61. Michaelides A., Vyssoulis G., Bonoris P. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // *Cur. Ther. Res.* — 1989. — Vol. 3. — P. 342–347.
62. Sakai K., Fukushi Y., Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs // *Pharmacology.* — 1986. — Vol. 32(2). — P. 72–73.
63. Ingwall, J.S. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function / J.S. Ingwall and R.G. Weiss. — *Circ Res.* — 2004. — No. 95. — P. 135–145.
64. Kurzelewski, M. Nitric oxide synthase inhibition and elevated endothelin increase oxygen consumption but do not affect glucose and palmitate oxidation in the isolated rat heart / M. Kurzelewski, M. Duda, W.C. Stanley, et al. // *J Physiol Pharmacol.* — 2004. — No. 55. — P. 27–38.
65. McCormack, J.G. Role of Ca<sup>2+</sup> ions in the regulation of intramitochondrial metabolism in rat heart. Evidence from studies with isolated mitochondria that adrenaline activates the pyruvate dehydrogenase and 2-oxoglutarate dehydrogenase complexes by increasing the intramitochondrial concentration of Ca<sup>2+</sup> // J.G. McCormack, R.M. Denton // *Biochem J.* — 1984. — No. 218. — P. 235–247



66. Garcia, C.K. Molecular characterization of a membrane transporter for lactate, pyruvate, and other monocarboxylates: implications for the Cori cycle / C.K. Garcia, J.L. Goldstein, R.K. Pathak, R.G. Anderson, and M.S. Brown // *Cell*. 1994. — No. 76. — P. 865–873.
67. Cacoub P.P., Zeymer U., Limbourg T. et al. Effects of adherence to guidelines for the control of major cardiovascular risk factors on outcomes in the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Europe // *Heart*.— 2011.—Vol. 97.— P. 660–667.
68. Kotseva K., Jennings C.S., Turner E.L. et al. A survey of lifestyle, risk factor management and cardioprotective medication in patients with coronary heart disease and people at high risk of developing cardiovascular disease in the UK // *Heart*.— 2012.—Vol. 98.— P. 865–871.
69. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):333-41.