

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЯСТРЕМСЬКА Ірина Олександрівна

УДК: 616.127-005.8-036.11-085:616-008.9-06(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST У
ХВОРИХ З КОМОРБІДНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І. О. Ястремська

Науковий керівник: **Швед Микола Іванович**, заслужений діяч науки і техніки
України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Ястремська І. О. Особливості перебігу та оптимізація лікування гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих з коморбідним метаболічним синдромом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації програми лікування та зниженню частоти життєво загрозливих ускладнень в ранньому періоді інфаркту міокарда, що розвився на тлі метаболічного синдрому, шляхом корекції метаболічних, гемодинамічних та ендотеліальних порушень застосуванням L-аргініну/L-карнітину та інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину.

Згідно з дизайном дослідження обстежено 157 хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI), яким проведено коронароангіографію (КАГ) та ангіопластику і стентування інфаркт-залежної судини і які надали добровільну згоду на участь у дослідженні. Серед відібраних за критеріями включення/невключення у дослідження хворих зі STEMI у 115 осіб діагностовано метаболічний синдром (МС) (основна досліджувана група). Решта 42 пацієнти, зі STEMI без МС, склали першу групу порівняння № 1. Хворим цієї групи проведено черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) та курс підтримуючого медикаментозного лікування згідно з протоколом і рекомендаціями робочої групи Української асоціації кардіологів (2014, 2021) та Європейського товариства кардіологів (2017, 2021). В подальшому загальну когорту включених у дослідження хворих на STEMI в поєднанні з МС залежно від проведеної програми лікування розподілено на три підгрупи: 1 дослідна група – 38 хворих, які отримували стандартне протокольне

лікування згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом» після ендovasкулярного втручання; 2 дослідна група – 39 хворих, яким до стандартної терапії додавали L-аргінін в дозі 4,2 г/д та L-карнітин у дозі 2 г/д (у вигляді комплексного препарату тіворель); 3 дослідна група – 38 хворих, які додатково до стандартної терапії отримували ІНЗКТГ-2 (дапагліфлозин по 10 мг/д) та курс терапії L-аргініном в дозі 4,2 г/д та L-карнітином в добовій дозі 2 г/д на фоні стандартної терапії.

При порівнянні груп згідно з Т-критерієм визначили, що вони не мали суттєвих відмінностей за віком, статтю, рівнями дисліпідемії та локалізацією інфаркту міокарда. За наявністю факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, куріння, менопауза у жінок, ожиріння, досліджувані групи також були співставні. Дослідження проведено як відкрите, контрольоване, порівняльне у паралельних групах. Усі хворі були обстежені на 1, 10 та 28 добу лікування, а також – через 3 та 6 місяців від початку захворювання.

Згідно з результатами дослідження доповнено наукові дані щодо шкідливого впливу різних факторів ризику ІХС, які об'єднують в поняття МС (абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ), інсулінорезистентність (ІР), дисліпідемія), на виникнення та клінічний перебіг STEMI. З'ясовано, що наявність МС видозмінює клінічні прояви інфаркту міокарда, що утруднює своєчасну діагностику, тому пацієнти із МС достовірно пізніше госпіталізуються з приводу STEMI порівняно з хворими без даної коморбідної патології.

За результатами КАГ, серед пацієнтів із МС достовірно частіше виявлено дво- та багатосудинні ураження вінцевих артерій, що асоціювалось з більш вираженими порушеннями центральної гемодинаміки та периферичної мікроциркуляції, змінами функціонального стану редокс-системи, посиленням активності системного запального процесу. Наявність метаболічного синдрому та інсулінорезистентності асоціювалась із декомпенсацією вуглеводного обміну, гіперглікемією, вираженою дисліпідемією і посиленням атерогенезом,

порушенням ендотеліальної функції мікросудин та редокс-системи. Виявлені патогенетичні порушення у даних коморбідних хворих супроводжувались достовірно більшою частотою розвитку таких життєво загрозливих ускладнень у ранньому періоді захворювання, як гостра серцева недостатність (ГСН), критичні порушення ритму та провідності, формування гострої аневризми лівого шлуночка, рання післяінфарктна стенокардія ($p < 0,05$). Одночасно у пацієнтів з коморбідним МС відмічено погіршення показників якості життя, навіть після ефективно проведеної реперфузійної терапії. Встановлено, що за наявності МС перебіг STEMI супроводжується вираженішими розладами фізичної активності та тривогою/депресією ($p < 0,05$).

Встановлено, що стандартна протокольна терапія була ефективною у своєчасно простентованих хворих на STEMI без МС, але таке лікування проявляло недостатній терапевтичний ефект на відновлення ендотеліальної функції мікросудин, системного запального процесу, функціонального стану вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), що слугувало основою для сповільненої репарації ушкодженого міокарда та розвитку ускладнень у післяінфарктному періоді.

Включення L-аргініну і L-карнітину в комплексну терапію хворих на STEMI, що виник на тлі МС, суттєво покращує функціональну здатність міокарда за рахунок відновлення функції ендотелію та трансмембранного обміну в кардіоміоцитах, їх антиоксидантного захисту, зниження проявів системного запального процесу, що сприяє достовірному зменшенню частоти розвитку життєво загрозливих ускладнень ІМ.

Показано можливість використання дапагліфлозину в якості ефективного засобу для зниження негативних проявів інсулінорезистентності у хворих з метаболічним синдромом в гострому періоді ІМ, а також продемонстровано позитивний вплив препарату на показники вуглеводного обміну (через 6 місяців терапії рівень глікованого гемоглобіну знизився на 18,5 % порівняно з вихідними значеннями) та на структуру і функцію жирової тканини (ІМТ знизився на 5,5 %). Підтверджено позитивний вплив лікування дапагліфло-

зином на систоло-діастолічну функцію серця у хворих на STEMI в поєднанні з МС (під впливом прийому дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу достовірно зростає фракція викиду (на 3,2 % через 3 місяці і на 6,1 % через 6 місяців).

Відмічено також позитивний вплив прийому дапагліфлозину і на якість життя коморбідних пацієнтів – 100,0 % досліджуваних хворих з додатковим призначенням ІНЗКТГ-2 відзначили повну відсутність або виражене зниження відчуття болю/ядухи та покращення фізичної активності, а також покращення настрою і відсутність відчуття тривоги або депресії, тоді як у контрольній групі пацієнтів цей показник складав 82,4 %.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше визначено патогенетичні механізми взаємообтяжуючого перебігу інфаркту міокарда в поєднанні з МС, відображено роль інсулінорезистентності в порушенні активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, ендотеліальної дисфункції та надмірної активації системної запальної відповіді, які асоціювались з клінічними, структурно-функціональними і лабораторними особливостями перебігу гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда) на тлі метаболічного синдрому.

Уточнено, що особливістю перебігу STEMI за наявності МС є достовірно більша частка осіб, які мають атипові клінічні прояви ІМ (відсутність болю або його атипова локалізація/ірадіація, переважання ознак гострої серцевої недостатності, задишки, відчуття «нестачі повітря»), що може затруднювати своєчасність діагностики та початку лікування. У таких коморбідних пацієнтів відмічено достовірно частіше багатосудинні та гемодинамічно значимі ураження вінцевих артерій, що супроводжувалось вірогідно частішим розвитком таких життєво загрозливих ускладнень як гостра СН III-IV ФК, критичні порушення ритму та провідності серця, гостра аневризма ЛШ, рання післяінфарктна стенокардія та епістенокардитичний перикардит.

Вперше встановлено, що у хворих на ГКС(STEMI) в поєднанні з МС та інсулінорезистентністю, порівняно з пацієнтами з ізольованим ГКС, достовірно більше зростають ІММлш та його об'єм за рахунок гіпертрофії та

ремоделювання ЛШ, а наслідком цих процесів є суттєве порушення систоло-діастолічної функції серця і достовірно частіший (у 2 рази) розвиток ГСН Killip III-IV ст. Виявлений тісний прямий кореляційний зв'язок класу ГСН із параметрами кардіогемодинаміки ($r=0,383-0,764$) обґрунтовує доцільність призначення кардіоцитопротекторної терапії.

Вперше показано, що високий індекс інсулінорезистентності (понад 2,7) у хворих на МС та STEMI асоціюється з більш вираженими проявами таких метаболічних порушень як атерогенна дисліпідемія (коефіцієнт атерогенності зростає до 4,0), переважанням процесів пероксидації ліпідів над захисною здатністю антиоксидантних ферментних систем, ендотеліальною дисфункцією і активацією системної запальної відповіді, що в кінцевому результаті призводить до посилення патологічних процесів у серці і його функціональної недостатності.

Вперше доведено, що включення в програму лікування хворих на ГКС(STEMI) в поєднанні з МС та інсулінорезистентністю інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину та L-аргінін-L-карнітинового комплексу забезпечує покращення клінічного перебігу коморбідної патології та вірогідне зменшення частоти розвитку життєво загрозливих ускладнень ГКС за рахунок зниження інсулінорезистентності, компенсації вуглеводного обміну та кардіопротекторної дії препаратів, що асоціюється з відновленням ендотеліальної функції судин, покращенням скоротливої функції серця, зниженням проявів системного запального синдрому і нормалізацією функціональної здатності антиоксидантних систем захисту організму.

Практичне значення одержаних результатів. На основі використання чутливих високоінформативних методів дослідження та статистичної обробки отриманих клініко-параклінічних даних встановлено критичні межі зростання індексу інсулінорезистентності, порушень рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, вираженості ендотеліальної дисфункції та проявів структурно-геометричного ремоделювання серця з погіршенням центральної та периферичної гемодинаміки і створено діагностично-лікувальний алгоритм, який дозволяє

проводити стратифікацію ризику виникнення життєво загрозових ускладнень в ранньому інфарктному періоді та своєчасно застосувати адекватні програми лікування STEMI, що розвився на тлі метаболічного синдрому.

Показано, що своєчасна і адекватна, патогенетично обґрунтована корекція метаболічних та гемодинамічних змін у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю шляхом диференційованого включення в комплексне протокольне лікування таких хворих інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину та L-аргінін-L-карнітинової суміші знижує інсулінорезистентність, нормалізує метаболічні процеси та вуглеводний обмін, відновлює функціональний стан серця, центральну гемодинаміку і периферичну мікроциркуляцію, забезпечує раціональне ведення таких коморбідних хворих та зменшує частоту розвитку життєво загрозових ускладнень (порушень ритму на 57,9 %, гострої серцевої недостатності на 60,5 %) і покращує якість життя (у пацієнтів цієї групи достовірно покращилися суб'єктивні показники якості життя за всіма складовими опитувальника EuroQol-5D-5L).

Таким чином, в результаті проведених комплексних досліджень доведено доцільність своєчасної діагностики інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння у хворих на STEMI, розроблено диференційовані патогенетично обґрунтовані схеми лікування хворих на STEMI в поєднанні з МС та обґрунтовано доцільність призначення L-аргініну і L-карнітину та дапагліфлозину хворим на STEMI з коморбідним МС, з метою корекції центральної та периферичної гемодинаміки і метаболічних порушень.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, індекс маси тіла, артеріальна гіпертензія, глікемія, глікований гемоглобін, перекисне окислення ліпідів, системне низькоінтенсивне запалення, L-аргінін, L-карнітин.

ABSTRACT

Yastremska I. O. Clinical features and treatment optimization in acute myocardial infarction with ST segment elevation in patients with comorbid metabolic syndrome. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The thesis work is devoted to optimization of treatment program and reducing the rates of life-threatening complications at an early stage of myocardial infarction which has developed in the setting of metabolic syndrome through correction of metabolic, hemodynamic and endothelial disorders by the use of L-arginine/L-carnitine and SGLT2 inhibitor dapagliflozin.

According to research design, the study has assessed 157 patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation STEMI who have had coronary angiography (CAG), angioplasty and stenting of the infarct-dependent blood vessel. All study patients have provided their voluntary informed consent to participate. Among the patients with STEMI who have been selected according to their inclusion/exclusion criteria, 115 were diagnosed with metabolic syndrome (MS) (the main study group). The remaining 42 patients with STEMI without MS made up the Control Group 1. Patients in this group underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and a course of supportive pharmacological treatment according to the protocol and recommendations of the working group of the Ukrainian Association of Cardiologists (2014, 2021) and the European Society of Cardiology (2017, 2021). Subsequently, the total cohort of patients with STEMI in combination with MS enrolled in the study was divided into three subgroups depending on their treatment program: Test Group 1 included 38 patients who were receiving standard of care per-protocol treatment according to the «Harmonized Clinical Protocol» after

endovascular intervention; Test Group 2 included 39 patients where standard of care treatment was added with L-arginine at 4.2 g/day and L-carnitine at 2 g/day (in the form of Tivorel combination drug); Test Group 3 included 38 patients where standard of care treatment was added with an SGLT2 inhibitor (dapagliflozin at 10 mg/day) and a course of treatment with L-arginine at a daily dose of 4.2 g/day and L-carnitine at a daily dose of 2 g/day in the setting of standard therapy.

As the groups were compared in terms of the T-criterion, they were determined to have no significant differences in age, gender, dyslipidemia levels, and myocardial infarction localization. The study groups were also comparable in terms of risk factors, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, menopause in women, and obesity. The study was conducted as an open-label, controlled, comparative, parallel group trial. All patients were examined on Day 1, Day 10, and Day 28 of treatment, as well as in 3 and 6 months from the onset of disease.

The results of this study have supplemented the scientific evidence on the harmful effects of various CAD risk factors on the occurrence and clinical course of ST-elevation myocardial infarction (STEMI), with these factors falling under the umbrella concept of metabolic syndrome (MS) (abdominal obesity, hypertension, insulin resistance [IR] and dyslipidemia). The presence of MS has been found to modify the clinical manifestations of myocardial infarction, making timely diagnosis more difficult, which is why patients with MS are hospitalized for STEMI at significantly later times compared to patients without this comorbidity.

Based on the results of CAG, patients with MS were significantly more likely to have two- and multi-vessel coronary artery lesions, which was associated with more pronounced central hemodynamic and peripheral microcirculation disorders, changes in the functional state of the redox system, and increased activity of systemic inflammation. The presence of metabolic syndrome and insulin resistance was associated with decompensation of carbohydrate metabolism, hyperglycemia, pronounced dyslipidemia and enhanced atherogenesis, impaired endothelial function in microvessels and redox system dysfunction. The pathogenetic disorders detected in these comorbid patients were accompanied by a significantly higher incidence of life-

threatening complications in the early period of the disease, such as acute heart failure (AHF), critical rhythm and conduction disorders, acute left ventricular aneurysm and early post-infarction angina ($p < 0.05$). At the same time, patients with comorbid MS were found to have deteriorated quality of life parameters, even after an effective reperfusion therapy. In the presence of MS, the course of STEMI was found to be accompanied by more pronounced impairments of physical activity and anxiety/depression ($p < 0.05$).

Standard protocol therapy has been established to be effective in timely stented patients with STEMI without MS. However, such treatment exerted an insufficient therapeutic effect on the restoration of microvascular endothelial function, improvement of systemic inflammation, and the functional state of free-radical lipid oxidation (FRLLO), which served as the basis for delayed myocardial repair and the development of complications in the post-infarction period.

Inclusion of L-arginine and L-carnitine to the combination therapy of patients with STEMI that has developed in the setting of MS substantially improves the functional capacity of the myocardium through restoration of endothelial function, and transmembrane metabolism in cardiomyocytes and their antioxidant protection, and reduction in manifestations of systemic inflammatory response, which contributes to a significant reduction in the incidence of life-threatening complications of MI.

The study has demonstrated the possibility of dapagliflozin use as an effective agent to reduce the negative manifestations of insulin resistance in patients with metabolic syndrome in the acute period of MI, as well as has demonstrated positive effects of the drug on the carbohydrate metabolism indicators (after 6 months of therapy, glycated hemoglobin levels have decreased by 18.5 % compared to baseline) and on the structure and function of adipose tissue (BMI decreased by 5.5 %). The treatment with dapagliflozin has been confirmed to have a positive effect on the systolic and diastolic cardiac functions in patients with STEMI combined with MS (dapagliflozin at 10 mg/day significantly increased the ejection fraction – by 3.2 % in 3 months and by 6.1 % in 6 months).

Dapagliflozin was also noted to have a positive influence on the quality of life in comorbid patients: 100.0 % of study patients with additional use of SGLT2 inhibitors reported complete absence or pronounced reduction of pain/shortness of breath and improved exercise tolerance, as well as improved mood and absence of anxiety or depression, while in the control group, the respective value was 82.4 %.

Research novelty of study findings. The pathogenetic mechanisms underlying the mutually aggravating course of myocardial infarction combined with MS have been identified for the first time; the study has demonstrated the role of insulin resistance in impaired activity of free-radical lipid oxidation, endothelial dysfunction and excessive activation of systemic inflammatory response, which have been associated with clinical, structural and functional, and laboratory clinical features of acute coronary syndrome (myocardial infarction) in the setting of metabolic syndrome.

The study has clarified that the distinctive feature in the course of STEMI combined with MS was the significantly higher proportion of subjects with atypical clinical manifestations of MI (the absence or atypical localization/irradiation of pain, the predominance of signs of acute heart failure such as dyspnoea/shortness of breath), which could impede timely diagnosis and delay treatment. Such comorbid patients were noted to have significantly more frequent multi-vascular and hemodynamically significant lesions of coronary arteries, which was accompanied by significantly more frequent development of such life-threatening complications as acute class III-IV heart failure, critical cardiac rhythm and conduction disorders, acute LV aneurysm, early post-infarction angina and epistenocarditic pericarditis.

For the first time, it has been established that, compared to patients with isolated ACS, patients with ACS (STEMI) combined with MS and insulin resistance had significantly greater increases in LV myocardial mass index and LV volume due to LV hypertrophy and remodeling. As a consequence of these processes, there is a significant impairment of systolic and diastolic cardiac function, and a significantly more frequent (twofold difference) development of Killip class III-IV AHF. The identified robust and direct correlation between the AHF class and

cardiohemodynamic parameters ($r=0.383-0.764$) supports the rationale for prescribing cardiocytoprotective therapy.

This study is the first to demonstrate that the high insulin resistance index (> 2.7) in patients with MS + STEMI is associated with more pronounced manifestations of such metabolic disorders as atherogenic dyslipidemia (the atherogenicity coefficient increases to 4.0), predominance of lipid peroxidation over the protective capacity of antioxidant enzyme systems, endothelial dysfunction and activation of systemic inflammatory response. As an ultimate result, this leads to enhanced abnormal processes in the heart and its functional impairment.

This study is the first to demonstrate that enhancement of the treatment program for patients with ACS (STEMI) combined with MS and insulin resistance with the SGLT2 inhibitor dapagliflozin and L-arginine/L-carnitine combination ensured an improvement of clinical course of concomitant disease and a significant reduction in the frequency of life-threatening complications of ACS through reducing insulin resistance, compensation of carbohydrate metabolism and the cardioprotective effects of drugs. This was associated with restored endothelial function of blood vessels, improved cardiac contractility, reduced manifestations of systemic inflammatory response and improved functional capacity of antioxidant defense systems of the body.

The practical significance of the results obtained. Based on the use of sensitive and highly informative methods for research and statistical processing of clinical and para-clinical data obtained, the study has established the critical limits for increases in insulin resistance index, imbalances in the LPO/AOP system, severity of endothelial dysfunction and manifestations of structural and geometric cardiac remodeling with impaired central and peripheral hemodynamics, and a diagnostic and treatment algorithm has been created, which allows stratifying the risk of life-threatening complications in the early infarction period and timely use of the adequate treatment programs for STEMI which has developed in the setting of metabolic syndrome.

The timely, adequate and pathogenetically substantiated correction of metabolic and hemodynamic changes in patients with STEMI combined with

metabolic syndrome and insulin resistance through differentiated enhancement of combination per-protocol treatment of such patients with the SGLT2 inhibitor dapagliflozin and L-arginine/L-carnitine combination was shown to reduce insulin resistance, normalize metabolic processes and carbohydrate metabolism, restore the functional state of the heart, central hemodynamics and peripheral microcirculation, ensure the rational management of such comorbid patients and reduced the incidence of life-threatening complications (rhythm disorders by 57.9 %, and acute heart failure by 60.5 %), and improve the quality of life (patients of this group had significant improvements in subjective indicators of quality of life for all dimensions of the EuroQol-5D-5L questionnaire).

Therefore, as a result of comprehensive studies, this thesis work has proven the expediency of timely diagnosis of insulin resistance and abdominal obesity in patients with STEMI, developed differentiated and pathogenetically substantiated treatment schemes for patients with STEMI combined with MS and supported the rationale for administration of L-arginine/L-carnitine and dapagliflozin in patients with STEMI and comorbid MS, with the aim of correcting central and peripheral hemodynamics and metabolic disorders.

Key words: acute myocardial infarction, metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, abdominal obesity, dyslipidemia, endothelial dysfunction, body mass index, hypertension, glycemia, glycated hemoglobin, lipid peroxidation, low-intensity systemic inflammation, L-arginine, L-carnitine.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Shved, M. I., Yastremska, I. O., & Dobransky, T.O. (2019). The role of cardioprotection in the prevention of complications progression in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *The Pharma Innovation Journal*, 8(11), 145-151.

2. Yastremska, I. O. (2021). Endothelial dysfunction and its management in patients with acute myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 6(2), 37-43. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2020.2.12012>
3. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих з метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 195–201. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11343>
4. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Попередження ускладнень у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(4), 101-107. DOI: 10.31718/2077-1096.20.4.101
5. Швед, М. І., Ястремська, І. О., & Добрянський, Т.О. (2021). Частота порушень ритму і провідності та антиаритмічна ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом та ендотеліальною дисфункцією судин. *Львівський клінічний вісник*, 1(33)-2(34), 8-13. DOI: 10.25040/lkv2021.01-02.008
6. Shved, M. I., Yastremska, I. O., Martyniuk, L.P., Yastremska, S. O., & Dobrianskyi, T. O. (2021). Management of central hemodynamic and endothelial function disturbances in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Polski merkuriusz lekarski*, XLIX (293), 325-328. **SCOPUS**
7. Shved, M., & Yastremska, I. (2021) Special characteristics of the course of myocardial infarction in patients with insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders. *Pharmacology OnLine*, 3, 2099-2108. **SCOPUS**
8. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2021). Особливості порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму у хворих на гострий інфаркт міокарда з нормальною і підвищеною масою тіла. *Медична та клінічна хімія*, 23(3), 57-62. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12582
9. Швед, М. І., Добрянський, Т. О., & Ястремська, І. О. (2022). Динаміка показників якості життя у хворих на інфаркт міокарда з критичною ішемією

нижніх кінцівок під впливом комплексного лікування з використанням аргінін-карнітинової суміші та стандартного протокольного лікування. *Львівський клінічний вісник*, 1(37)-2(38), 8-13. DOI: 10.25040/lkv2022.01-02.008

10. Швед, М. І., Ястремська, І. О., Овсійчук, Р. М. (2023). Інсулінорезистентність та гіперглікемія – основні предиктори ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих із коморбідним метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2-го типу: (огляд літератури та власні дані). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 42-52. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13496>

11. Швед, М. І., & Ястремська І. О. (2022). Корекція інсулінорезистентності у хворих на інфаркт міокарда з надлишковою масою тіла та коморбідним метаболічним синдромом. *Art of Medicine*, 2 (22),113-119. DOI: 10.21802/artm.2022.2.22.113

12. Shved, M., Yastremska, I., & Ovsiihuk, R. (2023). Correction of changes in lipid metabolism and redox system in patients with stemi in the setting of insulin resistance. *Art of Medicine*, 25(1), 77-82. DOI: 10.21802/artm.2023.1.25.77

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

13. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Особливості змін скоротливої функції міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти: матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю*. Чернівці, 94-95.

14. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Особливості порушень ритму і провідності у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Український кардіологічний журнал*, 27(дод. 2), 62-63.

15. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Шляхи корекції порушень ритму і провідності у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на*

організм: матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції. Галицькі читання II, Тернопіль, 109-111.

16. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю*, Запоріжжя, 253-254.

17. Shved, M. I., Yastremska, I. O., & Dobrianskyi, T. O. (2021). Ways to improve hemodynamic disorders and endothelial dysfunction in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference Scientific research in XXI century*, Ottawa, 498-501.

18. Yastremska, I. O., & Dobrianskyi, T.O. (2021). Distinctive clinical and cardio-metabolic characteristics of acute myocardial infarction in patients with comorbid metabolic syndrome. *Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives: Proceedings of the I International scientific and theoretical conference*, Vilnius, 11-13.

19. Ястремська, І. О., Швед, М. А., & Коваль, А.-М. (2021). Ендотеліальна дисфункція та шляхи її корекції у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, Тернопіль, 23-24.

20. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2021). Клінічні та кардіо-метаболічні особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих з коморбідним метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції*, Тернопіль: «Укрмедкнига», 61-62.

21. Швед, М. І., Ястремська, І. О., & Добрянський, Т. О. (2021). Профілактика реперфузійних порушень у хворих на гострий коронарний синдром з абдомінальним ожирінням. *Український кардіологічний журнал*, 28(дод. 1), 42-43.

22. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2021). Шляхи корекції інсулінорезистентності у хворих на гострий інфаркт міокарда з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції*, Тернопіль: «Укрмедкнига», 39-40.

23. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2022). Методика діагностики інсулінорезистентності у хворих на гострий інфаркт міокарда з метаболічним синдромом. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів*, Тернопіль, 93-94.

24. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2022). Вплив інсулінорезистентності та порушень вуглеводного обміну на перебіг гострого інфаркту міокарда. *Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України*, Київ, 37.

25. Ястремська, І. О., & Овсійчук, Р. М. (2023). Оцінка якості життя у хворих на STEMI з супутнім метаболічним синдромом під впливом лікування зворотнім інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). *Майбутнє за наукою: матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених*, Тернопіль, «Укрмедкнига», 17.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

26. Shved, M., Dobrianskyi, T., Yastremska, I., Heriak, S., Liakhovych, R., Kitsak, Ya., & Kyrychok, I. (2022). Treatment-Induced Changes in the Quality of Life of Patients with Myocardial Infarction Combined with Comorbid Critical Ischemia of Lower Extremities. *Journal of International Dental and Medical Research*, 15(3), 1113-1121. **SCOPUS**

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	23
Вступ	26
Розділ 1 Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування гострого інфаркту міокарда у хворих з коморбідним метаболічним синдромом (огляд літератури)	35
1.1 Епідеміологія інфаркту міокарда та метаболічного синдрому	35
1.2 Особливості патогенезу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегменту ST(STEMI), що виник на тлі метаболічного синдрому	38
1.2.1 Особливості порушення ліпідного обміну, функціонального стану редокс-системи та роль низькоінтенсивного запалення у розвитку STEMI у хворих з метаболічним синдромом	39
1.2.2 Значення ендотеліальної дисфункції у розвитку STEMI у хворих з метаболічним синдромом	43
1.2.3 Особливості міокардіальної дисфункції та ремоделювання камер серця у хворих на STEMI, що розвинувся на тлі метаболічного синдрому	50
1.2.4 Інсулінорезистентність як фактор підвищеного ризику розвитку інфаркту міокарда у хворих з метаболічним синдромом	53
1.3 Сучасні принципи лікування хворих на STEMI, місце метаболічної терапії	57
1.3.1 Сучасна стратегія лікування хворих на STEMI на тлі метаболічного синдрому	57
1.3.2 Місце гіпоглікемічної та цитопротекторної терапії в лікуванні хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом	63

Розділ 2 Дизайн, матеріали і методи дослідження	73
2.1 Організаційно-правові принципи дослідження	73
2.2 Лабораторні методи дослідження	75
2.3 Загальна характеристика обстежених пацієнтів, дизайн дослідження та методи лікування хворих	83
2.4 Методи статистичного аналізу результатів дослідження	90
Розділ 3 Ефективність стандартної програми лікування хворих на STEMI на тлі метаболічного синдрому	92
3.1 Особливості клінічного перебігу та якості життя у хворих на STEMI на тлі метаболічного синдрому під впливом стандартного медикаментозного (протокольного) лікування	92
3.2 Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом та без нього під впливом стандартної терапії	103
3.3 Динаміка гемодинамічних показників у процесі лікування із застосуванням стандартної терапії у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом	107
3.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом стандартної терапії	110
3.5 Динаміка показників ліпідного обміну, редокс-системи та активності системної запальної реакції у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом стандартного лікування	113
Розділ 4 Ефективність комбінованого лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом	120
4.1 Динаміка клінічного перебігу та показників якості життя хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом	

під впливом комплексного лікування з включенням аргінін-карнітинової суміші	120
4.2 Динаміка вуглеводного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину	130
4.3 Динаміка гемодинамічних показників у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину	132
4.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину	135
4.5 Динаміка показників ліпідного обміну, редокс-системи та активності системної запальної реакції у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину	138
Розділ 5 Ефективність комбінованого лікування з включенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом	145
5.1 Динаміка клінічного перебігу STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу	145
5.2 Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом	

- комплексного лікування з включенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу 154
- 5.3 Динаміка гемодинамічних показників у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу 155
- 5.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу 158
- 5.5 Динаміка показників ліпідного обміну, редокс-системи та активності системної запальної реакції у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу 160
- Розділ 6 Оцінка віддалених результатів комбінованого лікування з включенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом 166
- 6.1 Динаміка клінічних даних протягом 3 і 6 місяців у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом лікування з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу 166

6.2 Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу	169
6.3 Динаміка гемодинамічних показників через 3 та 6 місяців у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу	171
6.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію через 3 і 6 місяців у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу	172
6.5 Динаміка показників ліпідного обміну, редокс-системи у хворих, які перенесли STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом, під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу	174
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	178
Висновки	199
Практичні рекомендації	203
Список використаних джерел	205
Додатки	248

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
АКШ – аорто-коронарне шунтування
АО – абдомінальне ожиріння
АОЗ – антиоксидантний захист
АТ – артеріальний тиск
ВА – вінцеві артерії
ГІМ – гострий інфаркт міокарда
ГІМелST – гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST
ГКС – гострий коронарний синдром
ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність
Е – максимальна швидкість раннього наповнення лівого шлуночка
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕП – епістенокардитичний перикардит
ЕхоКГ – ехокардіографія
ЗХС – загальний холестерин
ІМ – інфаркт міокарда
ІММлш – індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ – індекс маси тіла
ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу
ІР – інсулінорезистентність
ІРІ – імунореактивний інсулін
ІФА – імуноферментний аналіз
ІХС – ішемічна хвороба серця
КАГ – коронароангіографія
КДОлш – кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка
КСОлш – кінцево-систолічний об'єму лівого шлуночка
ЛВА – ліва вінцева артерія
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
ЛШ – лівий шлуночок
МАД – маалоновий діальдегід
МС – метаболічний синдром
ОГ – огинаюча гілка ЛВА
ОС – обвід стегон
ОТ – обвід талії
ПВА – права вінцева артерія
ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ПРiП – порушення ритму і провідності
РПС – рання післяінфарктна стенокардія
СЗР – системна запальна реакція
СН – серцева недостатність
ССР – серцево-судинний ризик
СОД – супероксиддисмутаза
СРБ – С-реактивний білок
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТГ – тригліцериди
ТЗС – товщина задньої стінки
ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки
УО – ударний об'єм
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
ФНП – фактор некрозу пухлин
ФР – фактори ризику
ФШ – фібриляція шлуночків
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротенів високої щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХСН – хронічна серцева недостатність
ЦД – цукровий діабет

ЦП – церулоплазмін

ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШТ – шлуночкова тахікардія

A – максимальна швидкість наповнення лівого шлуночка у період систоли передсердь

DT – час сповільнення швидкості раннього наповнення лівого

HbA1c – глікозильований гемоглобін

IVRT – час ізвольюмічної релаксації

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сучасному етапі прогресу науки та розвитку медицини актуальним залишається питання поширеності патологій системи кровообігу. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) викликають понад 40 % усіх випадків смертей серед населення більшості розвинутих країн Європи [1, 2]. За даними ВООЗ, від ССЗ у світі щороку помирає 17 млн осіб. Прогнозують, що до 2030 року цей показник зросте до 23,3 млн, а тому ішемічну хворобу серця (ІХС) характеризують як епідемію ХХ століття [3,4]. Щорічно у світі саме від ІХС, за оцінкою ВООЗ, помирає понад 7 млн осіб [5]. В Україні хвороби системи кровообігу спричиняють 68,2 % летальних випадків серед загальної смертності [6, 7, 8]. Стабільне зростання захворюваності, поширеності та ускладнень ІХС значною мірою формують структуру смертності, тимчасової і стійкої непрацездатності. Це призводить до скорочення середньої тривалості життя, що значно погіршує несприятливу демографічну ситуацію [9].

Однією з основних нозологічних форм ІХС, що найчастіше призводить до інвалідизації та смерті хворих, зокрема в працездатному віці, залишається інфаркт міокарда (ІМ) [10-12].

Останнім часом все більшу увагу вчених привертає проблема поєднаних патологій, вплив коморбідності на перебіг та подальший прогноз основного захворювання [13, 14]. Встановлено, що ризик виникнення ускладнень та смерті при гострому інфаркті міокарда (ГІМ) зростає відповідно до збільшення кількості факторів ризику (ФР) та коморбідних захворювань [15-17].

Головними патогенетичними чинниками розвитку і прогресування серцево-судинної патології є такі складові метаболічного синдрому, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, порушення ліпідного обміну, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, інсулінорезистентність (ІР) тощо [18-20]. В епідеміологічних та наукових дослідженнях встановлено, що ІР та гіперінсулінемія при метаболічному синдромі (МС) передують виникненню ЦД 2 типу, ішемічної хвороби

серця, артеріальної гіпертензії та їх ускладнень, які в сукупності є основними причинами підвищеної інвалідності та смертності від серцево-судинних подій у людей за наявності порушень вуглеводного обміну [22, 23, 24].

Згідно з гіпотезою G. Reaven [25, 26], основою розвитку метаболічних порушень при ІХС є інсулінорезистентність. Порушення метаболізму, що супроводжуються інсулінорезистентністю призводять до прогресування ІХС, розвитку гострого коронарного синдрому, гіпертензії, гіперглікемії, атеросклерозу, гіпертрофії лівого шлуночка серця, дисфункції ендотелію та завершуються застійною серцевою недостатністю або смертю від серцево-судинної події [27-30].

Отриманні нові факти щодо ролі ІР в патогенезі ІХС та зростанні поширеності інфаркту міокарда в сучасній популяції спонукає до пошуку нових адекватних способів і шляхів ефективної корекції даного коморбідного патологічного стану. При цьому зауважимо, що у сучасній літературі останнього десятиліття активно обговорюється патогенетична роль ІР, як одного з факторів ризику атеросклерозу, прогресування ІХС і розвитку ІМ [31, 32, 33].

Однак, незважаючи на доведену значущість ІР у розвитку ІМ, питання про її поширеність у хворих з МС, вплив на перебіг і прогноз ІМ продовжує залишатися відкритим. Більше того, виявлення ІР та застосування ефективних засобів її корекції не входить у сучасні алгоритми діагностики та лікування ІХС і не розцінюється як прогностичний маркер несприятливого прогнозу ІМ [34, 35].

У дослідженнях останніх років було показано достатньо високу клінічну ефективність у хворих на ЦД 2 типу інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2). У дослідженні DAPA-HF призначення дапагліфлозину пацієнтам із ХСН та зниженою фракцією викиду призводило до зниження ризику серцево-судинної смертності на 18 % та госпіталізацій з приводу ХСН на 30 % [36, 37]. В даний час дапагліфлозин – єдиний препарат із групи ІНЗКТГ-2, рекомендований для призначення пацієнтам з ХСН зі зниженою фракцією викиду навіть у випадку відсутності

ЦД [38]. Однак на сьогодні в літературі недостатньо висвітлено доцільність застосування ІНЗКТГ-2 при гострих формах ІХС.

Вищенаведені факти стали обґрунтуванням для вивчення особливостей клінічного перебігу ІМ на тлі МС, а також дослідження клінічної ефективності корекції метаболічних порушень у хворих на STEMI в поєднанні з МС комбінованим застосуванням L-аргініну, L-карнітину та інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) дапагліфлозину.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361), співвиконавцем якої є дисертант.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування та зниження частоти розвитку ускладнень у хворих на інфаркт міокарда, що розвився на тлі метаболічного синдрому, шляхом корекції метаболічних, гемодинамічних та ендотеліальних порушень застосуванням L-аргінін/L-карнітинової суміші та інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу дапагліфлозину.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегменту ST у хворих з метаболічним синдромом та їх вплив на результати лікування даного коморбідного стану.
2. Дослідити динаміку структурно-функціональних змін серця у коморбідних хворих з гострим інфарктом міокарда (STEMI) на тлі МС, яким проведено перкутанне коронарне втручання (ПКВ).
3. Оцінити стан ендотеліальної функції, ліпідного обміну, систем вільнорадикального окислення ліпідів та параметрів системного запалення у хворих на STEMI, що розвився на тлі МС.

4. Вивчити зміни вуглеводного обміну та вплив інсулінорезистентності на основні патогенетичні ланки розвитку STEMI у досліджуваних коморбідних пацієнтів.

5. Провести порівняльний аналіз клінічної ефективності запропонованої диференційованої комплексної та стандартної програм лікування та їх впливу на якість життя хворих на STEMI в поєднанні з МС.

6. Оцінити віддаленні результати комбінованої терапії (через 3 та 6 місяців спостереження) з включенням аргінін-карнітинової суміші та інгібітора НЗКТГ-2 у хворих на STEMI в поєднанні з МС.

Об'єкт дослідження: хворі на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом, яким проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфаркт-залежної коронарної артерії.

Предмет дослідження – особливості клініко-патофізіологічних проявів гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, що виник на тлі метаболічного синдрому; взаємозв'язок порушень центральної гемодинаміки, ендотеліальної функції, вільнорадикального окиснення ліпідів та активності системної запальної відповіді та змін вуглеводного обміну з вираженістю інсулінорезистентності у коморбідних хворих; вплив комплексного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину, інгібітора НЗКТГ-2 на вуглеводний обмін, прояви порушень окисно-відновної рівноваги, ендотеліальної функції та гемодинамічні зміни у хворих на STEMI в поєднанні з МС.

Методи дослідження: загальноклінічні і лабораторні (ШОЕ, фібриноген, лейкоцити), біохімічні (тропонін, аспаратамінотрансфераза (АсАТ), аланінамінотрансфераза (АлАТ), глюкоза, гліколізований гемоглобін, протромбін, загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїни низької, високої щільності (ЛПНЩ, ЛПВЩ)); спеціальні (малоновий диальдегід (МДА), SH-групи, супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, церулоплазмін, α -фактор некрозу пухлин (α -ФНП), ендотелін-1, рівень нітритів в крові); інструментально-функціональні методики (електрокардіографія (ЕКГ),

ехокардіографія (ЕхоКГ), коронароангіографія (КАГ)); статистичні (аналіз даних із застосуванням програми Statistica 10).

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше визначено патогенетичні механізми взаємообтяжуючого перебігу інфаркту міокарда в поєднанні з МС, відображено роль інсулінорезистентності в порушенні активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, ендотеліальної дисфункції та надмірної активації системної запальної відповіді, які асоціювались з клінічними, структурно-функціональними і лабораторними особливостями перебігу гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда) на тлі метаболічного синдрому.

Уточнено, що особливістю перебігу STEMI за наявності МС є достовірно більша частка осіб, які мають атипові клінічні прояви ІМ (відсутність болю або його атипова локалізація/іrrрадіація, переважання ознак гострої серцевої недостатності, задишки, відчуття «нестачі повітря»), що може затруднювати своєчасність діагностики та початку лікування. У таких коморбідних пацієнтів відмічено достовірно частіше багатосудинні та гемодинамічно значимі ураження вінцевих артерій, що супроводжувалось вірогідно частішим розвитком таких життєво загрозливих ускладнень як гостра СН III-IV ФК, критичні порушення ритму та провідності серця, гостра аневризма ЛШ, рання післяінфарктна стенокардія та епістенокардитичний перикардит.

Вперше встановлено, що у хворих на ГКС(STEMI) в поєднанні з МС та інсулінорезистентністю, в порівнянні з пацієнтами з ізольованим ГКС, достовірно більше зростають ІММлш та його об'єм за рахунок гіпертрофії та ремоделювання ЛШ, а наслідком цих процесів є суттєве порушення систоло-діастолічної функції серця і достовірно частіший (у 2 рази) розвиток ГСН Killip III-IV ст. Виявлений тісний прямий кореляційний зв'язок класу ГСН із параметрами кардіогемодинаміки ($r=0,383-0,764$) обґрунтовує доцільність призначення кардіоцитопротекторної терапії.

Вперше встановлено, що високий індекс інсулінорезистентності (понад 2,7) у хворих на МС та STEMI асоціюється з більш вираженими

проявами таких метаболічних порушень як рівень атерогенної дисліпідемії (коефіцієнт атерогенності зростає до 4,0), переважанням процесів пероксидації ліпідів над захисною здатністю антиоксидантних ферментних систем, ендотеліальною дисфункцією і активацією системної запальної відповіді, що в кінцевому результаті приводить до посилення патологічних процесів в серці і його функціональної недостатності.

Вперше доведено, що включення в програму лікування хворих на ГКС(STEMI) в поєднанні з МС та інсулінорезистентністю інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину та L-аргінін-L-карнітинового комплексу забезпечує покращення клінічного перебігу коморбідної патології та вірогідне зменшення частоти розвитку життєво загрозливих ускладнень ГКС за рахунок зниження інсулінорезистентності, компенсації вуглеводного обміну та кардіопротекторної дії препаратів, що асоціюється з відновленням ендотеліальної функції судин, покращенням скоротливої функції серця, зниженням проявів системного запального синдрому і нормалізацією функціональної здатності антиоксидантних систем захисту організму.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше на основі використання чутливих високоінформативних методів дослідження встановлено критичні межі зростання індексу інсулінорезистентності, порушень рівноваги в системі ПОЛ-АОЗ, вираженості ендотеліальної дисфункції та проявів структурно-геометричного ремоделювання серця з погіршенням центральної та периферичної гемодинаміки і створено діагностично-лікувальний алгоритм, який дозволяє проводити стратифікацію ризику виникнення життєво загрозливих ускладнень в ранньому інфарктному періоді та своєчасно застосувати адекватні програми лікування STEMI, що розвився на тлі метаболічного синдрому.

Доведено, що своєчасна і адекватна, патогенетично обґрунтована корекція метаболічних та гемодинамічних змін у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю шляхом диференційованого включення в комплексне протокольне лікування таких хворих інгібітора

НЗКТГ-2 дапагліфлозину та L-аргінін-L-карнітинової суміші знижує інсуліно-резистентність, нормалізує метаболічні процеси та вуглеводний обмін, відновлює функціональний стан серця, центральну гемодинаміку і периферичну мікроциркуляцію, забезпечує раціональне ведення таких коморбідних хворих та зменшує частоту розвитку життєво загрозованих ускладнень (порушень ритму на 57,9 %, гострої серцевої недостатності на 60,5 %) і покращує якість життя (у пацієнтів цієї групи достовірно покращилися суб'єктивні показники якості життя за всіма складовими опитувальника EuroQol-5D-5L).

Показано, що додатковим об'єктивним, достатньо валідним і високочутливим тестом оцінки ефективності використаних програм комплексного лікування хворих на ГКС в поєднанні з коморбідним МС є оцінювання якості життя самим пацієнтом за допомогою стандартизованого опитувальника EuroQol-5D-5L, а отримані результати щодо інтенсивності за груднинного болю/дискомфорту, можливостей рухової активності та відчуття тривоги/депресії дозволяють своєчасно і адекватно їх корегувати.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у клінічну практику відділень кардіології КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня № 2», відділення невідкладних терапевтичних станів КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», відділення трансплантації та хірургії серця ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України».

Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедрі внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею автора, виконаною під керівництвом доктора медичних наук, професора М. І. Шведа. Особистий внесок здобувачки полягає в обґрунтуванні актуальності проблеми, розробці завдань і методів виконання дослідження. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз джерел наукової літератури за обраною темою, відбір хворих, проведено необхідні клінічні та лабораторно-інструментальні обстеження, статистичну обробку та інтерпретацію отриманих результатів, розроблено схеми лікування. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Участь здобувачки в опублікованих у співавторстві наукових працях полягає в аналізі літератури, проведенні лабораторних та інструментальних досліджень, статистичній обробці, аналізі отриманих результатів та формулюванні висновків.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднено на XX Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 25-27 вересня 2019 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.), науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти» (м. Чернівці, 25-26 червня 2020 р.), XXI Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 22-25 вересня 2020 р.), XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм». Галицькі читання II (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.), XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 р.), 8th International Scientific and Practical Conference Scientific research in XXI century (Ottawa, march 6-8, 2021), XXV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.), XI науково-практичній конференції асоціації аритмологів України (м. Київ, 20-21 травня 2021 р.), підсумковій LXIV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.), XXII

Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 21-24 вересня 2021 р.), XI чемпіонаті бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги Тернопільської області (22 жовтня 2021 р.), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.), LXV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 р.), пленумі Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (м. Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.), XXIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 20-23 вересня 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Тернопіль, 29-30 вересня 2022 р.), XXVII конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових праць, з них 9 статей у фахових наукових виданнях України, 4 – в іноземних періодичних виданнях (3 – у журналах, які цитуються у наукометричній базі Scopus, 13 публікацій у матеріалах конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 261 сторінці друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 319 бібліографічних описів (38 – кирилицею та 281 – латиницею), додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями та 31 рисунком. Список використаних джерел і додатки викладено на 56 сторінках.

РОЗДІЛ 1
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА
ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ
З КОМОРБІДНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія інфаркту міокарда та метаболічного синдрому

Інфаркт міокарда (ІМ) продовжує залишатися однією з найважливіших проблем сучасної кардіології, внаслідок збереження стійких показників захворюваності та смертності [39-42]. В Україні за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед дорослого населення зросла в 3,5 рази, при цьому зростання рівня смертності за останнє десятиліття від ІХС складало 16,2 %, від ІМ – 13,9 % [43, 44]. Основною причиною смертності при ІХС є ІМ [45-48], кількість випадків якого щорічно в Україні виникає понад 50 тисяч [49]. Причому, незважаючи на певні досягнення сучасної кардіології у сфері діагностики та впровадження сучасних програм лікування хворих на ІХС, в Україні відмічається зростання захворюваності на ІМ серед осіб працездатного віку [50-52].

До основних причин розвитку коронарного атеросклерозу та ГКС належать загальновідомі фактори ризику, зокрема порушення обміну речовин [53-56], гіперхолестеринемія [57, 58], артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет [59, 60]. В останні роки дослідники все частіше звертають увагу на такі патогенетичні чинники виникнення патологічних змін у артеріях молодих осіб як куріння [61-64], вплив ксенобіотиків [65, 66], шкідливі умови праці [67], інтоксикація ртуттю [68, 69], гомоцистеїнемія [70], які спричиняють значну активацію імунозапальних процесів та системи перекисного окиснення ліпідів [71, 72], пригнічення власного антиоксидатного захисту організму [73, 74, 75], порушення коагуляційної ланки гемостазу [76, 77] та функції ендотелію [78-81]. Крім того, можливими чинниками ризику розвитку та прогресування

ГКС є ремоделювання камер серця, зміни секреції передсердного натрій-уретичного гормону, цитокінів, ендотеліну-1, тромбоксану, СРБ, матричних металопротеїназ [82-85], які, крім того, що є біомаркерами дестабілізації коронарного кровотоку, можуть бути тригерами розвитку життєво загрозливих ускладнень таких як гостра серцева недостатність, кардіогенний шок, порушення ритму, тромбоемболії, які стають безпосередніми причинами високої летальності у хворих на ІМ [86-89].

Одночасно зауважимо, що такі основні фактори ризику ІХС та інфаркту міокарда як ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпопротеїнемія, ІР, цукровий діабет є складовими частинами метаболічного синдрому (МС) [90-93]. Неприятливий вплив МС на розвиток атеросклерозу, ІХС та ІМ пояснюють з позицій пануючої сьогодні концепції «сумарного ризику» [94]. Так, у пацієнтів із МС атеросклероз розвивається на 10–15 років раніше, швидко прогресує і набагато частіше ускладнюється фатальними серцево-судинними розладами [95-96]. МС асоціюється з більшою госпітальною летальністю, високою загальною смертністю як у перші 30 діб після перенесеного ІМ, так і в наступні 1–5 років [97]. Згідно з керівництвом Національної освітньої програми з холестерину діабет класифікують як «еквівалент ризику» ІХС: порушення, яке має абсолютний 10-річний ризик для нової коронарної події дорівнює тому, що спостерігається у пацієнтів без діабету з діагностованою ІХС (Adult Treatment Panel III, 2002) [98, 99].

На сьогодні проведено кілька клінічних досліджень, що демонструють високу поширеність МС серед хворих на ІМ [100]. Так, у дослідженнях, проведених в Північній Америці, Європі, Японії і Австралії (використані дані реєстрів), поширеність МС при ГКС по визначенню NCEP-АТР III, NHLBI / АНАі / або критеріям IDF варіювалася в межах від 20,8 % до 79,1 %. Також висока поширеність МС була підтверджена у пацієнтів з ГКС в шести країнах Близького Сходу, при використанні нового узгодженого визначення МС, де з 6701 обстежених пацієнтів 3108 пацієнтів (46 %) мали МС [101-104]. Поширеність МС при ІМ варіює від 37 % (Японія) до 50 % (США, Франція)

[105,106]. Слід зазначити, що частота діагностики МС у хворих на ІМ молодше 45 років зростає і становить близько 66 % [107]. Відзначають особливо високу поширеність МС при ІМ у жінок [108, 109, 110].

Поширеність МС в Україні також досить висока і становить близько 20 % в загальній популяції та понад 50 % в певних соціальних групах (гіподинамія, любителі «fast food», курці і т.д.) [111]. При цьому зауважимо, що за даними International Diabetes Federation (IDF), у осіб з МС сумарний серцево-судинний ризик розвитку ІМ в найближчі 8 років становить 30 %, що в 5 разів вище порівняно з групою з ізольованою АГ і в 2 рази вище групи, де є поєднання АГ і гіперліпідемії [112].

Крім того, ССЗ є найчастішою причиною смерті серед пацієнтів із МС. Підтвердженням цих даних є результати скандинавського проспективного дослідження Куоріо Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study тривалістю 11 років, в якому було показано, що серед хворих з МС ІХС розвивалася в 4 рази частіше, смертність від ІХС була в 3 рази вищою, а всі причини смерті в 2 рази вище порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень [113, 114].

Одночасно зауважимо, що згідно з результатами численних досліджень, дуже важливе значення в розвитку ІМ зокрема має синергічний вплив різних компонентів МС, які формують низку гемодинамічних, нейрогуморальних, імунозапальних, прокоагулянтних реакцій, що призводять до порушень метаболізму в серцевому м'язі та судинної ендотеліальної дисфункції [115, 116]. Вказані патогенетичні чинники виникнення ІМ, його ускладнень і наростання їх важкості властиві усім хворим на ІМ з коморбідним МС, що свідчить про взаємообтяжуючий вплив даних патологічних станів. При цьому проблема ведення хворих у разі поєднання у них двох і більше патологій набуває виключної актуальності, оскільки наявність коморбідності і взаємообтяження перебігу хвороб породжує труднощі у встановленні діагнозу та виробленні програми лікування, чим і пояснюють відсутність відповідних вітчизняних та міжнародних протоколів ведення хворих на ІМ в поєднанні з метаболічним синдромом [117, 118].

1.2 Особливості патогенезу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегменту ST(STEMI), що виник на тлі метаболічного синдрому

За сучасними даними пусковим механізмом в патогенезі гострого ІМ є розрив атеросклеротичної бляшки з наступним її тромбозом та епізодами спазму [119, 120]. Вразливість бляшки залежить від розміщення, розміру та складу ліпідного ядра, кругового напруження стінки, впливу току крові, хімічно-активних та токсичних речовин тощо [121]. Слід також відзначити, що процес дестабілізації фіброзного покриття бляшки (її розрив) супроводжується активацією локального запалення, міграцією в місце розриву великої кількості запальних клітин, лімфоцитів, моноцитарних макрофагів [122].

Група інших дослідників вважає, що найчастіше дестабілізацію атеросклеротичної бляшки і в подальшому прогресування ІХС з розвитком інфаркту міокарда викликає асептичне запалення в атеромі [123, 124]. Основним фактором, що індукує запальний процес в атеромі є окислення ЛПНЩ, а саме запалення за даними окремих авторів сприяє прогресуванню атеросклеротичного процесу на всіх стадіях [125]. Це твердження відображається у виявленні основних маркерів системного запалення у всіх хворих на ГКС [126]. Інші вчені вважають, що вищенаведені прояви системного запалення мають вторинний характер внаслідок локального запалення, що розвивається у судинній стінці. Але всі дослідники єдині в тому, що поєднання судинного компонента із порушенням обміну ліпідів у хворих з МС сприяють агресивному перебігу атеросклеротичного процесу із характерними клінічними проявами коронарного синдрому [127, 128].

В цілому можна зазначити, що у коморбідних хворих з МС причиною розвитку ГКС також є коронаротромбоз, який активує цілу низку вищенаведених патогенетичних механізмів, які у хворих з МС більш виражені, тому поглиблюють ішемію і чинять безпосередньо пошкоджуючу дію на кардіоміоцити [129]. Впродовж останніх років розглядається

нова концепція етіопатогенезу атеросклерозу, як системного процесу в різних органах та судинах із нейрогуморальними, імунозапальними, гемостатичними, мікроциркуляторними та метаболічними розладами [129], а відкладання в судинах холестерину в складі ліпідних бляшок є наслідком порушення транспорту та реалізації холестерину по основних метаболічних шляхах [130].

Доцільно більш детально розглянути вищенаведені патогенетичні механізми коронарного атерогенезу та їх роль у розвитку ГКС(STEMI) у хворих з МС.

1.2.1 Особливості порушення ліпідного обміну, функціонального стану редокс-системи та роль низькоінтенсивного запалення у розвитку STEMI у хворих з метаболічним синдромом

Доведено, що найбільше значення для атерогенезу має атерогенна ліпідна тріада, що характеризується підвищенням ХС ЛПНЩ і зменшенням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та зростанням холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і пов'язаним з цим підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ) [131], які відіграють неабияку роль у енергетичному забезпеченні клітин організму шляхом участі у β -окисленні і утворенні енергії в мітохондріях кардіоміоцитів та міоцитів скелетних м'язів. Процес β -окислення неестерифікованих насичених жирних кислот відбувається у мітохондріях, куди вони доставляються за допомогою сироваткового альбуміну та L-карнітину [132, 133]. Одна молекула альбуміну і L-карнітину за нормальних умов переносять одну-дві молекули НЖК, а в умовах стресу ця кількість може зростати до п'яти молекул. Тому в перші 4-5 днів інфаркту міокарда резервна зв'язуюча здатність альбуміну та концентрація L-карнітину знижуються у 4 рази, що пояснюється збільшенням концентрації ВЖК у сироватці крові [134, 135].

На сьогодні атеросклероз розглядається не лише як патологічний процес в основі якого лежать порушення обміну холестерину, але й як хронічне

запалення в судинній стінці з характерним комплексом імунних реакцій з подальшим синтезом цитокінів та різних біологічно активних речовин, які вважаються каталізаторами запалення [136, 137] і активують ряд компенсаторно-приспосувальних реакцій нейтралізації ендотоксинів та цитокінів [138]. Пусковим механізмом запалення можуть бути атерогенні класи ліпопротеїнів, які володіють прозапальними властивостями. Так, ХС ЛПНЩ проникаючи в стінку артерій, підлягає модифікації та активує оксидацію ліпопротеїнів, апопротеїну В, агрегацію частинок та гідроліз фосфоліпідів. Саме такі змінені частинки ХС ЛПНЩ відіграють важливу роль в розвитку запальної реакції шляхом пришвидшення диференціації моноцитів у макрофаги, посилення синтезу макрофагами цитокінів, які стимулюють проникнення моноцитів у субендокардіальний простір. У свою чергу макрофаги за допомогою специфічних рецепторів захоплюють модифіковані ХС ЛПНЩ, накопичують їх у своїй цитоплазмі та перетворюються у пінисті клітини, наявність яких є характерною ознакою атеросклеротичного процесу [140].

Встановлено, що при ГКС активація редокс-системи зумовлена ішемією міокарда та ангінальними приступами, які викликають гіперкатехоламінемію, стимулюють ліполіз, збільшується вміст ВЖК, що є доступним субстратом для окислення. При гіпоксії (ішемії) міокарда окиснювальні процеси в мітохондріях кардіоміоцитів порушуються, в результаті чого накопичуються проміжні метаболіти циклу Кребса, які дуже легко піддаються відновленню з утворенням вільних радикалів і перекисних сполук, пригнічуючи систему антиоксидантного захисту [141]. Реперфузія міокарда, яка розвивається після кожного епізоду транзиторної ішемії, також супроводжується значною активацією (в сотні разів) вільнорадикальних процесів і викидом ліпопероксидів у кровоток. Виражена активація процесів вільно-радикального окислення (ВРО) і наступаюча за ним реакція тканин організму отримали назву оксидативного стресу, який стимулює зсідання крові, збільшує її в'язкість, посилює агрегацію і адгезію формених елементів крові. Висока концентрація

пероксидів прискорює деградацію NO з утворенням пероксинітриту – вкрай цитотоксичної сполуки. Прискорений розпад ендотеліального NO стимулює ангіоспазм, а окислення екзогенного NO з нітропрепаратів, зменшує їх терапевтичну ефективність [142]. Крім того, вільні радикали модифікують ендотеліальні NO-рецептори, зменшуючи їх чутливість, а також мають безпосередню пошкоджуючу дію на кардіоміоцити. Вказані процеси сприяють поширенню зони некрозу і пошкодження, що в кінцевому результаті призводить до виражених структурно-геометричних змін, які є компенсаторною відповіддю на гостре пошкодження міокарда, спрямованою на підтримку серцево-судинного гомеостазу [143, 144, 145].

Щодо ролі системного низько інтенсивного запалення в розвитку ГКС(STEMI), то за умов атеросклерозу у ньому приймають участь цілий ряд імунних клітин, зокрема моноцити та T і B лімфоцити, які при активації виділяють медіатори міжклітинної взаємодії – цитокіни [146]. Серед цитокінів вагоме значення мають прозапальні речовини, а саме інтерлейкін (ІЛ), інтерферон та фактор некрозу пухлин α (ФНП- α). ФНП- α синтезується в основному моноцитами і макрофагами та володіє здатністю спричиняти апоптоз, поширення активних форм кисню, супероксид-радикалів, оксиду азоту [147]. Варто відмітити, що у більшості випадків синтез ФНП- α спричиняється надмірною активністю симпатoadреналової системи. За рахунок цього відбувається активація металопротеаз, що викликають руйнування колагенового матриксу кардіоміоцитів, а це призводить до їх надмірної загибелі. Ці зміни викликають дисфункцію лівого шлуночка, його ремоделювання, зниження кровотоку в міокарді, що спричиняє погіршення перебігу гострого ІМ та прогресування ХСН [148, 149, 150].

Інтерлейкіни приймають участь у синтезі білків гострої фази запалення в печінці, а саме С-реактивного білка (СРБ). В нормі у здорових людей рівень СРБ не визначається, проте на фоні запалення, пов'язаного з аутоімунними ураженнями та тканинним пошкодженням, концентрація СРБ зростає у 1000 разів, тому при атеросклерозі коронарних судин СРБ розцінюється як

маркер індивідуальної імунологічно-запальної реакції організму, його реактивності та є пов'язаним із прогнозом і перебігом гострого ІМ [151, 152]. Більшість авторів зазначає, що СРБ та ІЛ в сироватці хворих на інфаркт міокарда зустрічається частіше, ніж лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, підйом температури і пропонують використовувати їх як ГКС або ІМ. Відзначається кореляція СРБ з рівнем біомаркерів некрозу міокарда [153, 154, 155]. Більш того, виявилось, що збільшення концентрації СРБ є незалежним чинником ризику аневризми лівого шлуночка, СН і кардіальної смерті протягом 1-го року після перенесеного ІМ [156, 157]. Відомо також, що рівень СРБ має прогностичне значення у пацієнтів із ГКС(NSTEMI) – його високий рівень у перші 72 години асоціюється з високим ризиком розвитку ускладнень як в ранньому періоді ІМ, так і протягом 12 місяців спостереження [158]. Відсутність зниження СРБ на 10 добу гострого інфаркту міокарда пов'язано із ризиком кардіальної смерті незалежно від віку хворих, наявності ХСН та особливостей перебігу ІМ [158].

У даний час жирова тканина розцінюється як високо активний ендокринний орган, секретуючий різні цитокіни, що підтримують запальний процес і прогресування атеросклерозу. Сюди входять ФНП- α , інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, тканинний фактор активації плазміногену, адипонектин, лептин і ряд інших [159]. У дослідженнях осіб з МС доведено підвищення рівня такого маркера запалення як СРБ [160, 161]. ІЛ-6, секретується адипоцитами, стимулює продукцію СРБ гепатоцитами. Вміст циркулюючого ІЛ-6 і СРБ корелює безпосередньо з кількістю вісцерального жиру, тобто було підтверджено також, що запалення є одночасно ключовою ланкою і МС і атеросклерозу [162].

Гіперінсулінемія, активуючи симпато-адреналову і ренін-ангіотензін-альдостеронову системи, може викликати гіпертрофію міоцитів і гладких м'язів судин, дисфункцію ендотелію і системи гемостазу, підтримувати хронічне запалення [163-165]. Так, у більшості досліджень виявляли високочутливий СРБ, рівень якого корелює безпосередньо з кількістю вісцерального жиру і

тісно пов'язаний з ризиком атеросклеротичних ускладнень [166, 167]. В інших дослідженнях у хворих з МС виявляли інші маркери запалення – ШОЕ [168], рівень лейкоцитів [169] і рівень фібриногену [155, 170], які також показали свою значимість у прогнозуванні ускладненого перебігу МС. Було виявлено, що СРБ негативно впливав на морфо-функціональний стан мікросудин [171], сприяв виникненню ендотеліального ураження [172], а фібриноген пов'язується з підвищеною в'язкістю крові, що, в свою чергу, може також сприяти розвитку судинних подій [170, 172].

Отже, виходячи з даних літератури, у патогенезі виникнення судинних ускладнень, як при ГІМ так і при МС велику роль відводять атерогенній дисліпідемії, зверх активації редокс-системи (оксидативному стресу) та запальним реакціям здатним порушувати морфо-функціональний стан судин, сприяти розриву капсули атеросклеротичної бляшки і приводити до розвитку ГКС [173].

Наведені дискусійні питання щодо ролі дисліпідемії, активації перекисного окислення ліпідів та низько інтенсивного запалення в розвитку ГКС на тлі МС та ІР в прогнозуванні виникнення життєво небезпечних ускладнень стали одним із завдань даного дослідження.

1.2.2 Значення ендотеліальної дисфункції у розвитку STEMI у хворих з метаболічним синдромом

Невід'ємною частиною розвитку атеросклерозу та гострих форм ІХС (стенокардії, ГКС) є дисфункція ендотелію, що проявляється у незбалансованому синтезі і виділенні регуляторних субстанцій, які забезпечують локальну і системну мікроциркуляцію [174, 175]. Судинний ендотелій контролює функціональний стан системи кровообігу завдяки участі в регулюванні тону судин, гемостазу, імуно-запальній відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, унеможливує тромбоутворення на своїй поверхні при його цілісності [176, 177], здійснює бар'єрні функції між циркулюючою кров'ю і тканинами, що

робить його найвразливішим для різних патогенетичних факторів, які знаходяться в системному та тканинному кровотоці – окиснені ЛПНЩ, вільні радикали, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіперкатехоламінемія, перепади артеріального тиску, тощо, які й приводять до пошкодження та дисфункції ендотелію [178].

Основними судинорозширювальними чинниками, що виробляються ендотелієм, є оксид азоту (NO), простациклін і ендотеліальний фактор гіперполяризації, причому перший з них є найважливішим [179, 180]. В організмі людини оксид азоту синтезується ендотеліальною NO-синтазою (eNOS) в результаті окиснення гуанідинової групи амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти – цитруліну [182]. NO каталізує утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який і обумовлює більшість фізіологічних ефектів NO [180, 182, 183].

Оксид азоту регулює активність і послідовність «запуску» всіх інших біологічно активних речовин, які продукуються ендотелієм [180]. Однак, молекула NO дуже нестабільна, в результаті чого його позитивна антиатерогенна дія може змінюватися токсичним атерогенним і пошкоджуючим впливом [180, 183]. Вважають, що зниження активності NO є однією з ключових ланок патогенезу ІХС [180].

Антиатерогенну дію NO пов'язують з його здатністю стимулювати ліберацию простацикліну і пригнічувати синтез тромбоксану A₂, що потенціює вазодилатацію, гальмує адгезію і агрегацію тромбоцитів та ріст формуючого тромбу [179, 180]. Також NO дозозалежно гальмує проліферацію гладких міоцитів, яка спостерігається при прогресуванні атеросклеротичних змін, стимулює ангіонеогенез, що важливо в умовах ішемії міокарда та перешкоджає адгезії і міграції моноцитів в стінку судини, що стає одним з провідних протизапальних і антиатеросклеротичних факторів [180, 183].

NO руйнується протягом декількох секунд під впливом гемоглобіну, супероксидних аніонів, розчиненого в плазмі кисню [184, 185]. Час життя, зниження або відсутність ендогенної продукції NO вважають однією з

ключових причин розвитку атеросклеротичних і ішемічних змін, перш за все в коронарному руслі, наслідком яких стають прояви різних варіантів перебігу ІХС [186]. Порушення синтезу NO претендує на роль універсального механізму впливу різноманітних проатерогенних чинників (гіперхолестеринемії, підвищеного рівня окислених ліпопротеїнів низької щільності, запалення, цукрового діабету, механічних факторів тощо) на ендотелій, який відіграє важливу і самостійну роль в розвитку ССЗ, у тому числі ІХС та ГКС [185, 186].

Провідним механізмом, що лежить в основі ендотеліальної дисфункції, є зниження утворення і біодоступності NO, причиною яких можуть бути: знижений вміст попередника NO – L-аргініну, зниження експресії або активності eNOS, підвищення рівня ендогенних інгібіторів eNOS – асиметричного диметиларгініну, підвищене утворення реактивних форм кисню (зокрема, супероксиданіону), а також ліпопротеїнів низької щільності (особливо їхніх окиснених форм) [185, 186, 187]. Зниження продукції NO характерне для пацієнтів літнього та похилого віку, що може бути однією з причин у них ендотеліальної дисфункції, розвитку та прогресування кардіоваскулярної патології [185].

Доведено, що ендотеліальні клітини чутливі до різних ушкоджуючих факторів, таких як напруга зсуву, вільні радикали, цитокіни, циркулюючі імунні комплекси [188, 189]. Крім того, передумовами до пошкодження ендотелію і порушення синтезу ендотеліальних факторів релаксації є артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, вік, куріння та інші фактори ризику, що сприяють розвитку атеросклерозу [189, 190, 191].

В умовах гіперпродукції вільних радикалів і за наявності дефектів системи антиоксидантного захисту синтез NO призводить до утворення пероксінітриту за рахунок конкурентного зв'язування цієї сполуки із супероксидними аніонами. Пероксінітрити, на відміну від NO, мають потужну вазоконстрикторну і цитотоксичну дію [191].

Для IP, навіть при відсутності атеросклерозу, також характерно зниження секреції NO ендотелієм, в результаті чого порушуються процеси ендотелій

залежної вазодилатації [190, 191, 192]. Це може бути пов'язано як зі зменшенням стимулюючого впливу інсуліну на синтез і секрецію NO внаслідок IP судинної стінки, так і пригнічуючим впливом вільних жирних кислот на активність NO-синтази [192, 193]. Однак вплив інсуліну на судинну стінку не є однозначним. У ряді клінічних і експериментальних дослідженнях доведено його вазодилатуючий ефект. Можливо, це обумовлено прямим впливом інсуліну на гладкі м'язи судин, або цей ефект виникає безпосередньо в результаті вивільнення медіаторів з ендотелію і вторинної стимуляції синтезу NO [193, 194, 195].

Порушення ендотеліальної функції судин у хворих з MC патогенетично пов'язане з розвитком IP, яка спостерігається у хворих на ІХС (ГКС) з коморбідним MC, але причинно-наслідкові зв'язки ЕД та IP залишаються дискутабельними [26, 196, 197]. Встановлено, що у пацієнтів з MC ендотелій бере участь в механізмах стимуляції синтезу адипокінів і прозапальних цитокінів, підвищенні рівня неестерифікованих вільних жирних кислот (НЕВЖК), які викликають окислювальний стрес і призводять до зниження рівня фактора релаксації ендотелію – оксиду азоту (NO) [198].

Також зв'язок між MC і ЕД здійснюється через участь ендотелію в патогенезі розвитку компонентів MC: IP, АГ і гіперліпідемії. Так, при АГ в результаті підвищеного тиску на стінки судин відбувається механічне пошкодження клітин ендотелію і підвищується продукція ними судиннозвужуючого ET-1. Дисліпідемія дає початок формуванню атерому, а гіперглікемія, в свою чергу, активує процеси перекисного окислення, пригнічуючи вазодилатуючу функцію ендотелію. При гіперглікемії в ендотеліальних клітинах активується фермент – протеїнкіназа-С, який збільшує проникність судин для білків і порушує ендотеліозалежну релаксацію судин. Всі ці патологічні процеси в підсумку призводять до ремоделювання стінок судин [199-203].

Інша гіпотеза полягає в тому, що ЕД є не наслідком, а причиною розвитку IP і пов'язаних з нею станів (гіперглікемії, АГ, дисліпідемії). Механізм

розвитку ІР в такому випадку пояснюється порушенням трансендотеліального транспорту інсуліну. Зокрема, при первинному дефекті ендотеліальних клітин інсулін не може проникнути через ушкоджений ендотелій, потрапити в міжклітинний простір і з'єднатися зі своїми рецепторами. Отже, в такому випадку може розвинутися стан ІР, який буде вторинним до вихідної ЕД. Проте, не дивлячись на відсутність доказових даних на користь первинної або вторинної ролі ЕД в генезі ІР, усі автори доходять висновку, що ЕД є першою ланкою в розвитку атеросклерозу [197, 203].

Водночас, ендотеліальна дисфункція істотно знижує коронарний резерв, що нерідко ускладнюється розвитком гострих форм ІХС. Зокрема, якщо у нормальних КА резерв коронарного кровотоку може збільшуватись у 2,5-5 разів у відповідь на метаболічну або фармакологічну потребу, то в судинах з ендотеліальною дисфункцією цього не відбувається [204-207]. Зниження синтезу NO відбувається при курінні, окисненні ХС ЛПНЩ, розвитку ЦД та АГ [64, 190, 191].

Одночасно доведено, що дисфункція ендотелію може бути зворотнім процесом після зменшення впливу факторів ризику атеросклерозу або медикаментозного лікування. Покращують функцію ендотелію зниження рівня ХС ЛПНЩ, відмова від тютюнопаління, підвищення фізичної активності [64, 67], а також деякі медикаментозні засоби – інгібітори АПФ, статини, α -ліпоева кислота, α -аргінін та інші [208, 209, 210].

До основних маркерів ендотеліальної дисфункції відносять також рівень ендотеліну-1 у сироватці крові [211, 212]. Ендотелін-1 є одним з найпотужніших вазоконстрикторів [212], синтезується переважно в ендотеліальних клітинах, але, на відміну від інших ендотелінів, може утворюватися в клітинах внутрішніх органів [211, 212]. Ендотелін-1 не накопичується в ендотеліоцитах, проте швидко утворюється під впливом адреналіну, тромбіну, інтерлейкіну-1, ангіотензину II, вазопресину, ростових факторів тощо, що свідчить про його ключову роль в регуляції багатьох фізіологічних процесів в організмі як в нормі, так і при патології. На посилення

активації синтезу ендотеліну-1 в організмі впливає гіпоксія, ішемія, гострий стрес [212]. Гіпоксія тканин, що виникає у хворих з гострими формами ІХС (стенокардія, ГКС, ІМ) внаслідок порушення ендотелій-залежної мікроциркуляції є потужним стимулом синтезу та вивільнення ендотеліну-1, індукує експресію гена ET і тим самим замикає патологічний круг [211, 211].

На сьогодні ендотелін-1 розглядається як маркер і тригер багатьох ССЗ [214-216]. Підвищення його рівня в сироватці крові виявлено у хворих на різні клінічні форми ІХС, ГІМ, судинних порушеннях, в тому числі при рестенозах після коронарної ангіопластики, порушеннях ритму серця, системній та легеневій артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності, ішемічному та геморагічному інсультах, гострій і хронічній нирковій недостатності, цукровому діабеті [215, 216]. Разом з тим до сьогодні залишається нез'ясованою відповідь на питання: чи є підвищення ET-1 причиною або патогенетичною ланкою цих захворювань. Враховуючи, що ET-1 володіє потужною мітогенною активністю щодо гладеньких м'язів, він разом з такими цитокінами, як трансформуючий фактор росту та інтерлейкін-1, може брати участь у розвитку атеросклерозу та коронарної хвороби серця [124, 216]. Крім того, ця пептидна система може брати участь у регуляції судинного тонуусу у відповідь на зниження серцевого викиду шляхом активації РААС при збереженні перфузійного тиску [215], а також виявляє позитивний хронотропний та інотропний ефекти, які є наслідком прямої дії ендотеліну на міозин [217, 218, 219].

Оскільки тромбін та ішемія сприяють синтезу ендотеліну-1, то можна очікувати активацію цієї пресорної системи при коронарному синдромі [215]. В експериментах показано, що ET-1 приводить до вираженої констрикції коронарної артерії (майже до повної її оклюзії), що супроводжується тривалим підйомом сегменту ST на ЕКГ [211], причому при більш високому рівні ET-1 визначається більш виражена констрикція коронарних судин, що приводила до ішемії міокарда і розвитку аритмій [213, 219, 220].

Таким чином, вищенаведені дані літератури щодо фізіологічної регуляторної ролі ендотелію судин та безпосереднього впливу його дисфункції на патогенез гострих форм ІХС, обґрунтовують доцільність корекції функціонального стану ендотелію у хворих з гострим коронарним синдромом. Особливо важливо дослідити особливості порушень функціонального стану ендотелію судин у хворих з ГКС в поєднанні з МС, оскільки згідно з дослідженнями М. Tesaro et al. [221], стало відомо, що активація рецепторів інсуліну 1-го типу призводить до виділення ET-1, який достовірно посилює ІР, збільшує оксидативний стрес, знижує біодоступність NO і сприяє атерогенезу. Дослідження такого роду переконливо свідчать про причетність ET-1 до розвитку і прогресуванню МС [213, 216, 219].

Окрім того, існує кілька основних механізмів, пов'язаних з підвищенням серцево-судинного ризику у пацієнтів ГКС в поєднанні з МС [54, 60, 222, 223]. Ці механізми не лише сприяють деяким компонентам МС (гіпертригліцеридемія, високий рівень ХС ЛПНЩ, низький рівень ХС ЛПВЩ і гіпертонія), а й сприяють загальним метаболічним порушенням, таким, як оксидативний стрес [115], запалення [122, 123, 125], ендотеліальна дисфункція [69, 115, 176], проліферація гладком'язових клітин судин, і підвищення протромботичного стану [224, 225, 226]. Вказані порушення є основою для прогресування атеросклерозу та розвитку ГКС. Характерна для МС гіперглікемія також може сприяти судинним ускладненням, індукуючи експресію молекул адгезії в ендотеліальних клітинах [189, 199], за допомогою яких моноцити проникають в судинну стінку і беруть участь в патогенезі атеросклеротичних бляшок. Кінцеві продукти глікування, утворені при гіперглікемічному стані, генерують активні форми кисню, активують перекисне окиснення, що може привести до пошкодження ендотелію судин, пригніченню продукції оксиду азоту та ендотеліну-1 ендотеліальними клітинами [213, 214, 215]. Пошкодження ендотеліоцитів, сприяє проникненню активованих моноцитів в субендотеліальний простір, що призводить до утворення пінистих

клітин, нестабільності атеросклеротичної бляшки, її розриву. І розвитку ГКС [227].

Вищенаведені факти та дискусійні питання щодо ролі дисліпідемії, активності редокс-системи, активації системного низько інтенсивного запалення та ендотеліальної дисфункції в розвитку і прогресуванні ГКС(STEMI) на тлі МС, а також відсутність патогенетично обґрунтованих, ефективних програм корекції вищевказаних порушень стали наступним завданням даного дослідження.

1.2.3 Особливості міокардіальної дисфункції та ремоделювання камер серця у хворих на STEMI, що розвинувся на тлі метаболічного синдрому

Доведено, що постінфарктне ремоделювання ЛШ розпочинається в першу добу ГІМ (раннє ремоделювання ЛШ в терміни від 1 дня до 3-4 тижнів), яке залежить від зони ІМ і характеризується порушенням геометрії ЛШ, стоншенням та регіональною дилатацією інфарктного сегменту [228, 229, 230, 231]. Вказані зміни призводять до розвитку пізнього ремоделювання ЛШ (через 3-4 тижнів від початку ІМ) і характеризується розвитком глобальної дилатації ЛШ, пусковим механізмом якого є розтягнення та вип'ячування зони інфаркту, збільшення розмірів ділянок дискінезу та акінезу, регіональною дилатацією та локальною деформацією сегментів [232, 233, 234]. Вищезгадані процеси призводять до збільшення навантаження на інтактний міокард, що проявляється розвитком ексцентричної гіпертрофії ЛШ, збільшення діастолічного напруження його стінок, що веде до глобальної дилатації порожнини ЛШ, зміни його архітекtonіки та поглиблює ішемію [228, 229, 235, 236]. У цій ситуації процес ремоделювання ЛШ набуває дезадаптаційного характеру [236].

Окрім величини і локалізації зони некрозу на ремоделювання ЛШ та розвиток глобальної дилатації ЛШ безпосередньо впливає системне запалення [237]. Інфаркт міокарда викликає інтенсивну запальну реакцію, яка призводить до активації нейрогуморальних систем, що беруть участь у патогенезі постінфарктного ремоделювання [237]. Проте механізми розвитку

постінфарктного ремоделювання серця у хворих з ускладненим або коморбідним перебігом ІМ до кінця не вивчені [238, 239]. Багато робіт на сьогоднішній час присвячено ранньому ремоделюванню ЛШ або феномену експансії [230, 235, 240], в яких встановлено, що раннє ремоделювання ЛШ у 100 % хворих формується у перші 24 години від розвитку ІМ із зубцем Q та наростає до 4-5 доби. У третини хворих (34,3 %) це явище має зворотній характер – минає протягом 21 доби, та в 65,7 % є попередником аневризми ЛШ. Частіше раннє ремоделювання розвивається при великих передніх та повторних інфарктах міокарду ЛШ і значно погіршує перебіг ІМ, сприяє збільшенню частоти розвитку ГЛШН, ектопічних шлуночкових аритмій, рецидивів ІМ, асоціюється із зниженням скоротливої здатності ЛШ та прогресуванням дилатації ЛШ, збільшенням госпітальної летальності [228, 229, 230, 235]. Визначено тісний взаємозв'язок між процесами ремоделювання ЛШ та наступним розвитком ХСН [230, 235].

Останнім часом все більше з'являється повідомлень про роль діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ у розвитку і прогресуванні ХСН [233, 234, 236]. Патогенез виникнення діастолічної дисфункції при ІМ має двоякий характер: внаслідок ригідності стінок серця та фомування фіброзу (рубця), що виникає на місці ішемії, пошкодження та некрозу або внаслідок недопостачання міокарда киснем в результаті стенозу артерії, що часто має місце при гіпертрофії [241]. Це призводить до дефіциту у серцевому м'язі макроергічних сполук та сповільнення енергозалежного процесу раннього діастолічного розслаблення ЛШ. В результаті цього градієнт тиску між передсердями та шлуночками є невисоким, що зменшує потік раннього діастолічного наповнення (Е), та змушує передсердя з більшою силою виштовхувати кров у шлуночки, щоб компенсувати об'єм крові необхідний для систоли шлуночків. В результаті збільшується об'єм та швидкість наповнення в фазу передсердної систоли (А). Цей тип діастолічної дисфункції називають раннім або гіпертрофічним, або релаксаційним, він розвивається у 40 % випадків. Виявлення даного типу

діастолічної дисфункції прогностично є відносно сприятливим, не супроводжується розвитком ХСН [241].

Проте, при ІМ, в результаті дезадаптивного ремоделювання створюються умови для розвитку рестриктивного типу ДД, який формується під впливом високого ступеня жорсткості міокарда, високого кінцево-діастолічного тиску в ЛШ та високого тиску в ЛП і характеризує найбільший ступінь ДД. У хворих на ІМ він зустрічається з частотою 13-32 % [241, 242]. Рестриктивний тип ДД при ІМ порівняно з релаксаційним є прогностично більш несприятливий в плані розвитку післяінфарктного ремоделювання ЛШ [242]. Діастолічна дисфункція розвивається у 71 % хворих на ІМ навіть без наявності систолічної дисфункції, залежить від локалізації та розмірів ІМ, частіше зустрічається у хворих із Q-інфарктом міокарда та при високому рівні КФК, наявності СН [242, 243]. Необхідно відзначити патогенетичний взаємозв'язок порушення діастолічної функції міокарда з гіпертрофією, фіброзом, гібернацією, ішемією міокарда [243].

У хворих на ІМ, ускладнений ГСН, систолічну дисфункцію діагностують у 27 %, рестриктивну діастолічну – у 12 % і змішану – у 32 % [244, 245]. У хворих на ІМ похилого віку частіше зустрічається серцева недостатність з більш вираженою діастолічною дисфункцією, що пов'язують з порушенням релаксації та більш вираженими процесами післяінфарктного ремоделювання серця [244, 245].

Зазначимо також, що сучасні методики екстреної реперфузії міокарда сприяють обмеженню розміру некрозу та покращенню як систолічної, так і діастолічної функції міокарда у хворих на ГІМ. Разом з тим, отримані дані, щодо процесів післяінфарктного ремоделювання при екстреній реперфузії міокарда у хворих з МС, неоднозначні і потребують подальших досліджень [246, 247, 248]. Було встановлено, що у коморбідних хворих спочатку ремоделювання є компенсаторним процесом, спрямованим на підтримання функції ЛШ, за рахунок гіпертрофії міокарда та розширення камер серця, але потім ці процеси змінюються зривом компенсації і на перше місце виступає патологічне розширення серця зі зміною його геометрії і вираженим

порушенням скоротливої функції міокарда [249-254]. При цьому залишається до кінця не вивченим вплив методу реваскуляризації міокарда та підтримуючих медикаментозних засобів на процеси ремоделювання, розвиток систоло-діастолічної дисфункції та виникнення ранніх шлуночкових аритмій у хворих на STEMI, що розвинувся на тлі МС.

1.2.4 Інсулінорезистентність як фактор підвищеного ризику розвитку інфаркту міокарда у хворих з метаболічним синдромом

Гіпотеза про роль гіперінсулінемії у розвитку та прогресуванні коронарного атеросклерозу здобула визнання після отримання результатів Фрамінгемського та Паризького проспективних досліджень, які переконливо продемонстрували, що гіперінсулінемія є незалежним фактором ризику розвитку ІХС [255]. Пізніші популяційні дослідження з інсулінорезистентності в Японії, метаболічного синдрому у Фінляндії, метааналіз В. Balkau також підтвердили роль ІР у розвитку інфаркту міокарда [256, 257, 258]. Згідно з результатами Квебекського дослідження, у пацієнтів з ІХС рівень інсуліну натщесерце був на 18 % вищим, ніж у контрольній групі [259].

Внесок ІР у розвиток коронарного атеросклерозу доведено також у великому дослідженні IRAS 1992-1994р.р. (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) [260]. При цьому на великій популяції (1600 осіб) доведено чіткий зв'язок між ступенем ІР та товщиною стінки сонної артерії (показано потовщення стінки сонної артерії на 30 мікрон на кожну 1 ОД інсулінорезистентності) [260].

Таким чином, завдяки дослідженням останніх років виявлено новий, незалежний фактор ризику ІХС – інсулінорезистентність [256-260]. Під ІР розуміють зниження біологічної відповіді на дію інсуліну, тобто резистентність клітин інсулінзалежних тканин до дії інсуліну [93, 188, 258]. Цей стан зустрічається у 10-25 % практично здорових людей [93], а за ІХС частота ІР різко зростає та досягає 50-60 % [258]. Серед причин ІР важливе місце займає генетична схильність, яка реалізується за наявності умов середовища

(психологічних, соціальних) [258-260]. Встановлено роль наступних генетичних дефектів: мутації генів субстрату інсулінового рецептора, глікогенсинтетази, гормончутливої ліпази, фактора некрозу пухлин, роз'єднуючого протеїну [258-260].

Значну роль у розвитку ІР і хвороб системи кровообігу відіграє ожиріння [258]. Так, результати популяційних досліджень МС у Фінляндії та Японії дозволили до незалежних факторів ризику ІХС віднести надмірну масу тіла [137]. Згідно з даними Фрамінгемського дослідження, у осіб з надмірною масою тіла ймовірність розвитку ІХС на 50 % вище, ніж у осіб з нормальною масою тіла. При цьому ожиріння має довгострокове прогностичне значення для ІХС, особливо у хворих віком до 50 років [261, 262, 263]. За результатами дослідження здоров'я медичних сестер (Nurses Health Study), у жінок з індексом маси тіла в межах верхньої межі норми (від 23 кг/м² до 24,9 кг/м²), ризик розвитку ІХС в 2 рази вищий, ніж у їх колег із ІМТ менше 21 кг/м² [262]. При цьому прогноз залежить не так від маси тіла, як від кількості вісцерального жиру, що, як правило, поєднується з ІР, гіперінсулінемією, артеріальною гіпертензією та ліпідними порушеннями, тобто, МС.

Частіший розвиток ІР при абдомінальному типі ожиріння пояснюють морфофункціональними особливостями вісцеральної жирової тканини [264], в якій є велика щільність Р-адренорецепторів, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно мала щільність α 2-адренорецепторів та рецепторів до інсуліну [11], що й визначає високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів та низьку – до антиліполітичної дії інсуліну. Інтенсивний ліполіз в інтраабдомінальних адипоцитах призводить до вивільнення великої кількості ВЖК, які надходять по воротній вені до печінки, яка піддається потужному та постійному впливу ВЖК і цілій низці метаболічних порушень [38]. Роль абдомінального ожиріння у розвитку ІР визначається зміною метаболізму у вісцеральній жировій тканині, в результаті якого підвищується рівень факторів, що посилюють ІР (лептин; резистин; ФНП-а; ІЛ-6; адипсин; білок, стимулювання інгібітор 1-го типу активатора

плазміногену; ангіотензиноген; вісфатин; апелін) і знижується рівень факторів, що перешкоджають його розвитку (адипонектин) [264, 265, 266].

Довго існуюча ІР компенсується надлишковою продукцією інсуліну β -клітинами підшлункової залози, викликаючи компенсаторну гіперінсулінемію, яка в свою чергу викликає: ендотеліальну дисфункцію, неспецифічне запалення, атерогенез, реплікацію ДНК та незворотну гіпертрофію лівого шлуночка, артеріальну гіпертензію, гіперкоагуляцію [90-91].

Відомо, що ІР зумовлює 88 % випадків атерогенної дисліпідемії [257], яку пов'язують із збільшенням концентрації інсуліну в крові, що супроводжується підвищеним синтезом ЛПНЩ у печінці, зниження активності ліпопротеїнліпази, а, отже, і елімінацією ЛПНЩ та подальшим зменшення кількості ЛПВЩ [82, 98]. Причому, поширення атеросклерозу в осіб з гіперінсулінемією має проксимальний характер, стеноз коронарних артерій у 66 % випадків локалізується у проксимальних артеріях [114, 121]. Окрім того, клітинна та інтерстиціальна структура атеросклеротичних бляшок, утворених під впливом гіперінсулінемії, нестабільна та схильна до розривів фіброзної капсули [3]. Цьому сприяють інші порушення, індуковані гіперінсулінемією: дисфункція ендотелію, гіперкоагуляція.

Підвищений рівень інсуліну крові впливає на всі компоненти атеросклеротичної бляшки: ліпідне ядро, колаген, пінисті макрофаги, гладком'язові клітини шляхом впливу на ліпогенні ферменти, тим самим стимулюючи синтез ендогенного холестеролу та тригліцеридів [159, 188]. Розвиток атеросклеротичних уражень в осіб з гіперінсулінемією супроводжується зниженням реакції на вазодилатаційну та посиленням на вазоконстрикторну дію, що обумовлено зниженням активності та продукції оксиду азоту, зменшенням утворення простагліцину та збільшенням продукції вазоконстрикторних субстанцій [173, 217].

В цілому результати досліджень свідчать, що гіперінсулінемія, супутня ІР, і є причиною ангіозних приступів навіть за відсутності ураження атеросклерозом коронарних артерій [114, 121]. Ці дані лягли в основу

формування концепції – IP та ендотеліальна дисфункція як ключові ланки атерогенезу та ГКС [105, 114].

Відомо, також що інсулін бере участь у регуляції симпатичної нервової системи (СНС) шляхом стимуляції споживання та обміну глюкози в регуляторних клітинах, анатомічно пов'язаних із вентромедіальними ядрами гіпоталамуса [267, 268]. Компенсаторна гіперінсулінемія при IP веде до значного зростання активності центральних ядер СНС, а гіперактивізація СНС призводить до появи артеріальної гіпертонії за рахунок симпатичної стимуляції серця, судин і нирок [268]. Дані епідеміологічних досліджень підтвердили значущість гіперінсулінемії та активації симпатичної нервової системи у формуванні артеріальної гіпертензії та ІХС на популяційному рівні [368].

Доведено також, що гіперінсулінемія індукує порушення різних ланок системи гемостазу – тромбоцитарного, судинного та плазмового, які можуть збільшити ризик розвитку інфаркту міокарда [148, 155]. Так, була виявлена висока пряма кореляція між рівнем інсуліну крові та інгібітором тканинного активатора плазміногену, який сприяє зменшенню утворення плазміногену з плазміну, тим самим, уповільнюючи швидкість розщеплення фібрину, збільшуючи вміст фібриногену в крові. Гіпофібриноліз здатний ініціювати атеротромбоз, збільшуючи ризик інфаркту міокарда. Також встановлена пряма кореляція між рівнем інсуліну, фібриногену та активністю VII фактора [218, 219]. Зв'язок інсуліну з рівнем фібриногену обумовлена супроводжуваним ІМ запаленням, тоді як підвищення активності фактора VII при гіперінсулінемії відбиває неспецифічне пошкодження клітин ендотелію [218, 219].

Зміни з боку функціональної активності тромбоцитів крові при гіперінсулінемії полягають у підвищенні їхньої адгезивної та агрегаційної здатності. Найістотнішими факторами, що виділяються активованими тромбоцитами, є тромбоксан А-2 і тромбоцитарний фактор зростання, які також сприяють тромбоутворенню [155, 218, 219].

Таким чином, аналіз літературних даних свідчить, що ІХС та ІМ мають гетерогенний патогенез та часто обумовлені поєднаним впливом на організм

багатьох факторів. Одним з найбільш ушкоджуючих факторів є IP та компенсаторна гіперінсулінемія. Однак, у літературі дотепер ще недостатньо висвітлено роль IP та гіперінсулінемії у хворих з STEMI, який розвинувся на тлі MS, не досліджено їх ролі щодо особливостей клінічного перебігу даної коморбідної патології та розвитку ускладнень в ранньому і віддаленому періодах хвороби, а також не розроблено адекватних і ефективних лікувально-профілактичних програм.

1.3 Сучасні принципи лікування хворих на STEMI, місце метаболічної терапії

1.3.1 Сучасна стратегія лікування хворих на STEMI на тлі метаболічного синдрому

У лікуванні ГІМ досягнуто значних успіхів за рахунок широкого впровадження реперфузійних стратегій (фармакологічної та хірургічної з ендovasкулярною балонною ангіопластикомою і стентуванням коронарних артерій) та використання адекватної патогенетично обґрунтованої медикаментозної терапії, що сприяло кращому виживанню хворих внаслідок меншого розміру пошкодження міокарда [269]. В Україні лікування хворих на ІМ здійснюється відповідно до існуючих українських рекомендацій, які базуються на європейських та американських консенсусах 2013-2017 років [268].

На сучасному етапі основними принципами лікування ГІМ є: а) відкриття інфарктзалежної коронарної артерії; б) попередження розвитку ускладнень ІМ [174, 189]. Тактика лікування гострого коронарного синдрому ґрунтується на широкому впровадженню перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики зі стентуванням в гострому періоді ІМ, що суттєво покращує прогноз таких хворих [174, 189]. Результати метааналізів свідчать на користь широкого використання стентування КА, що істотно знижує летальність і смертність при ІМ, а також покращує якість життя хворих [155, 174].

Разом з тим є багато до кінця невирішених проблем, які виникають в процесі стентування коронарних судин. Так, при постановці стенту, розпочинається взаємодія компонентів крові і судинної стінки з поверхнею стента, що приводить до активації комплементу, цитокінової системи, факторів згортання крові, активації тромбоцитів і можливості тромбування стенту [153, 154, 155]. Для запобігання цієї проблеми запропоновано декілька способів: використання стентів із синтетичним покриттям, з якого повільно вивільняються речовини з антикоагулянтними, протизапальними, антипроліферативними, імуносупресивними властивостями [154, 155], а також довготривалий прийом дезагрегантних засобів та статинів [153,154].

Ще однією проблемою стентування є травматизація коронарної судини. Відновлення стінки судини після імплантації стента включає процеси утворення неоінтими та регенерацію ендотелію. Утворення неоінтими починається з запуску реакції запалення і реорганізації гематом в мембранозний муральний тромб, який покриває всю травмовану ділянку судини. Наступний етап характеризується появою запальної реакції з утворенням фібрину та наростанням проліферативних процесів, збільшенням гладком'язових клітин і матриксу так, що вже протягом місяця стент повністю покривається неоінтимою [146], що, на думку авторів, є частою причиною рестенозів стентів.

Регенерація ендотелію після стентування відбувається протягом 2-3 тижнів. В нормі ендотелій судин виконує бар'єрну функцію, а також регулює судинний тонус та проліферацію гладкомязових клітин, а при його відсутності або зниженні функціональної здатності проліферація гладкомязових клітин збільшується, що приводить до негативного ремоделювання коронарної артерії після імплантації стента [160, 213, 238]. Таким чином, до рестенозів КА після інтервенційних процедур приводить біологічний процес, який включає пошкодження ендотелію з його дисфункцією, еластичне звуження судин з негативним ремоделюванням, організацію тромбу, формування неоінтими і наявність запальної реакції [238].

Наведені дані літератури свідчать про необхідність ширшого використання медикаментозних засобів, які зможуть відновлювати функціональний стан ендотелію судин у хворих з гострим коронарним синдромом до та після ЧКВ, особливо у коморбідних хворих МС.

Також відомо, що негайна реперфузія, яка виникає при відновленні кровотоку після ЧТКА і ЧКВ, часто має негативні наслідки, такі, як розвиток реперфузійних аритмій, тимчасової дисфункції міокарда («приглушений міокард»), розвиток феномена «no-reflow», що призводить до так званого реперфузійного пошкодження [270, 271, 272]. Тому згідно з рекомендаціями ESC/ACC/AHA(2013-2017р.р.) дані втручання слід доповнювати додатковою антикоагулянтною та антитромбоцитарною медикаментозною терапією [272]. Зокрема, за даними багатьох мета аналізів прийом аспірину в дозі 75 мг/добу сприяє зниженню частоти ІМ і раптової серцевої смерті на 34 %, а інсультів та загальної смертності на 22-32 % [272]. В цих же рекомендаціях та згідно з клінічним протоколом МОЗ України, ефективність лікування гострих форм ІХС суттєво зростає при комбінованому застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю [273]. Останній належить до похідних тієнопіридину і після трансформації у печінці інгібує аденозиндифосфат-індуковану агрегацію тромбоцитів, впливає на ліпідний спектр крові та структуру і функцію мембран тромбоцитів та гепатоцитів, підвищуючи в них рівень сфінгомієліну, арахідонової кислоти та інших НЖК.

Доказова база щодо використання нефракціонованого гепарину нечисленна, проте у великих рандомізованих контрольних дослідженнях (TIMI 11B, ESSENCE, ExTRACT TIMI 25, ASSENT-3, ASSENT-3 PLUS), де порівнювали його ефективність з низькомолекулярними гепаринами, було доведено на 20 % вищу ефективність застосування еноксапарину поряд із фібринолізом та без нього порівняно із низькомолекулярним гепарином. Інші низькомолекулярні гепарини такої доказовості щодо зменшення смертності та ризику розвитку повторних інфарктів не мають (FRAX.I.S.).

Всі хворі на ІМ за відсутністю протипоказань повинні з першої доби отримувати β -адреноблокатори, які володіють антиішемічною активністю, впливаючи безпосередньо на серцеву діяльність сповільнюючи частоту серцевих скорочень, скоротливість, атріовентрикулярне проведення та ектопічну активність, окрім того, вони сприяють покращенню перфузії ділянок ішемії міокарда за рахунок подовження діастолі шлуночків, обмежують зону некрозу, тим самим попереджують ризик ранньої летальності [274, 275]. Перевагу слід віддати короткодійним препаратам (COMMIT-CCS-2), достовірно більша ефективність доведена у хворих за наявності тахікардії, артеріальної гіпертензії, резистентного больового синдрому [275].

Велику доказову базу мають інгібітори АПФ, які згідно з результатами РКД (GISSI-3,1994; ISIS-4,1995), слід застосовувати у 1 добу ІМ у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка, явищами гострої серцевої недостатності, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, переднім ІМ. Завдяки відомим властивостям зменшувати переднавантаження на серце, блокувати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, зменшувати АТ забезпечується зменшення розвитку ускладнень та летальності у хворих на ІМ [22, 25, 39, 40]. Доведено позитивний вплив використання інгібіторів рецепторів ангіотензину II на систолічну функцію лівого шлуночка, шляхом збільшення фракції викиду ЛШ, та раннє постінфарктне ремоделювання ЛШ, шляхом зменшення КДО ЛШ. Їх ефективність щодо зменшення ризику розвитку кінцевих точок при ІМ однакова порівняно з ІАПФ, тому рекомендуються до використання при непереносимості ІАПФ (OPTIMAL, VALIANT) [143, 148].

За результатами багатьох проведених рандомізованих досліджень (ESPRIM,1994; GISSI-3,1994; ISIS-4,1995 та ін.) не доведено користі застосування нітратів щодо зменшення смертності від ІМ. Так, вони повинні застосовуватись за наявності у хворих больового синдрому, явищ гострої лівошлуночкової недостатності, артеріальної гіпертензії та для профілактики дисфункції ЛШ [134, 142].

Для ефективного лікування дисліпідемії, яка є невід'ємною частиною, як ІХС так і МС, а також завдяки їх плейотропним ефектам, всім хворим з ГКС(STEMI) рекомендують застосування статинів так, як доведено, що терапія статинами знижує 5-річну загальну смертність, частоту коронарної патології, коронарної реваскуляризації та інсультів на 20,0 % і більше [134, 142]. Багатьма багатоцентровими дослідженнями, такими як ALLHAT, ASCOT, LIPID, MIRACLE, достовірно доведена ефективність статинів у профілактиці серцево-судинних ускладнень [149, 205] та зниженні серцево-судинної смертності в середньому на 30 %. Під їхнім впливом відбувається покращення функції ендотелію, підвищення рівня NO, зниження запальних процесів, покращення перфузії міокарда тощо.

Вищеперераховані факти дозволяють заключити, що хоча сучасні методи лікування STEMI, включаючи ЧКВ, подвійну антиагрегантну і антикоагулянтну терапію, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, статини, дозволили значо покращити клінічні результати, проте не завжди вдається попередити життєво загрозливий серцево-судинні ускладнення, що виникають при поєднанні ГКС з коморбідними станами, в т.ч. з МС.

Зауважимо також, що на фоні виниклого STEMI неможливо застосувати стандартне консервативне лікування МС. Тому у випадку коморбідності ІМ та МС лікування передбачає комплексний, різноплановий та індивідуалізований підхід у віддаленому післяінфарктному періоді [275]. При виборі методу лікування враховують основні етіо-патогенетичні чинники та наявність фонових метаболічних порушень, таких як ожиріння, гіперглікемія, ІР тощо [156, 157, 258, 260]. В основі лікування МС лежить зміна або модифікація способу життя, так як доведено, що зниження загальної маси тіла на 10-15 % від початкової супроводжується зменшенням вісцеральної жирової тканини, що приводить до підвищення чутливості тканин до інсуліну, поліпшення показників ліпідного та вуглеводного обміну, нормалізації підвищеного артеріального тиску[178].

Вплив зменшення маси тіла на рівень АТ та частоту розвитку ускладнень ІХС був продемонстрований в ряді великих багатоцентрових досліджень – ТОНР-1, ТАІМ, ТОМНС, ХЕНДОС. [118, 178]. А в цілому, висока ефективність модифікації способу життя, яка включала в себе нормалізацію харчової поведінки, збільшення фізичної активності, відмова від шкідливих звичок, була доведена результатами численних великих рандомізованих досліджень: «Минотавр», ТОМС, ТОРН, ТАІМ [157, 204, 247].

Якщо за допомогою немедикаментозного лікування МС не вдалося досягти успіху, то рекомендують доповнити дієту і фізичні навантаження лікарськими засобами, які здатні підвищити чутливість тканин до інсуліну (зменшити резистентність до інсуліну), знизити його вміст у крові при гіперінсулінемії, поліпшити вуглеводний і ліпідний обмін. Медикаментозна терапія метаболічних порушень, як правило включає виконання 5 основних завдань: нормалізацію маси тіла; збільшення фізичної активності; антигіпертензивну терапію; ліпідознижуючу терапію; корекцію порушеної толерантності до глюкози та лікування цукрового діабету 2-го типу.

Разом з тим зауважимо, що всі ці засоби досліджувались у хворих з мономорбідним МС, без урахування доцільності і можливості їх використання в гостру стадію ГКС. Вищенаведені факти дали підставу для вивчення ефективності медикаментозних засобів, які б патогенетично були виправдані для лікування хворих на ГКС(STEMI), що перебігає на тлі МС.

Пацієнтам з вираженою дисліпідемією, що не піддається корекції дієтотерапією, рекомендують призначати гіполіпідемічні препарати – статини, фібрати або комбінацію статинів з інгібіторами абсорбції ліпопротеїнів [157, 247]. Закінчено цілий ряд досліджень, в яких проаналізовані результати застосування ліпідознижуючих засобів, насамперед статинів, у підгрупі хворих з ІР. Так, у дослідженнях 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), HPS (Heart Protection Study) було показано, що застосування статинів у хворих на МС і ЦД 2 типу зменшувало ризик розвитку ГКС на 25 %, ІМ на 55 % і загальної смертності на 45 %. Додатковим

аргументом відносно доцільності статинотерапії хворих на МС служать результати дослідження JUPITER [276], у якому прийом розувастатину у пацієнтів з невисоким рівнем ХС ЛПНЩ (3,4 ммоль/л) та підвищеним рівнем С-реактивного протеїну знизив ризик виникнення ІМ на 54 %, реваскуляризації на – 46%, кардіоваскулярної смертності на – 47 %.

Для покращення скоротливої (інотропної) функції міокарду та антигіпертензивного ефекту у таких комор бідних хворих використовують інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (іАПФ), оскільки у багатьох великих багатоцентрових дослідженнях були достатньо переконливо доведені їхні метаболічно нейтральна та органопротективна дії. Результати досліджень UKPDS, ABCD, CAPPP, FACET продемонстрували нейтральну дію іАПФ на вуглеводний та ліпідний обміни [157]. У дослідженнях HOPE, CAPPP, LIFE продемонстрований позитивний ефект використання іАПФ й антагоністів рецепторів ангіотензину II при тривалому застосуванні, що проявилось у зниженні ризику розвитку ЦД 2 типу. Така дія може бути пов'язана з їхньою здатністю блокувати утворення та дію ангіотензину на функцію ендотелію, чутливість периферійних тканин до інсуліну та зменшення ІР [157, 247].

Відповідно до результатів субдослідження PERSUADE, що було проведено в межах EUROPA у пацієнтів з ІХС і ЦД, периндоприл у дозі 8 мг протягом 4 років дозволив знизити ризик виникнення первинної кінцевої точки на 19 %, ІМ – на 23 %, нефатального ІМ – на 34 %, СН – на 46 %. Відзначено, що абсолютна ефективність периндоприлу була вище у пацієнтів з ЦД у 2 рази, що підтверджує ефективність й обґрунтовану доцільність лікування іАПФ пацієнтів з МС (ІР) та наявністю високого серцево-судинного ризику.

1.3.2 Місце гіпоглікемічної та цитопротекторної терапії в лікуванні хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом

Вважається, що глікемічний контроль може впливати на клінічні та ангіографічні результати реваскуляризації міокарда у пацієнтів із МС та ЦД 2 типу. Так, у ряді клінічних досліджень показано зв'язок періопераційної

гіперглікемії та підвищеного рівня HbA_{1c} з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень ендоваскулярної ревазуляризації міокарда [53, 63, 64].

При виборі гіпоглікемічного препарату дотримуються вимог, згідно з якими він повинен не лише нормалізувати глікемію, а й покращувати прогноз щодо кардіоваскулярних ускладнень [277, 278]. Результати плацебо-контрольованих клінічних досліджень із застосуванням агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) та інгібіторів натрій залежного переносника глюкози 2 типу (Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)) показали можливість даних препаратів покращувати серцево-судинний прогноз хворих з ЦД 2 типу [277, 279]. Застосування ліраглутиду (аГПП-1) у дослідженні LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [280, 281] призвело до зниження частоти первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ та інсульт) на 13 %, що більшою мірою було обумовлено зниженням смертності від ССЗ на 22 %. Крім того, препарат знизив ризик смертності від усіх причин на 26 % та ниркових ускладнень на 22 %. Значного впливу на зниження частоти нефатального ІМ та інсульту у групі ліраглутиду не відзначено. Подібні результати отримано і при використанні семаглутиду у дослідженні SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) [281], що значно знижував частоту подій первинної кінцевої точки (серцево-судинну смерть, нефатальний ІМ та інсульт) на 26 %.

Наразі препаратом першого вибору для досягнення доброго контролю глікемії за браку ефективності дієти у хворих на МС із надмірною масою тіла та ожирінням є метформін [261-263]. На відміну від інших препаратів при його застосуванні поряд зі зниженням маси тіла, зменшенням рівня глюкози натще, ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ також відзначається підвищення чутливості тканин до інсуліну [259, 260]. У дослідженні UKPDS було продемонстровано, що систематичний прийом метформіну у хворих з порушенням толерантності до глюкози і АТ сприяв запобіганню ризику розвитку ЦД-2 на 31 %, ІМ – на 39 %, інсульту – на 41 %, а також знижував смертність на 42 % [277].

Разом з тим, в дослідженнях останніх років було показано достатньо високу клінічну ефективність у хворих на ЦД 2 типу інгібіторів SGLT2. Так, в дослідженні EMPA-REG OUTCOME [282] інгібітор SGLT2 емпагліфлозин знижував частоту подій первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ та інсульт) на 38 % та загальну смертність на 32 %. Крім цього, у групі емпагліфлозину значно знижувалася частота госпіталізацій з приводу ХСН на 35 %. Примітно, що розходження кривих виживання Каплана-Майєра між групами емпагліфлозину і плацебо відбулося вже через 3 місяці після початку лікування. Інгібітор SGLT2 (дапагліфлозин) у дослідженні DECLARE-TIMI 58 [282] не знижував частоту подій первинної кінцевої точки, але асоціювався зі значним зниженням ХСН на 27 %. У дослідженні DAPA-HF призначення дапагліфлозину пацієнтам із ХСН та зниженою фракцією викиду призводило до зниження ризику серцево-судинної смертності на 18 % та госпіталізацій з приводу ХСН на 30 % [283].

У даний час дапагліфлозин – єдиний препарат із групи інгібіторів SGLT2, рекомендований для призначення пацієнтам з ХСН зі зниженою фракцією викиду навіть у відсутності ЦД [57]. В оновленому консенсусі ADA/EASD 2018 р. для пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленим ССЗ атеросклеротичного генезу, які не досягли глікемічних цілей за допомогою модифікації способу життя та метформіну, рекомендується призначення цукрознижувальних препаратів з доведеним позитивним впливом на серцево-судинну систему [284]. Однак до цього часу ефективність та безпека застосування інгібіторів SGLT2 у пацієнтів із ІМ та МС вивчені недостатньо. Невеликі дослідження із застосуванням цього препарату в операційному періоді при АКШ підтвердили потенційну можливість препаратів покращити контроль глікемії, але показали суперечливі дані щодо впливу на скоротливість міокарда в ранньому післяопераційному періоді [326]. У літературі зустрічаються поодинокі описи випадків розвитку еуглікемічного діабетичного кетоацидозу після проведення АКШ у пацієнтів, які приймали інгібітори SGLT2 у передопераційний період [284].

При цьому зауважимо, що патогенетично як при ГКС, так і при МС порушуються процеси енергоутворення, посилюється активація ліпооксигеназ та циклооксигеназ [234]. Антиоксидантні препарати впливають на активність прозапальних цитокінів інгібуючи їх, окрім того, вони діють комплексно на весь організм [231, 237]. На основі цього, протягом останніх років, розпочато активні дослідження з приводу ефективності застосування антиоксидантних засобів у лікуванні ІХС [235, 236]. Дія вільних радикалів кисню призупиняється завдяки активності ендогенних ферментних систем. Екзогенні антиоксиданти, такі як L-карнітин, триметазидин та вітамін Е, впливають на субстрати та клітини-мішені вільних радикалів [238, 239].

Не дивлячись на те, що перші дослідження щодо використання L-карнітину в медицині розпочались ще в 50-ті роки минулого століття, проте, і на сьогодні, інтерес до вивчення даного препарату не зменшився в зв'язку з виявленими новими особливостями його метаболічної дії та клінічної ефективності [131]. Внаслідок недостатнього надходження кисню в організм гальмується синтез АТФ, розвивається симпато-адреналовий стрес та порушується скоротлива здатність міокарда. Субстратом для утворення енергії стають жирні кислоти, які надходять в клітини та перетворюються на ацил-КоА. За допомогою карнітину ацильні групи транспортуються з цитоплазми у мітохондрії. У мітохондріях відбувається ряд реакцій, які призводять до повного розпаду жирних кислот до ацетил-КоА [48]. Таким чином, L-карнітин видаляє надлишок довголанцюгових жирних кислот з мітохондрій, а потім – з цитоплазми, попереджаючи їх цитотоксичний ефект. У зв'язку з цим стає очевидно, що L-карнітин в організмі приймає активну участь в підтримці нормального функціонування клітин за рахунок зниження надлишкового транспорту жирних кислот в мітохондрії, зменшує утворення молочної кислоти та захищає клітини від наслідків оксидативного стресу, ішемії та гіпоксії [115].

Досліджено, що рівень L-карнітину в організмі знижується при розвитку ІХС та серцевій недостатності різного генезу [133], а прийом препаратів L-карнітину дозволяє відновити його необхідний рівень в серцевому м'язі, що

позитивно впливає на метаболізм і функцію лівого шлуночка [22, 25, 34-37, 39, 40, 210]. Більше того, мета аналіз 4-х досліджень показав, що L-карнітин достовірно знижував швидкість післяінфарктного збільшення об'єму ЛШ протягом першого року після ГІМ [35], що було важливо, оскільки дилатація ЛШ є важливим фактором розвитку серцевої недостатності і смерті [35].

Антиішемічний ефект L-карнітину пов'язаний з покращенням метаболізму в міокарді та збереженням достатньої кількості АТФ при наявності гіпоксії та не впливає на зміну частоти серцевих скорочень і артеріальний тиск. Під дією цього препарату знижується загальний периферичний опір, попереджується розвиток вазоконстрикції та вирівнюється внутрішньомітохондріальне співвідношення ацетил-КоА та вільного КоА [285]. Препарат левокарнітину добре переноситься пацієнтами, побічні реакції виникають вкрай рідко.

Чимало досліджень виконано й щодо застосування левокарнітину при гострому коронарному синдромі. Так, А. Rebuzzi і співавт. [286] виявили, що введення L-карнітину протягом 8 годин після появи симптомів зменшує об'єм і поширеність ГІМ. В іншому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні (101 пацієнт) [285] введення L-карнітину (2 г/добу) до 28-го дня від початку ГІМ забезпечувало вірогідно менші рівні креатинфосфокінази (КФК) і її фракції КФК-МВ, ніж на фоні прийому плацебо. В РКД CEDIM досліджували вплив L-карнітину на процес розширення лівого шлуночка серця у 472 хворих на ГІМ передньої локалізації [285]. Показано, що число випадків збільшення кінцевого систолічного й діастолічного об'ємів у групі пацієнтів, які приймали L-карнітин, виявилось істотно нижчим, ніж у хворих, які отримували плацебо, а летальність становила відповідно 6 % та 9,6 %. Найбільш відомою і значимою роботою, яка продемонструвала ефективність L-карнітину при ГІМ, є РКД CEDIM-2, виконане в Італії, в якому було відзначено зниження ранньої летальності при додаванні L-карнітину до стандартної терапії [285, 286].

Завдяки участі в багатьох біохімічних процесах L-карнітин проявляє різноманітні позитивні клінічні ефекти. Так, було продемонстровано позитивну дозозалежну інотропну дію L-карнітину у хворих з синдромом малого викиду в

гострому періоді інфаркту міокарда [286, 287]. Дж. Дініколантоніо із співавт. [287, 288]. провели мета аналіз одинадцяти досліджень (n=3579) і встановили, що застосування L-карнітину у хворих на ІМ достовірно знижує смертність від любих причин на 27 % порівняно з контролем, частоту шлуночкових аритмій на 65 % і частоту післяінфарктної стенокардії на 40 % [287]. Важливо підкреслити велике клінічне значення має попередження під впливом L-карнітину фатальних аритмій, спровокованих ішемією міокарда і дисметаболічними порушеннями [287, 288]., а також ефективність лікування L-карнітином у пацієнтів з ХСН. Показано його ефективність для пацієнтів з ХСН в поліпшенні клінічних симптомів і серцевих функцій, зниженні рівнів у сироватці крові BNP і NT-proBNP [288].

Протягом останніх років опубліковані дослідження, які свідчать про ефективну кардіопротекцію L-карнітином в кардіохірургії при коронарній ангіопластиці і протезуванні серцевих клапанів [288].

В аспекті курації пацієнта з МС видається актуальним не лише кардіопротекторний ефект і позитивний вплив L-карнітину на ліпідний спектр, але і на рівень артеріального тиску [289].

Безсумнівний інтерес представляють результати досліджень, присвячених впливу карнітину на метаболізм глюкози. Було показано, що його введення в організм хворих на ЦД 2 типу забезпечує підвищення чутливості до інсуліну, відповідно, знижуючи резистентність до нього [289, 290]. Більш того, було встановлено, що регулярне споживання з їжею карнітину забезпечує зниження концентрації глюкози [290].

Результати експериментального дослідження, можливості використання L-карнітину при ожирінні та експериментальному ЦД [288], показали, що введення препарату забезпечувало зниження концентрації глюкози в крові. У ряді досліджень при використанні L-карнітину відзначено підвищення чутливості до інсуліну, а також більш висока утилізація в мітохондріях вільних жирних кислот [291-293]. В узагальнюючому огляді даних, отриманих як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях, повідомляється про

вплив додавання L-карнітину або дефіциту карнітину в організмі на параметри гомеостазу глюкози та чутливості до інсуліну, відзначено поліпшення толерантності до глюкози, особливо при наявності IP. Тому на думку німецьких авторів, додавання L-карнітину може бути ефективним інструментом для поліпшення використання глюкози у пацієнтів з ожирінням і діабетом 2-го типу [292]. Таким чином, враховуючи отримані переконливі дані щодо позитивних ефектів застосування L-карнітину, як при ГІМ, так і при МС обґрунтовують доцільність проведення додаткових досліджень щодо ефективності даного препарату у коморбідних хворих на ГІМ в поєднанні з МС.

Одним із найбільш ефективних і безпечних засобів корекції ендотеліальної дисфункції на теперішній час вважають застосування L-аргініну, амінокислоти, яка належить до класу умовно незамінних та є активним клітинним регулятором, що виявляє протекторні ефекти. Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Дана молекула збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається у процеси фібринолізу, сперматогенезу [293].

Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах [289], активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії, запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, а також ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором та стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки [293]. На додаток, аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендogenous стимулятора оксидантного стресу, а також стимулює діяльність

вилочкової залози, що продукує Т-клітини та регулює вміст глюкози у крові під час фізичного навантаження [293].

Знижена біодоступність NO часто спостерігається в осіб похилого віку, при ЦД, МС, ожирінні та хронічних захворюваннях нирок, які асоціюються з розвитком ІХС та стійкої артеріальної гіпертензії. За результатами метааналізу, L-аргінін здатний значно знижувати рівень тригліцеридів, а також АТ у пацієнтів із резистентною гіпертензією [290].

Біодоступність NO також зменшується під час інфаркту міокарда (ІМ), а введення L-аргініну може підтримувати продукцію NO і полегшувати перебіг ІМ [291-294].

Аргінін має антиішемічний потенціал у терапії пацієнтів після аортокоронарного шунтування [284]. Його застосування значно поліпшує післяішемічне відновлення механічної функції серця внаслідок його зупинки та ішемії, а також коронарну ендотеліальну відповідь на ацетилхолін [294]. Тривале (протягом шести місяців) застосування аргініну по 3 г тричі на добу в пацієнтів із гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій покращує функцію ендотелію коронарних судин, зменшує концентрацію ендотеліну в плазмі крові та клінічні симптоми ішемічної хвороби серця, підвищує толерантність до фізичного навантаження в осіб зі стабільною стенокардією після перенесеного ІМ [293, 294].

Враховуючи дані літератури щодо високої клінічної ефективності препаратів, до складу яких входив L-аргінін або L-карнітин, а також наявність препарату з комбінованим вмістом L-аргініну та L-карнітину, окремими авторами проведено проспективні дослідження його ефективності у хворих на різні форми ІХС [295]. В процесі дослідження було встановлено, що у хворих на ІМ та різні форми ГКС, яким в комплексне лікування додатково включали курс терапії тіворелем достовірно покращувались параметри центральної кардіогемодинаміки та відновлювалась ендотеліальна функція судин, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку та вираженості таких ускладнень ІМ як реперфузійні аритмії та гостра серцева

(лівошлуночкова) недостатність [196, 197], а після проведення стентування зменшувало число рестенозів [3, 6, 14] завдяки його антигіпоксичній, антиоксидантній та мембраностабілізуючій активності, але основна його фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану судин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [26, 28, 31].

Резюме. Аналіз наукової літератури з проблеми діагностики та лікування хворих з STEMI на тлі МС свідчить, що незважаючи на значні досягнення в діагностично-лікувальному процесі, дана патологія і на сьогодні залишається однією з провідних причин смертності в світі та Україні. Такій ситуації сприяє недостатнє врахування патогенетичної ролі поєднання різноманітних коморбідних станів та факторів ризику у хворих на STEMI та МС, а також відсутність вітчизняних та міжнародних рекомендацій і протоколів ведення пацієнтів із даною коморбідною патологією.

Згідно з даними літератури поширеність МС серед хворих на ІМ досить висока і варіює в межах від 20 до 80%, а ризик розвитку ІМ в найближчі 8 років становить 30%, що в 5 разів вище, ніж в пацієнтів без метаболічних порушень. Такі негативні епідеміологічні та клінічні тенденції пов'язують із синергічним впливом компонентів МС, особливо ІР, на патогенез атеросклерозу, ІХС та їх прогресування в ГКС. Гіпотеза про роль ІР у розвитку та прогресуванні коронарного атеросклерозу і розвитку ГКС здобуває все більше визнання, оскільки встановлено, що саме ІР зумовлює атерогеннудисліпідемію, сприяє дисфункції ендотелію і гіперкоагуляції, тобто, бере безпосередню участь у формуванні атеросклеротичної бляшки, її нестабільності і розвитку ГКС.

Вказані порушення виступають тригерами таких загально-біологічних механізмів захисту/пошкодження як активація редокс-системи, ендотеліальної дисфункції, дискоагуляційних порушень, активації системного низькоінтенсивного запалення тощо, і, якщо патологічні зміни переважають захисні механізми, а при МС появляються додаткові патологічні фактори (ІР, гіперінсулінемія, гіперглікемія, метаболічні порушення), то розвиваються

відповідні незворотні зміни – порушення цілісності бляшки, коронаротромбоз, оклюзія вінцевої артерії, пошкодження і некроз кардіоміоцитів (ІМ).

Уточнення вищенаведених патогенетичних механізмів розвитку STEMI на тлі МС та ІР дозволить розробити чітку програму ведення таких коморбідних пацієнтів і застосовувати адекватні клінічній ситуації методи лікування.

Перспективним завданням нашого дослідження було дослідити клінічну ефективність аргінін-карнітинового комплексу та інгібітора SGLT2 для нормалізації метаболічних порушень та систоло-діастолічної дисфункції серця у коморбідних хворих на STEMI, що розвився на тлі метаболічного синдрому.

Матеріали, що висвітлені у розділі, опубліковано у науковій праці автора [255].

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Організаційно-правові принципи дослідження

Для досягнення поставленої мети визначені об'єкт дослідження, комплекс клінічних, інструментальних, лабораторних та статистичних методів дослідження.

Робота виконана на базі кафедри невідкладної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Клінічну частину роботи та набір матеріалу здійснювали на базі відділення кардіології та палати інтенсивної терапії некомерційного підприємства Тернопільської обласної клінічної лікарні упродовж 2019-2022 років.

Дизайн роботи погоджено з локальним етичним комітетом (протокол № 72 від 06 січня 2023 р.) із висновком про дотримання автором правил безпеки пацієнтів, морально-етичних норм біоетики та збереження прав та канонів людської гідності у відповідності до основних положень СР (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.), і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., етичного Кодексу вченого України (2009 р.). Дослідження виконане з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів, які були поінформовані про мету, методи та обсяг досліджень, а також попереджені про можливість у будь-який момент припинити участь у дослідженні без пояснень причин. Згоду пацієнтів на участь у дослідженні було задокументовано двостороннім підписанням інформованої згоди.

Робота базується на обстеженні 157 хворих на гострий інфаркт міокарда віком від 39 до 72 років, госпіталізованих у ПІТ кардіологічного відділення

КНП “ Тернопільської обласної клінічної лікарні ” протягом 2019-2022 років, з них 115 хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST, що розвинувся на тлі коморбідного МС та 42 хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегменту ST без супутнього МС. Групу контролю склали 28 волонтерів – практично здорових осіб, всі чоловіки у віці від 38 до 56 років.

Критеріями включення були: верифікований діагноз ГІМелST; наявність у пацієнта клінічно-лабораторних проявів МС (наявність абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, ІР та дисліпідемії); підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні; відсутність критеріїв не включення.

Критерії не включення: ГІМелST без проведеної КАГ; гострі запальні чи інфекційні захворювання; загострення хронічних запальних процесів; анемія (вміст гемоглобіну у крові <90 г/л); вірусні захворювання печінки з лабораторним підтвердженням; наявність хронічної хвороби нирок у термінальній стадії; гостре порушення мозкового кровообігу менше ніж 3 місяці тому; захворювання сполучної тканини; клапанні вади серця; онкологічні захворювання; коматозні стани будь-якої етіології; психічні захворювання; ГКС без елевації сегмента ST; відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Діагноз STEMI верифіковано на підставі клінічно-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних (ЕКГ, ЕхоКГ, КАГ) обстежень відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (наказ МОЗ України 02.07.2017 № 455), Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (наказ МОЗ України 14.09.2021 № 1936), а також відповідно до рекомендацій робочої групи Європейського товариства кардіологів (ESC 2017) [296] щодо ведення пацієнтів з ГІМелST.

Метаболічний синдром діагностували згідно з рекомендаціями IDF (2017) [154]. Абдомінальне ожиріння діагностували згідно з критеріями IDF а також європейськими рекомендаціями щодо ведення пацієнтів з ожирінням [297]. Для цього у всіх пацієнтів визначали масу тіла (кг), ріст (м), індекс маси тіла – ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружність талії (ОТ) і окружність стегон (ОС), відношення ОТ / ОС. Розмір талії вимірювали у найтоншому місці, а розмір стегон – у найтовстішому. Критерієм АО для чоловіків вважали $\text{ОТ} \geq 94$ см, а для жінок ≥ 80 см. Також визначали показник співвідношення ОТ до ОС (межове значення – понад 0,95 у чоловіків і понад 0,8 у жінок).

Для оцінки ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла Кетле (ІМТ), який розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = m/h^2, \quad (2.1)$$

де m – маса тіла (кг),

h – ріст (м).

За класифікацією ВООЗ (1997 р.) розрізняли наступні ступені: ІМТ: 18,4 і менше – дефіцит маси тіла; ІМТ: 18,5–24,9 – нормальна маса тіла; ІМТ: 25–29,9 – надлишок маси тіла; ІМТ: 30–34,9 – ожиріння I ступеня; ІМТ: 35–39,9 – ожиріння II ступеня; ІМТ: 40 і більше – ожиріння III ступеня.

2.2 Лабораторні методи дослідження

Усім пацієнтам були проведені стандартні лабораторні обстеження (загальні аналізи крові, сечі та біохімічні дослідження) у загальноклінічному і біохімічному відділах клінічно-діагностичної лабораторії некомерційного підприємства Тернопільської обласної клінічної лікарні.

Усім пацієнтам проводили якісне та кількісне визначення маркерів некрозу міокарда (тропоніну-Т, МВ-КФК) в крові (у першу добу госпіталізації експрес-методом (Фармаско, Іспанія), а в подальшому враховували кількісні значення маркерів.

Крім того, в базу даних вносили такі показники:

Оцінка стану вуглеводного обміну у пацієнтів передбачала:

1. Визначення рівня глюкози крові при поступленні до стаціонару (незалежно від прийому їжі), проводили глюкозооксидазним ферментативним методом.

2. Визначення глікозилизованого гемоглобіну всім пацієнтам з STEMI при поступленні до стаціонару проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі Konelab 30i «ThermoFisherScientific» (Фінляндія). Метод заснований на турбодиметричному інгібіторному імуноаналізі гемолізованої цільної крові. Полігаптени, що містяться в реагенті, реагували з надлишком анти-HbA1c антитіл з утворенням нерозчинного комплексу антитіло-полігаптен, концентрація якого визначалася при аналізі каламутності.

3. Визначення глікемії натще (оцінка рівня глюкози крові вранці після попереднього голодування не менше 8 годин і не більше 14 годин) проводили всім пацієнтам після закінчення гострого періоду ІМ – на 8-12 день;

4. Визначення постпрандіальної глікемії (рівень глюкози крові через 2 години після прийому їжі) виконували у хворих з діабетичним рівнем глікемії натще через 8-12 днів після ІМ;

Порушення вуглеводного обміну діагностували згідно з критеріями ВООЗ: порушення глікемії натще (ПГН), що проявляється підвищенням рівня глюкози плазми натще (ГПН) від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Визначення рівня інсуліну в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням тест-системи Monobind Insulin ELISA (США) з високоафінними специфічними антитілами. При змішуванні біотильованих анти-інсулін-моноклональних антитіл, ферментного кон'югата і сироватки, що містить природний антиген, між нативним антигеном і антитілами відбувалася пряма реакція з утворенням розчинного сендвіч-комплексу. Одночасно в осередках утворювався комплекс при реакції високоафінної взаємодії стрептавидину та біотинілованих антитіл. Після досягнення рівноваги фракція, пов'язана з антитілами, відокремлювалася від антигенів, що не зв'язалися, декантацією або аспірацією і подальшим промиванням. Активність ферменту у

фракції зв'язаних антитіл була прямо пропорційна концентрації антигену нативного. Фізіологічними вважали значення інсуліну натще – до 12,5 МОд/л.

Оцінка інсулінорезистентності. Отримані значення глікемії та інсуліну використовували для розрахунку індексу інсулінорезистентності НОМА, який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{концентрація інсуліну} \times \text{глюкозу натще}}{22,5} \quad (2.2)$$

Критеріями наявності ІР вважали значення НОМА понад 2,77 (чим вищий індекс НОМА тим нижча чутливість тканин до інсуліну).

Біохімічний аналіз крові включав визначення за стандартними методиками скринінгових параметрів функції печінки та нирок, білкового та вуглеводного метаболізму. Рівні активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартат-амінотрансферази (АСТ) визначали за SReitmanetSFrankel (1959) з паралельним дослідженням цільної і розведеної сироватки. За норму вважали рівень активності АСТ 0,15-0,45 ммоль/г×л, АЛТ 0,17 – 0,68 ммоль/г×л.

Метаболізм ліпідів оцінювали за рівнями загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів високої (ХСЛПВЩ) та низької щільності (ХСЛПНЩ) та розрахунковими параметрами: коефіцієнт атерогенності (КА) та кількість холестеролу ліпопротеїнів не високої щільності (ХСнелПВЩ). Визначення загального ХС, ТГ, ХСЛПВЩ, ХСЛПНЩ проводили реактивами фірми «Human» (Німеччина) за допомогою біохімічного аналізатора «Statfax 1940 Plus» (США). Контроль якості виконаних проб здійснювали із застосуванням контрольних сироваток «Humatrol» («Human», Німеччина).

В основу методу визначення ХС покладено ферментативний (за участю холестеролестерази) гідроліз ефірозв'язаної фракції холестеролу та окиснення загального ХС під впливом холестериноксидази, що супроводжується вивільненням певної кількості перекису водню, величина якого еквівалентна кількості вільного холестеролу, що в присутності пероксидази викликає перетворення р-амінофеназону та фенолу у забарвлені сполуки. За інтенсивністю забарвлення визначали кількість загального ХС. Досліджувану

сироватку в кількості 10 мкл змішували з 1000 мкл реагенту, інкубували впродовж 10 хвилин при температурі 37°C, вимірювали поглинання зразка проти бланк-реагента (ΔA), розраховували концентрацію (C):

$$C = 200 \times \Delta A_{\text{зразка}} / \Delta A_{\text{стандарту}} \text{ (ммоль/л)}, \quad (2.3)$$

де C – концентрація,

A – абсорбція.

За цільове значення ЗХС ми прийняли < 4,0 ммоль/л, за оптимальний вміст ХС 4,1-5,1 ммоль/л, за пограничне значення 5,2-6,2 ммоль/л та за гіперхолестеролемією > 6,2 ммоль/л. Однозначного підходу до визначення нормо-, гіпо- та гіперхолестеролемії до тепер немає. За методичними рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2020) та Європейськими рекомендаціями (2019), нормальним вміст ЗХС крові вважається < 5 ммоль/л для загальної популяції; а для пацієнтів з дуже високим ризиком < 4,0 ммоль/л [298].

Визначення рівня ТГ проводили методом колориметрії з гліцерофосфорною оксидазою. Нормальним вважали вміст ТГ < 1,7 ммоль/л.

Величину ХСЛПВЩ визначали пероксидазним методом. Для осадження апоВ-вмісних ліпопротеїнів (ХСЛПНЩ і ліпопротеїнів дуже низької щільності) досліджувану сироватку змішували з преципітуючим реагентом і центрифугували 10 хвилин із швидкістю 4000 обертів/хв, після чого виділяли супернатант і вимірювали концентрацію ЗХС за допомогою набору Cholesterol liquidcolor («Human», Німеччина). Розраховували концентрацію ХСЛПВЩ = $150 \times \Delta A_{\text{зразка}} / \Delta A_{\text{стандарту}}$, де A – абсорбція. Норма > 1,00 ммоль/л.

Розрахунок рівнів ХСЛПНЩ, коефіцієнту атерогенності (КА) та ЗХС неЛПВЩ проводили за отриманими значеннями загального ХС, ХСЛПВЩ і ТГ за W. Fridewald et al. [145]: $\text{ХСЛПНЩ} = \text{ХС} - \text{ХСЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ})$. Нормою ХСЛПНЩ вважали < 3 ммоль/л для загальної популяції, < 2,5 ммоль/л для пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком та < 1,8 ммоль/л для наших пацієнтів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Коефіцієнт атерогенності визначали за А. Н. Клімовим [41]:

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХСЛПВЩ}) / \text{ХСЛПВЩ}. \quad (2.4)$$

Норма для чоловіків до 3,5, для жінок до 3,2.

Функціональний стан судинного ендотелію визначали за концентрацією ендотеліну-1(ET-1) в плазмі крові та вмістом стабільних метаболітів NO, що базується на відновленні нітратів(NO₃) до нітритів(NO₂) з визначенням останніх за реакцією з реактивом Гріса. Оптичну щільність вимірюють на спектрофотометрі (Ф-46(ФЕК) при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснюється за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту. Визначення ендотеліну-1(ET-1) у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного набору фірми «Amersham Pharmacia Biotech» та колонок для афінної хроматографії тієї ж фірми згідно з інструкцією. Для безпосереднього визначення концентрації ET-1 у досліджуваній плазмі робили перерахування з урахуванням ступеня концентрації зразка при проведенні хроматографії.

Визначення продуктів ПОЛ проводили за методом В. Б. Гаврилова в модифікації Е. Н. Коробейнікової [299] на спектрофотометрі „Specord-40”. Метод ґрунтується на розпаді ендоперекисів з утворенням МДА, який при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою формує забарвлений комплекс тіобарбітурової кислоти активних продуктів (ТБК-ап). МДА є маркером інтенсивності вільнорадикальних процесів, як кінцевий продукт ланцюга пероксидації.

Для визначення стану АОСЗ досліджували активність ключових антиоксидантних ферментів крові – церулоплазміну, каталази та насиченість трансферину залізом.

Церулоплазмін – мідьвмісна оксидаза крові, інгібує процеси ПОЛ, перехоплює супероксидні радикали, а також має властивість фероксидази, окислює двохвалентне залізо до трьохвалентного.

Для дослідження активності церулоплазміну в сироватці крові було використано метод Н. Равіна в модифікації Г. О. Бабенко [299], принцип якого полягає у появі забарвлення при реакції церулоплазміну крові з парафенілендіаміном з наступним додаванням гідроксиламіну і хлористого натрію (колориметрування проводять при довжині хвилі 530 нм).

Каталаза – один з основних антиоксидантних ферментів крові, який функціонує разом з супероксиддисмутазою, інактивуючи активні форми кисню, що утворюються в умовах значної активації ПОЛ.

Кількісне визначення каталази проводили за методикою А. Н. Баха, І. С. Зубкової, що базується на руйнуванні певної кількості перекису водню каталозою, яка міститься пробі крові [299].

Про активність СОД свідчить її здатність інгібувати відновлення нітротетразолію синього при наявності НАДН2 і фенозинметасульфату.

Глутатіон відновлений, вивчали ґрунтуючись на тому, що при взаємодії 5,5-дитіотіс-2-нітробензойної кислоти з вільними SH-групами утворюється тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямопропорційна рівню SH-груп [299].

Ступінь вираженості системного запального процесу оцінювали за показниками лейкоцитів, фібриногену, ШОЕ, α -ФНП та СРБ, кількісне визначення яких проводили за загальноприйнятими методами.

Для визначення рівня *α -ФНП* використовували твердофазний імуноферментний метод з пероксидазою хрому як індикаторним ферментом. Індикаторним компонентом виступав кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, який володіє високою спорідненістю до біотину, активність зв'язаної пероксидази визначали з допомогою автоматичного фотометра [299].

Рівень СРБ визначали за допомогою методу імунотурбидиметрії із латексним підсиленням в мікропланшетному форматі (Orion Diagnostics, Фінляндія).

Всі обстеження проводили на 1, 10 добу лікування, а також – через 1 та 3 місяці від початку захворювання.

Електрокардіографію виконували на електрокардіографі Cardiofax (Electrokardiograph, ECG 8820G, Німеччина) у 12 загальноприйнятих відведеннях із записом не менше 4 серцевих комплексів PQRST, при швидкості руху плівки 50 мм/с. За даними ЕКГ оцінювали частоту та ритм серцевих скорочень, положення сегменту ST, форму, полярність і амплітуду зубця Т,

ширину та форму комплексу QRS. Визначали довжину інтервалів P-Q та Q-T. Із метою встановлення ознак гіпертрофії лівого шлуночка вираховували значення індексів Соколова-Лайона та Корнельського.

Ехокардіографія проводилась на апараті Aloka SSD-500 (Японія) за стандартною методикою [300]. Визначали фракцію викиду (ФВ) за розмірами камер серця в діастолу та систолу, розмір аорти (Ao), товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перетинки (ТМШП). Розраховували масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індексовану масу міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), відносну товщина стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) та оцінювали геометрію ЛШ. Відносну товщину стінок лівого шлуночка визначали за формулою:

$$\text{ВТСЛШ} = (\text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП}) / \text{КДРЛШ}. \quad (2.5)$$

Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за рекомендаціями Американської спілки ехокардіографії [300]:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times \{1,04 \times ([\text{КДРЛШ} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП}]^3 - [\text{КДРЛШ}]^3)\} + 0,6, \quad (2.6)$$

$$\text{ІММЛШ (г/м}^2\text{)} = \text{ММЛШ} / \text{ППТ}, \quad (2.7)$$

де ППТ – площа поверхні тіла.

Гіпертрофованим вважали ЛШ за ІММЛШ $> 95 \text{ г/м}^2$ у жінок і $> 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків. Геометрію ЛШ вважали нормальною при ІММЛШ $< 115 \text{ г/м}^2$, а ВТСЛШ $< 0,42$. За умов нормального значення ІММЛШ і збільшенні ВТСЛШ понад 0,42 говорили про концентричне ремоделювання ЛШ. Гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) розглядали як концентричну при одночасному збільшенні ІММЛШ і ВТСЛШ. Ексцентричну ГЛШ з дилатацією порожнини діагностували за умов ІММЛШ більше норми, а ВТСЛШ $< 0,42$ [300].

ФВлш у % визначали за методом Teicholz, Simpson, показники трасмітрального кровоплину визначали при доплерівському дослідженні в імпульсному та постійному режимах за загальноприйнятою методикою. Визначали наступні параметри: час ізвольомічного розслаблення (IVRT); час сповільненої швидкості раннього наповнення ЛШ (DT); максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (E) в м/с; максимальна

швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А) в м/с; відношення швидкості раннього до швидкості пізнього наповнення ЛШ (Е/А).

Коронароангіографічне дослідження. 157 (100 %) хворим за екстремим показанням виконана коронарна ангіографія (протягом 12 годин від початку клінічних проявів гострого коронарного синдрому). Коронароангіографію проводили в умовах рентгеноопераційної на ангіографічному апараті INNOVA 3100 (США) за методикою Judkins. Використовували контраст Ультравіст («Шеренг», Німеччина). Визначали тип коронарного кровообігу, локалізацію, характер і ступінь ураження ВА, особливості колатерального та мікроваскулярного кровотоку. Ступінь коронарного кровотоку оцінювали за критеріями ТІМІ, після чого приймали рішення щодо доцільності проведення черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ЧТКА) зі стентуванням. Стеноз <50 % вважали гемодинамічно незначним, стеноз 50-90 % – гемодинамічно значним, >90 % – критичним. Гемодинамічно значимі стенози ≥ 3 ВА розцінювали як багатосудинне ураження. ЧТКА зі стентуванням симптомозв'язаної артерії виконувалася при виявленні гемодинамічно значущого стенозу понад >90 % [296].

Для визначення якості життя та вираженості тривоги та депресії у пацієнтів проводили анкетування за допомогою європейського опитувальника від EuroQol Group – EuroQol-5D-5L. Кожному пацієнту проводили інструктаж щодо заповнення анкети. Були дотримані всі процедури заповнення анкети: пацієнт заповнював опитувальник власноруч, у тихому спокійному місці, без впливу родичів, друзів чи медичних працівників. Він оцінював свій стан на момент заповнення за такими 5 пунктами: рухливість, догляд за собою, звичайна повсякденна діяльність, біль/дискомфорт, занепокоєння/депресія. Кожен з цих пунктів був поділений на 5 рівнів (залежно від ступеня вираженості показника): відсутність проблеми, незначна проблема, помірна проблема, сильна проблема чи значна проблема. Анкетування проводили двічі: при поступленні в стаціонар і на 10 день спостереження. Після заповнення опитувальника ретельно перевірялась відсутність в ньому пропусків.

2.3 Загальна характеристика обстежених пацієнтів, дизайн дослідження та методи лікування хворих

Для порівняння ефективності запропонованих методів лікування у досліджуваних хворих на STEMI в поєднанні з МС або без МС були сформовані такі групи хворих:

- основна досліджувана група, що складалась із 115 хворих на STEMI, у яких діагностовано МС і які залежно від проведеного лікування були розподілені таким чином:

1 дослідна група – 38 хворих, які отримували стандартне протокольне лікування згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом» після ендоваскулярного втручання. ЧКВ у пацієнтів цієї групи проведено через $(6,18 \pm 1,42)$ години з моменту появи ангінозного синдрому;

2 дослідна група – 39 хворих, яким до стандартної терапії додавали L-аргінін в дозі 4,2 г/д та L-карнітин дозі 2 г (у вигляді комплексного препарату тіворель). Технологія виготовлення тіворелю («Юрія-Фарм», Україна) захищена патентом України (№ 66416), затвердженим Фармакологічним комітетом МОЗ України для застосування в медицині при лікуванні метаболічних та енергетичних порушень в організмі, в тому числі при ІХС, інфаркті міокарда, серцевій недостатності тощо. Реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02 від 17.03.2005 р. № 112. ЧКВ у пацієнтів цієї групи проведено через $(6,43 \pm 1,32)$ години з моменту появи ангінозного синдрому;

3 дослідна група – 38 хворих, які додатково до стандартної терапії отримували ІНЗКТГ-2 (дапагліфлозин) по 10 мг/д та курс терапії L-аргініном в дозі 4,2 г/д та L-карнітином в добовій дозі 2 г на фоні стандартної терапії. ЧКВ у пацієнтів цієї групи проведено через $(6,54 \pm 1,42)$ години з моменту появи ангінозного синдрому;

- група порівняння, до якої увійшли хворі на STEMI без МС (42 пацієнти), які отримали стандартну терапію: їм за результатами коронароангіографії проведено перкутанну ангіопластику інфарктзалежної вінцевої артерії та її

стентування. ПКВ пацієнтам цієї групи хворих проведено в першу добу захворювання, в середньому через $(6,32 \pm 1,27)$ годин з моменту появи ангінозного синдрому. Післяопераційний медикаментозний курс лікування включав призначення прямих антикоагулянтів (гепарин 10000 Од довенно протягом першої доби лікування, з другої доби еноксипарин 1,6 мг/д підшкірно), антиагрегантів (тикагрелол – по 180 мг/д або клопідогрель 75 мг/д, ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг/д), інгібіторів АПФ (раміприл по 5-20 мг/д), бета-адреноблокаторів (метопролол) у адекватних дозах, статинів (аторвастатин або розувастатин 40-80 мг/д), нітратів (при рецидивуванні больового синдрому або ознаках серцевої недостатності);

- контрольна група (28 волонтерів) практично здорових осіб.

В цілому схему дизайну проведеного дослідження подано на рисунку 2.1.

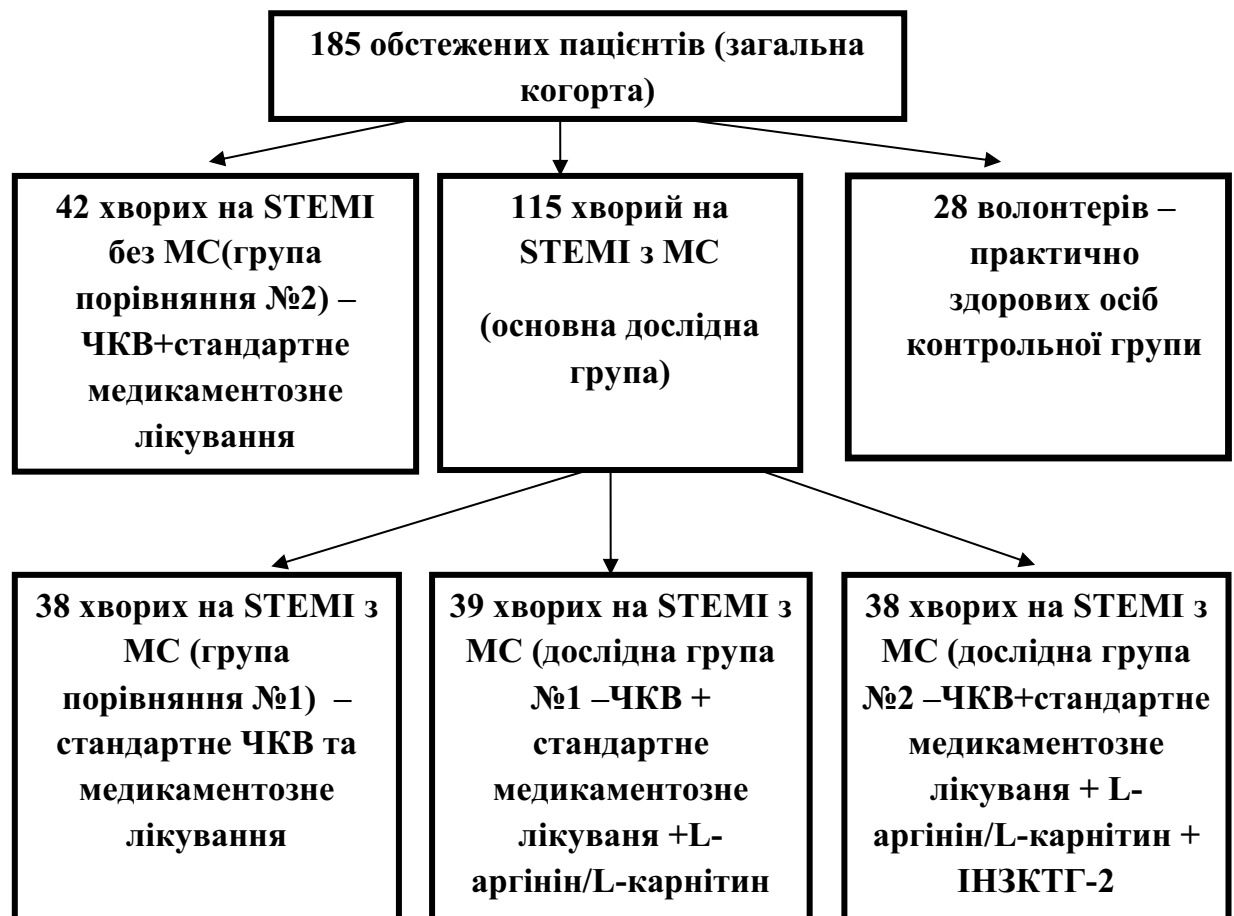


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Основні клініко-анамнестичні дані обстежуваних хворих подані у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Клініко-анамнестичні дані у обстежуваних груп хворих

Показник	Параметри в групі хворих зі STEMI з МС(n=115)	Параметри в групі хворих зі STEMI без МС(n=42)	p
<i>Вік хворих (років):</i>			
Середній вік:	59,3 ± 3,1	61,9 ± 3,4	>0,05
до 45	14 (12,2 %)	3 (7,1 %)	>0,05
46-60	69 (60,0 %)	21 (50,0 %)	>0,05
Понад 60 років	32 (27,8 %)	18 (42,9 %)	<0,05
<i>Стать пацієнтів:</i>			
Чоловіча	95 (82,6 %)	33(78,6 %)	>0,05
Жіноча (всі в менопаузі)	20 (17,4 %)	9 (21,4 %)	>0,05
<i>Локалізація зони пошкодження (некрозу):</i>			
Передня стінка лівого шлуночка	50 (43,5 %)	17 (40,5 %)	>0,05
Задньо-діафрагмальна стінка лівого шлуночка	38 (33,0 %)	14 (33,3 %)	>0,05
Бокова (базальна) стінка лівого шлуночка	27 (23,5 %)	11 (26,2 %)	>0,05
ІМ в анамнезі	18 (15,7 %)	5 (11,9 %)	>0,05
<i>Фактори ризику:</i>			
Абдомінальне ожиріння	115 (100 %)	0 %	-
Артеріальна гіпертензія > 140/90 мм рт. ст.	99 (86,1 %)	33 (78,6 %)	>0,05
Тютюнопаління	29 (25,2 %)	11 (26,2 %)	>0,05
Цукровий діабет 2 типу	20 (17,4 %)	0 %	-
Інсулінорезистентність	115 (100 %)	4 (9,5 %)	>0,05
Дис- або гіперхолестеринемія (ЗХС > 4,5 ммоль/л)	107 (93,0 %)	38 (90,5 %)	>0,05

Середній вік обстежуваних хворих склав (60,6 ± 3,3) років. Більшість із них були працездатного віку і знаходились у вікових групах до 45 років (17 (10,8 %) пацієнтів) та 46-60 років (90 хворих – 57,3 %). Третина пацієнтів були старшої вікової категорії (понад 60 років) – 50 (31,8 %) хворих. Серед

обстежених було 128 (81,5 %) чоловіків та 29 (18,5 %) жінок. При цьому відмічено, що ГІМ у чоловіків зустрічався у 4,4 рази частіше, ніж у жінок, що співставимо з даними літератури.

Наявність та ступінь вираженості ІР оцінювали за рівнем індексу НОМА-ІР = $\frac{\text{концентрація інсуліну} \times \text{глюкозу натще}}{22,5}$ (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) (понад 2,77): чим вищий індекс НОМА, тим нижча чутливість тканин до інсуліну і вища ІР. Зауважимо, що в усіх обстежених пацієнтів із супутнім МС діагностували виражену ІР.

Клінічна картина ГІМ у більшості обстежених хворих проявлялась класичними ангінозними болями, характерними змінами електрокардіографічної кривої та некро-резорбтивним синдромом. У частини пацієнтів (31,6 %) діагностували атиповий клінічний початок ІМ.

Проводили верифікацію класу гострої СН за Killip. Стадію хронічної СН встановлювали за класифікацією Стражеска М. Д., Василенка В. Х. (1935), тип – згідно з класифікацією Європейської асоціації кардіологів (2021), функціональний клас – за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) [301].

Результати вихідного ехокардіографічного дослідження пацієнтів представлено в таблиці 2.2. Як видно з представлених в таблиці даних, вихідні показники ехокардіограми у хворих на STEMI в поєднанні з МС суттєво відрізняються від аналогічних у здорових людей контрольної групи і за більшістю параметрів і в хворих на STEMI без МС. Отримані відмінності результатів кардіогемодинаміки між досліджуваними групами хворих STEMI на спонукали нас до роздільного дослідження ефективності медикаментозних програм лікування у цих групах хворих.

За результатами проведеної ургентної коронароангіографії (КАГ) у хворих на STEMI було встановлено заключний діагноз для кожного хворого. На рисунку 2.2 ми бачимо розподіл частоти ураження коронарних судин і не спостерігаємо достовірної різниці між групами ($>0,05$).

Таблиця 2.2 – Вихідні ехокардіографічні показники морфо-функціонального стану серця у обстежених хворих на STEMI з MC та без нього (M ± m)

Показники		Хворі на STEMI+MC (n=115)	Хворі на STEMI без MC (n=42)	Контрольна група (n=28)	p ₁	p ₂	p ₃
ГЗСЛШ, см	1	1,14 ± 0,20	1,08 ± 0,21	1,06 ± 0,06	<0,05	>0,05	<0,05
ТМШП, см	1	1,12 ± 0,18	1,11 ± 0,24	1,08 ± 0,06	>0,05	>0,05	>0,05
КДРЛШ, см	1	5,54 ± 0,06	5,51 ± 0,10	5,32 ± 0,10	>0,05	<0,05	<0,05
КДОЛШ, мл	1	<u>148,5 ± 1,8</u>	135,2 ± 1,1	157,2 ± 1,2	<0,05	<0,05	<0,05
КСОЛШ, мл	1	<u>88,2 ± 2,5</u>	78,3 ± 2,1	81,4 ± 3,4	<0,05	<0,05	<0,05
IVRT,мс	1	<u>82,4 ± 1,4</u>	74,2 ± 1,6	87,5 ± 2,6	<0,05	<0,05	<0,05
DT,мс	1	<u>230,4 ± 5,6</u>	180,2 ± 4,1	197,4 ± 4,4	<0,05	<0,05	<0,05
E, см/с	1	64,2 ± 1,8	63,1 ± 1,6	45,57 ± 1,8	>0,05	<0,05	<0,05
A, см/с	1	<u>44,2 ± 1,4</u>	34,3 ± 1,2	37,2 ± 1,2	<0,05	>0,05	<0,05
E/A	1	<u>1,45 ± 0,02</u>	1,84 ± 0,03	1,31 ± 0,02	<0,05	<0,05	<0,05
ФВ, %	1	<u>44,8 ± 0,5</u>	46,2 ± 0,6	58,8 ± 0,6	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2 – параметри показників відповідно у хворих на STEMI в поєднанні з MC (n=115) та без (n=42);
Примітка 2. Підкреслені значення достовірно відрізняються від даних у хворих на STEMI без MC (p<0,05).

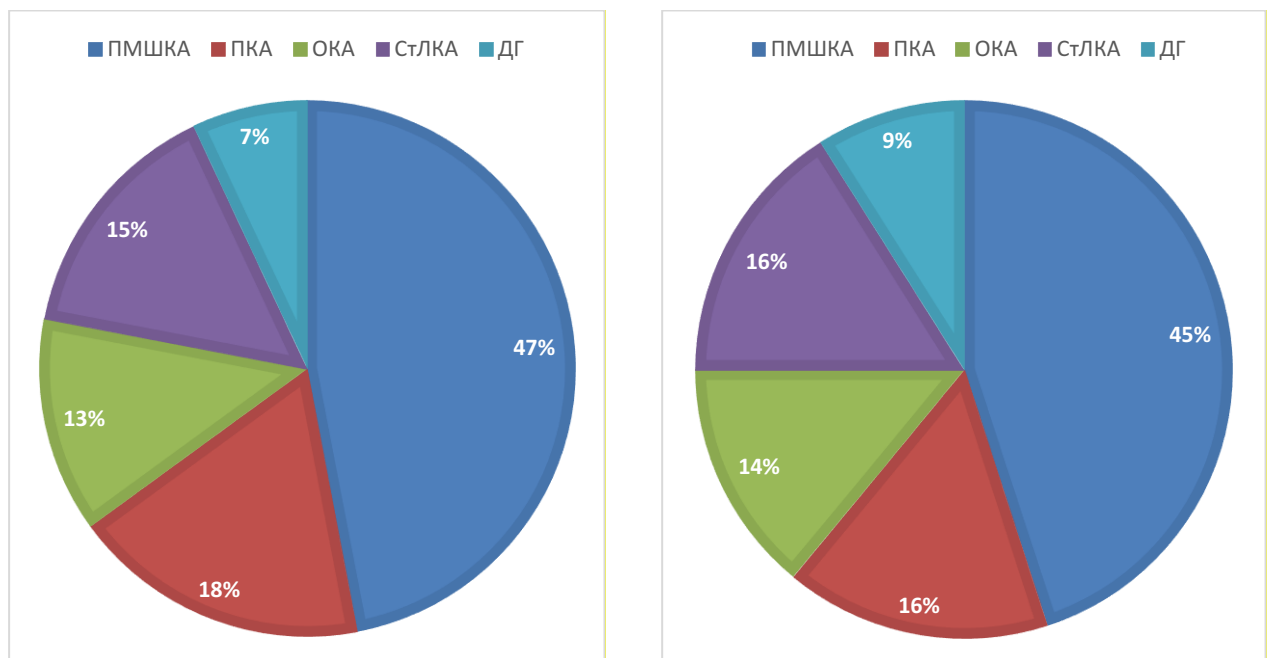


Рисунок 2.2 – Структура розподілу частоти ураження вінцевих артерій у обстежених груп хворих на STEMI в поєднанні з MC (А) та без нього(Б)

Разом з тим відмітимо, що комбіноване багато судинне ураження вінцевих артерій серця суттєво частіше зустрічалось (в 3,1 рази) у коморбідних хворих STEMI в поєднанні з MC (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Частота ураження вінцевих судин у хворих на STEMI з і без коморбідного MC

Число уражених коронарних артерій	Пацієнти з STEMI				p
	З MC (n=115)		Без MC (n=42)		
	число	%	число	%	
1	7	6,1	21	50,0	<0,05
2	31	26,9	12	28,6	>0,05
3 і більше	77	67,0	9	21,4	<0,05

Діагноз супутньої АГ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з ведення хворих на АГ(2018), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2016). Згідно з Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012, вимірювання АГ здійснювалось у спокої, після 5-хвилинного відпочинку аускультативним методом ртутним тонометром у сидячому положенні пацієнта. Вимірювали АТ 2 рази на обох руках з інтервалом в 1–2 хвилини, враховували середнє значення. Визначення серцево-судинного ризику (ССР) проводили згідно з протоколом та рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії (ESH) (2018, 2020) з урахуванням рівнів САТ та ДАТ, а також наявності ФР, ураження органів-мішеней [302]. Виділяли низький, помірний, високий та дуже високий ССР. Пацієнти отримували антигіпертензивну терапію, яка включала інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту / блокатори рецепторів ангітензину II, діуретики,β-адреноблокатори, антагоністи кальцію, як у вигляді монотерапії, так і в комбінаціях.

Відповідно до наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі

стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу», а також «Стандартів медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом» Американської діабетологічної асоціації (ADA, 2018) критеріями діагнозу ЦД 2-го типу були рівень глюкози капілярної крові натще понад 6,1 ммоль/л та рівень HbA1c $\geq 6,5$ % або постпрандіальна глікемія понад 11,1 ммоль/л.

Згідно з Європейськими рекомендаціями із профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці (2019 р.) цільовий рівень ЗХС має становити $< 4,5$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ $> 1,0$ ммоль/л у чоловіків і $> 1,3$ ммоль/л у жінок, а ТГ – $< 1,7$ ммоль/л [207]. При перевищенні цільових рівнів цих показників (недосягненні для ХС ЛПВЩ) встановлювали діагноз дисліпідемії.

Порушення ритму і провідності серця діагностували у 116 (73,9 %) обстежених хворих, найчастіше реєстрували шлуночкові або суправентрикулярні екстрасистоли у 99 (85,3 %), пароксизми фібриляції передсердь у 42 (36,2 %), шлуночкову тахікардію у 15 (12,9 %), блокади різного ступеня та локалізації у 72 (62,1 %).

Окрім АГ та ЦД 2-го типу, діагностували такі супутні хвороби (табл. 2.4).

На момент дослідження усі супутні захворювання були у стадії стійкої ремісії, не впливали на перебіг основного захворювання і на показники, які вивчалися в ході дослідження, та не вимагали додаткового лікування.

Таблиця 2.4 – Супутня патологія у пацієнтів з STEMI

Супутні захворювання	STEMI+МС (n=115)	STEMI без МС (n=42)	p
Хронічне обструктивне захворювання легень	9 (7,8 %)	3 (7,1 %)	$> 0,05$
Виразкова хвороба шлунка/12-палої кишки	5 (4,3 %)	2 (4,8%)	$> 0,05$
Хронічний панкреатит	4 (3,5 %)	1 (2,4 %)	$> 0,05$
Хронічний холецистит	3 (2,6 %)	1 (2,4 %)	$> 0,05$
Хронічний пієлонефрит	2 (1,7 %)	1 (2,4 %)	$> 0,05$
Сечокам'яна хвороба	4 (3,5 %)	2 (4,8 %)	$> 0,05$
Гіпотиреоз	2 (1,7 %)	1 (2,4%)	$> 0,05$
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	5 (4,3 %)	2 (4,8 %)	$> 0,05$

Таким чином, вікові, гендерні та антропометричні характеристики у пацієнтів основної та групи порівняння статистично не відрізнялися. Співставимі групи були також за характером і частотою супутньої патології, наявністю основних факторів ризику, локалізацією зон ураження міокарда та його клінічними проявами, що об'єктивізувало подальше спостереження за пацієнтами обох досліджуваних груп. Разом з тим, у хворих на STEMI з МС основні параметри лабораторно-інструментальних показників вказували на суттєве погіршення у них функціонального стану серцево-судинної системи та вуглеводного і ліпідного обмінів, що обґрунтувало використання запропонованого дизайну дослідження для поставленої мети.

2.4 Методи статистичного аналізу результатів дослідження

Отримані цифрові показники обробляли методом варіаційної статистики у сформованій базі даних за допомогою програми “Microsoft Excel”, використовували пакет статистичних програм «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc., USA) та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2010 в середовищі Windows XP Professional (США, 2009). Результати представлені як $M \pm m$, де M – середнє арифметичне показника, m – похибка середньоквадратичного відхилення. Усі отримані результати були розподілені на параметричні та непараметричні дані за допомогою закону розподілу нормальності (нормальний/дзвоноподібний чи відмінний від нормального) за тестом Шапіро-Уїлка. Параметричні критерії оцінювались за критерієм Стюдента, а непараметричні – за критерієм Мана-Уїтні.

Для дослідження взаємозв'язків між показниками було проведено кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів рангової кореляції Спірмана (r). Для проведення кореляційного аналізу даних, які відповідали нормальному розподілу використовували критерій Пірсона (r). Критерієм достовірності різниці вважали достовірність (p), що рівна або більша 95 % (ризик помилки 5 % і менше, в долях одиниці – 0,05 і менше).

В ході дослідження отримані показники основної групи порівнювались між контролем та групою порівняння, а також окремо досліджували зміни параметрів між контролем та групою порівняння. Для порівняння двох незалежних вибірок застосовували непарний t-тест Стьюдента, для оцінки змін показників у динаміці та під впливом лікування – парний t-тест Стьюдента, які входять до складу додаткового пакету аналізу даних програми Microsoft Excel 2003. Ефективність проведеної терапії оцінювали в кожній групі окремо, а динаміку змін під впливом запропонованих програм лікування співставляли з відповідними результатами інших підгруп.

Матеріали, що висвітлені у розділі, опубліковано у науковій праці автора [307].

РОЗДІЛ 3

ЕФЕКТИВНІСТЬ СТАНДАРТНОЇ ПРОГРАМИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА STEMI НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

3.1 Особливості клінічного перебігу та якості життя у хворих на STEMI на тлі метаболічного синдрому під впливом стандартного медикаментозного (протокольного) лікування

Для оцінки ефективності стандартної медикаментозної терапії у хворих на STEMI на тлі MC методом випадкової вибірки відібрано 38 хворих серед яких було 76,3 % – чоловіків та 23,7 % – жінок. Групою контролю для них було 42 пацієнти з STEMI без MC (78,6 % чоловіків та 21,4 % жінок). Середній вік пацієнтів в групах склав відповідно ($58,6 \pm 4,7$) років в першій групі та ($61,9 \pm 5,8$) років – в контрольній групі. ЧКВ пацієнтам дослідної групи проведено в першу добу захворювання, в середньому через ($6,32 \pm 1,27$) годин з моменту появи ангінозного синдрому. ЧКВ у пацієнтів контрольної групи проведено через ($6,18 \pm 1,42$) години з моменту появи ангінозного синдрому. Післяопераційний медикаментозний курс лікування включав призначення прямих антикоагулянтів (гепарин 10000 Од довенно протягом першої доби лікування, з другої доби еноксипарин 1,6 мг/д підшкірно), антиагрегантів (брилінта – по 180 мг/д або клопідогрель 75 мг/д, ацетилсаліцилова кислота 75-100 мг/д), інгібіторів АПФ (раміприл по 5-20 мг/д), бета-адреноблокаторів (метопролол 50 мг/д), статинів (аторвастатин або розувастатин 40 мг/д), нітратів (при рецидивуванні больового синдрому або ознаках серцевої недостатності).

Аналізуючи фактори ризику в групі обстежених осіб було відмічено, що абдомінальне ожиріння спостерігається в усіх 38 (100 %) пацієнтів першої групи порівняння, а надлишкову масу тіла діагностували лише у 6 (14,3 %) хворих другої дослідної групи. Інсулінорезистентність виявлено у всіх 38 (100 %) обстежених першої групи та лише у 4 (9,4 %) хворих контрольної групи. Дисліпідемію діагностували у 35 хворих (92,1 %) першої групи та

38 (90,5 %) хворих групи контролю, АГ відповідно у 31 (81,6 %) та 33 (78,6 %) хворих, цукровий діабет 2 типу діагностовано у 8 (21 %) пацієнтів першої групи. Всі хворі жінки знаходились у постменопаузальному періоді і в них відмічено помірну АГ.

У всіх пацієнтів 1 та 2 групи визначали масу тіла (кг), ріст (м), індекс маси тіла – ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружність талії (ОТ) і окружність стегон (ОС), відношення ОТ/ОС і згідно з отриманими результатами між значеннями антропометричних показників пацієнтів дослідних груп наявна достовірна відмінність (табл. 3.1.)

Таблиця 3.1 – Антропометричні показники у хворих на STEMI з та без метаболічного синдрому

Показник	1 група (n = 38)	2 група (n = 42)	p*
ІМТ	31,4 (28,3–34,2)	24,8 (23,4–26,5)	<0,05
ОТ, см	106,0 (101,0–109,0)	90,2 (84,0–93,0)	<0,05
ОС, см	100,0 (98,0–104,0)	85,0 (92,5–98,0)	<0,05
ОТ/ОС	1,06 (0,7–1,2)	1,06 (0,8–1,1)	<0,05
Примітка. * – різниця достовірності між групами за критерієм χ^2 – Пірсона.			

Серед осіб дослідної групи типовий больовий синдром при поступленні у стаціонар був наявний у $(68,42 \pm 4,35)$ %, у осіб контрольної групи – $(95,24 \pm 2,09)$ % ($P < 0,05$) (табл. 3.2). Проте, у хворих дослідної групи (STEMI+МС) ІМ проявлявся тривалішим больовим синдромом (на $(1,37 \pm 0,28)$ год), частіше виникали його рецидиви (у 2,3 рази) і розвивався у молодшому віці ($(51,6 \pm 4,7)$ років проти $(62,9 \pm 5,8)$ років) порівняно з групою контролю (ІМ без МС).

Відчуття задишки виявлено у 28 пацієнтів (73,7%) дослідної групи та у 12 пацієнтів (28,8 %) групи контролю. Скарги на загальну слабкість відмічали 31 пацієнт (81,6 %) дослідної групи та 28 (66,7%) – контрольної групи, відчуття серцебиття спостерігалось відповідно у 14 (36,8 %) та у 8 (19 %) хворих обстежених груп.

Таблиця 3.2 – Частота окремих клінічних проявів STEMI у групах пацієнтів з та без МС

Показники	1 група (n=38)		2 група (n=42)		p
Загрудинний біль	26	68,4 %*	40	95,2 %	<0,05
Задишка	28	73,7 %	12	28,6 %*	<0,05
Серцебиття	14	36,8 %	8	19,0 %*	<0,05
Загальна слабкість	31	81,6 %	28	66,7 %*	<0,05
Атиповий початок ГКС	12	31,6 %	2	4,8 %*	<0,05
Примітка. * – різниця достовірності між групами за критерієм χ^2 – Пірсона.					

Атиповий початок і перебіг (відсутність болю або його атипова локалізація, іррадіація, переважання задишки, відчуття «нестачі повітря») діагностовано у 12 (31,58 %) хворих дослідної групи та у 2 (4,76 %) групи контролю ($p < 0,05$). Також в обстежуваних пацієнтів спостерігалися інші скарги, такі як біль в епігастрії, нудота, блювання – у 15 (39,5 %) дослідної групи, та у 13 (31 %) хворих контрольної групи. Достовірних відмінностей за цими проявами хвороби між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, згідно з представленими даними, наявність коморбідного МС суттєво видозмінювала клінічну картину ГІМ. У цих пацієнтів типовий для ГІМ больовий синдром був відсутній або менш вираженим, натомість такі хворі, досить часто відмічали відчуття «нестачі повітря» (як еквівалент ангінозного болю). Відтак, атиповий перебіг ГІМ за наявності МС може затруднювати своєчасну діагностику ІМ і негативно впливати на подальший його перебіг та вибір адекватної тактики лікування.

У вихідному стані АГ виявлена у 31 (81,6 %) хворих на STEMI з МС та у 28 (66,7 %) хворих на STEMI без МС. Давність АГ становила від 5 до 15 років, в середньому – $(8,3 \pm 3,7)$ років. Лікування АГ отримували 52 (81,3 %) хворих, але регулярно приймали антигіпертензивні препарати лише 15 (28,8 %) хворих 1 групи та 18 (42,8 %) другої групи. Найчастіше пацієнти користувалися інгібіторами АПФ – 17 (32,7 %) та бета-адреноблокаторами – 13 (25,0 %). Комбіноване лікування отримували 15 (28,8 %), препаратами інших груп, а

са́ме антагоністами повільних кальцієвих каналів, сартанами, діуретинами тощо користувалися 7 (13,5 %) хворих.

У хворих на STEMI з MC та АГ в анамнезі відмічали меншу ефективність стандартного антигіпертензивного лікування порівняно з хворими на ІМ без MC і АГ. При цьому у хворих дослідної та контрольної груп з АГ в анамнезі не спостерігалось істотних відмінностей САТ і ДАТ в 1-у добу лікування STEMI (рис. 3.1).

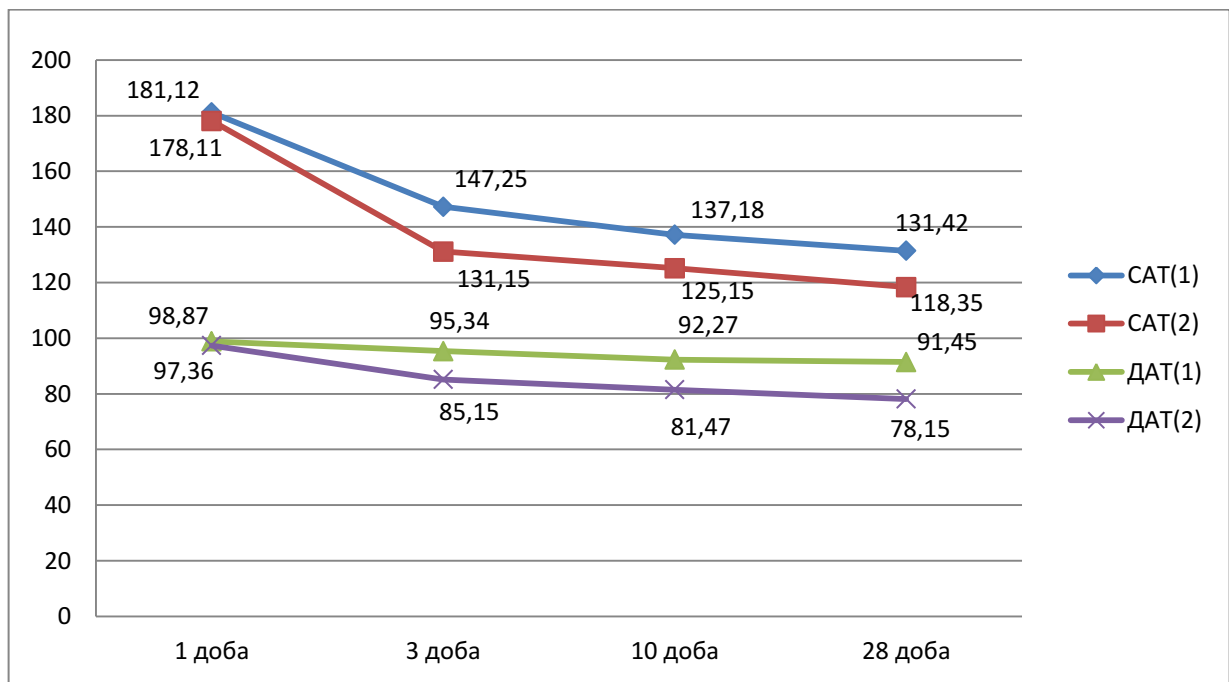


Рисунок 3.1 – Динаміка АТ у обстежуваних груп хворих з STEMI під впливом стандартного лікування

Примітка. 1 – показники АТ у хворих на STEMI з MC (n=38); 2 – показники АТ у хворих на STEMI без MC (n=42).

З третьої доби стандартного лікування відмічено достовірну різницю між відповідними показниками САТ і ДАТ у хворих порівнюваних груп, а їх рівні досягали цільових значень у групі хворих на STEMI без MC уже на 3-у добу і лише на 10 добу у дослідній групі. У пацієнтів без АГ в анамнезі в процесі стандартної терапії не відмічено суттєвих змін АТ у основній та порівнюваній групах ($p > 0,05$).

Залежно від локалізації зони пошкодження (некрозу) хворі на STEMI представлені в групах наступним чином. ІМ з передньою локалізацією пошкодження (некрозу) діагностували у 16 (42,1 %) хворих дослідної групи і у 17 (40,5 %) хворих контрольної групи, задньо-діафрагмальний ІМ спостерігали відповідно у 13 (34,2 %) та 14 (33,3 %) хворих. ІМ бокової стінки виявлено у 9 (23,7 %) хворих 1 групи та у 11 (26,2 %) – 2 групи.

Слід зазначити, що за результатами коронароангіографії наявність МС асоціювалась з більш вираженим атеросклеротичним ураженням коронарного русла. Так, у даній дослідній групі пацієнтів, порівняно з контрольною, частіше зустрічалось ураження трьох та більше коронарних артерій, що представлено у таблиці 3.3. Окрім того, у хворих з STEMI на тлі МС достовірно частіше виявляли і додаткові гемодинамічно значимі стенози вінцевих артерій.

Таблиця 3.3 – Частота ураження вінцевих судин у хворих на STEMI залежно від наявності МС

Число уражених коронарних артерій	Пацієнти з ГІМ				p
	З МС (n=38)		Без МС (n=42)		
	число	%	число	%	
1	2	5,3	21	50,0	<0,05
2	9	23,7*	12	28,6*	>0,05
3 і більше	27	71,0*	9	21,4*	<0,05

Примітка. * – достовірна різниця між кількістю хворих з односудинними ураженнями і багато судинними ураженнями.

У хворих, які отримували стандартну терапію найбільш частими порушеннями ритму були синусна тахікардія, суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистолія, пароксизмальна форма фібриляції передсердь і порушення провідності по правій та лівій ніжках пучка Гіса. У хворих на STEMI з МС вказані аритмії виникали достовірно частіше, ніж у хворих без МС ($p < 0,05$) (табл. 3.4).

З наведених даних видно, що у хворих на STEMI в поєднанні з МС достовірно частіше діагностували такі життєво загрозливі порушення ритму і

провідності, як екстрасистолія високих градацій, пароксизмальні тахікардії, в тому числі і шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків та атріовентрикулярні блокади. Отримані результати можна пояснити особливостями перебігу метаболічних процесів у хворих ІМ при наявності у них МС, які супроводжуються суттєвими змінами електричної стабільності серця та сприяють виникненню життєво небезпечних порушень ритму і провідності.

Таблиця 3.4 – Типи та частота порушень серцевого ритму у хворих на STEMI з та без коморбідного МС

Тип порушень ритму та провідності	Хворі на STEMI + МС (n=38)	Хворі на STEMI без МС (n=42)	p
Синусна брадикардія	8 (21,1 %)	7 (16,7 %)	>0,05
Синусна тахікардія	24 (63,2 %)	18 (42,9 %)	<0,05
Суправентрикулярна екстрасистолія	29 (76,3 %)	21 (50,0 %)	>0,05
Шлуночкова екстрасистолія	33 (86,8 %)	16 (38,1 %)	<0,05
Атріовентрикулярна блокада 1-2 ступеня	8 (21,1 %)	6 (14,3 %)	>0,05
Блокада ЛНПГ	6 (15,8 %)	3 (7,1 %)	>0,05
Блокада правої ніжки пучка Гіса	9 (23,7 %)	5 (11,9 %)	>0,05
Суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія, в т.ч. пароксизм ФП	11 (28,9 %)	5 (11,9 %)	<0,05
Шлуночкова пароксизмальна тахікардія	6 (15,8 %)	2 (4,8 %)	<0,05
Фібриляція шлуночків	3 (7,9 %)	0 %	<0,05

З даних, представлених у таблиці 3.5, видно, що досліджувані ускладнення STEMI суттєво частіше виникали у хворих з передньою локалізацією ІМ. Також відмітили достовірно більшу частоту розвитку даних ускладнень у осіб з коморбідним МС ($p < 0,05$). Зауважимо, що розвиток гострої аневризми лівого шлуночка при передньому ІМ не залежав від наявності МС. Неускладнений перебіг ІМ спостерігали лише у хворих на ІМ без зубця Q і без супутнього МС.

Таблиця 3.5 – Частота розвитку ускладнень ІМ у хворих залежно від наявності або відсутності МС з урахуванням локалізації зони некрозу

Ускладнення		Локалізація зони некрозу							
		передня (n=33)		задня (n=27)		базальна (n=20)		загалом (n=80)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Епістенокардитичний перикардит	1	7	<u>18,4</u>	6	<u>15,8</u>	3	7,9	16	42,1
	2	1	2,4	1	2,4	2	4,8	4	9,6
Аневризма лівого шлуночка	1	3	7,9	1	2,6	2	5,3	6	15,8
	2	2	4,8	0	0	0	0	2	4,8
Рання післяінфарктна стенокардія	1	4	<u>10,5</u>	2	5,3	2	5,3	8	21,1
	2	1	2,4	1	2,4	0	0	2	4,8
Гостра серцева недостатність	1	12	<u>31,6</u>	10	<u>26,3</u>	7	18,4	29	76,3
	2	5	11,9	4	9,5	4	9,5	13	30,9

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ГКС (STEMI) з МС (n=38) та без (n=42).
Примітка 2. Підкреслені показники достовірно відрізняються у хворих на ГКС(ІМ) з МС та без МС (p<0,05).

Нами також проаналізовано динаміку частоти розвитку даних ускладнень під впливом застосування стандартної програми лікування, результати якої представлено на рисунку 3.2. При цьому встановлено, що в 1-у добу частота розвитку таких ускладнень як епістенокардитичний перикардит (ЕП), рання післяінфарктна стенокардія (РПС), гостра серцева недостатність (ГСН) та порушення ритму і провідності (ПРiП) була суттєво більшою у групі хворих на STEMI з МС (p<0,05).

В процесі стандартного медикаментозного лікування відмічено тенденцію до зменшення частоти ускладнень в обох групах, проте і на 10 день терапії в дослідній групі (з МС) спостерігали суттєво вищу частоту таких ускладнень як ЕП, РПС, ГСН та порушення ритму і провідності.

По завершенню 28 денного курсу стандартної терапії у 13,2 % хворих основної групи все ще мали місце прояви СН та ознаки ЕП та у 8 % – РПС, тоді як у групі без МС СН і ЕП діагностувались у 4,8 %, а РПС – була відсутня. Порушення ритму і провідності спостерігали у 26,3 % хворих на ГКС (STEMI) з

коморбідним МС та у 14,3 % без супутнього МС ($p < 0,05$). При порівнянні частоти розвитку шлуночкової тахікардії та фібриляції передсердь на 28 добу лікування різниці між порівнюваними групами не виявлено.

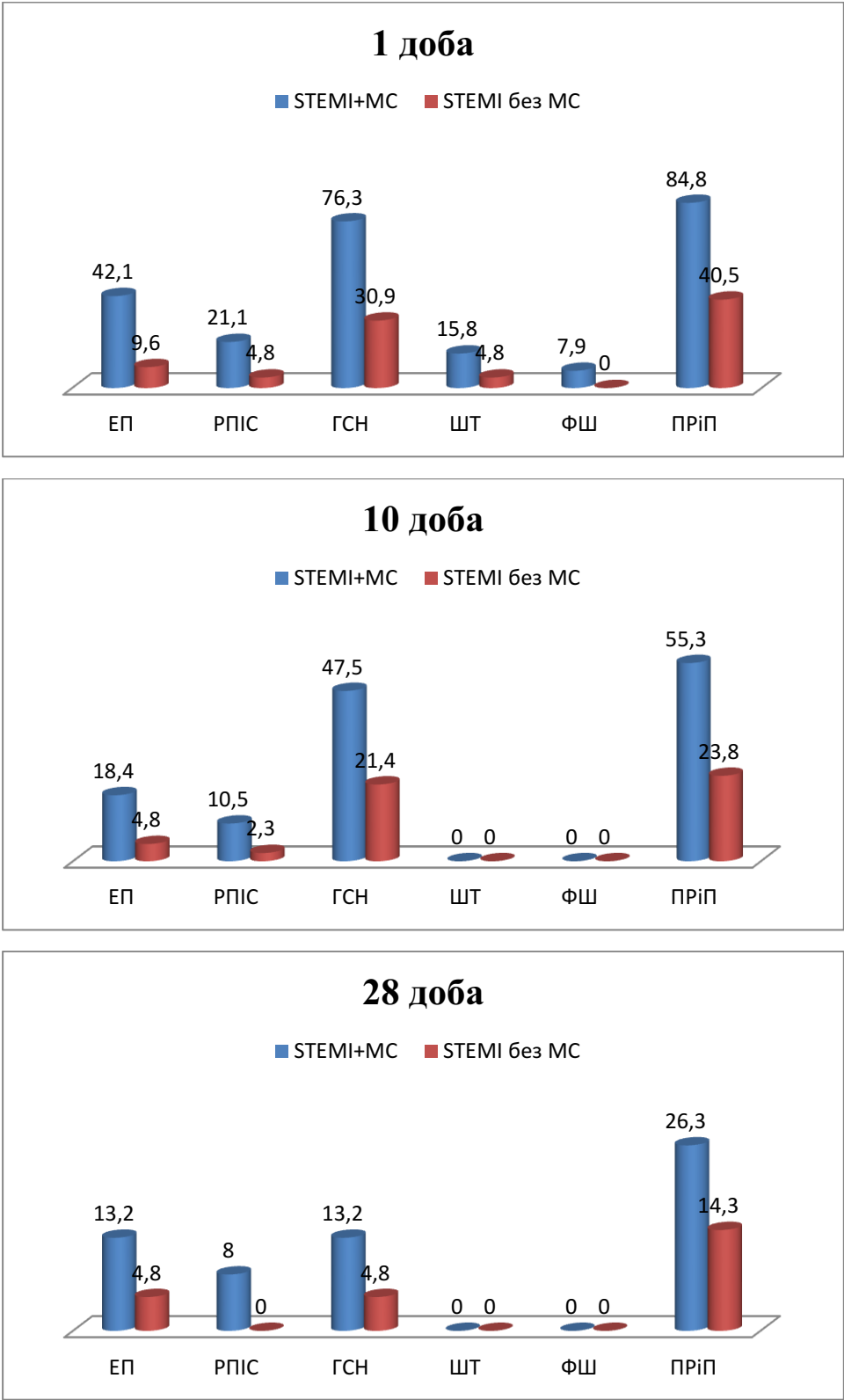


Рисунок 3.2 – Динаміка частоти ускладнень у хворих на STEMI залежно від наявності МС та при застосуванні стандартної програми лікування

Також одним з поставлених за мету завдань було оцінити якість життя пацієнтів хворих на ГКС (STEMI) з коморбідним МС. Згідно з результатами опитування (за опитувальником EuroQol-5D-5L), досліджувані пацієнти при госпіталізації вказали на наявність проблем за всіма компонентами опитувальника (рис. 3.3–3.7).



Рисунок 3.3 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Рухливість» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

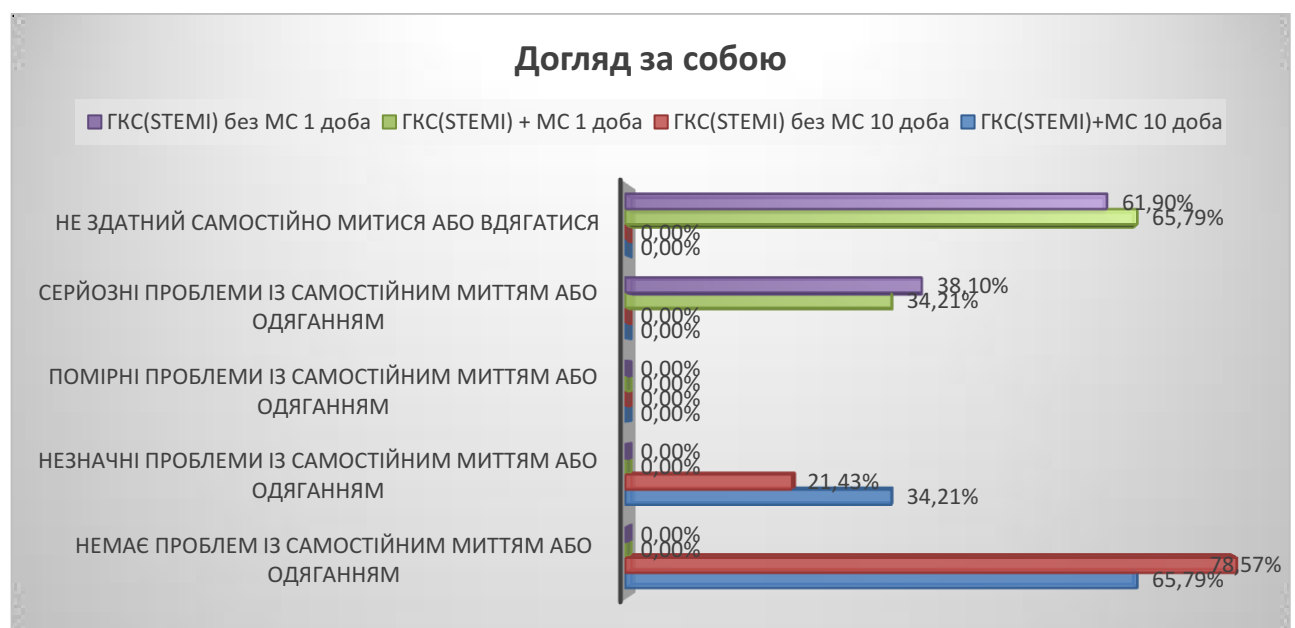


Рисунок 3.4 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Догляд за собою» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження



Рисунок 3.5 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Звичайна повсякденна діяльність» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

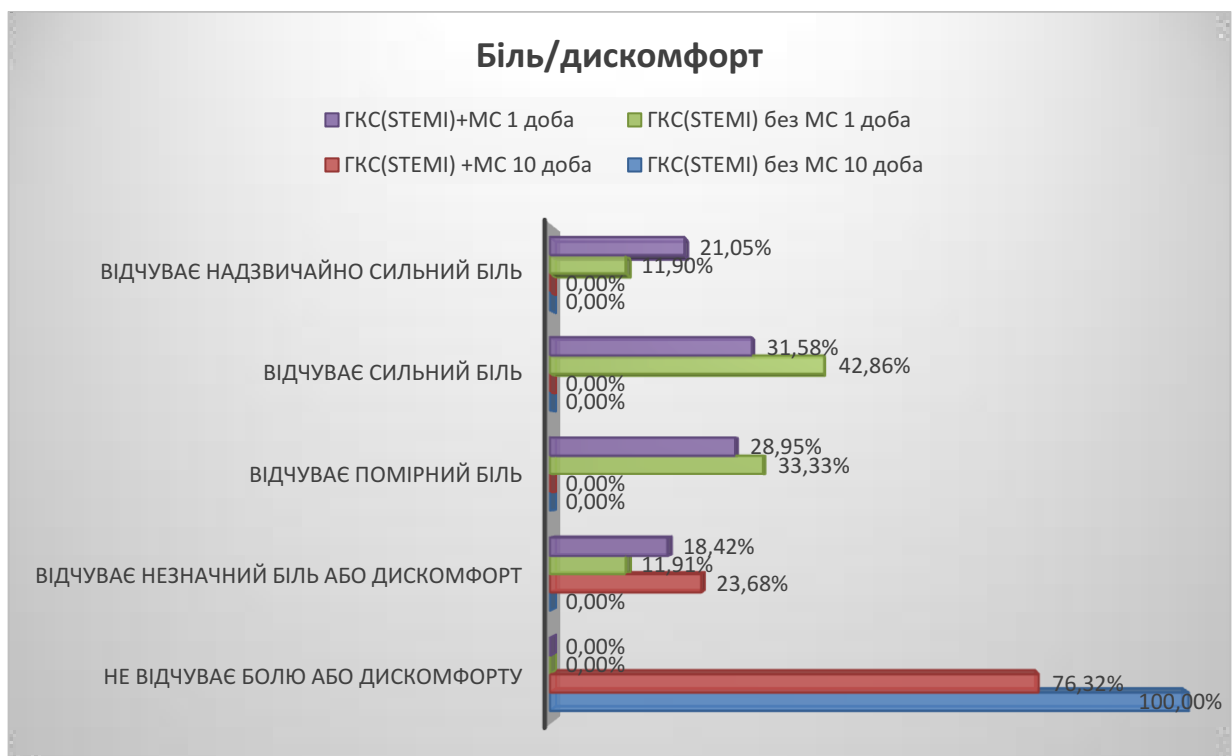


Рисунок 3.6 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Біль/дискомфорт» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

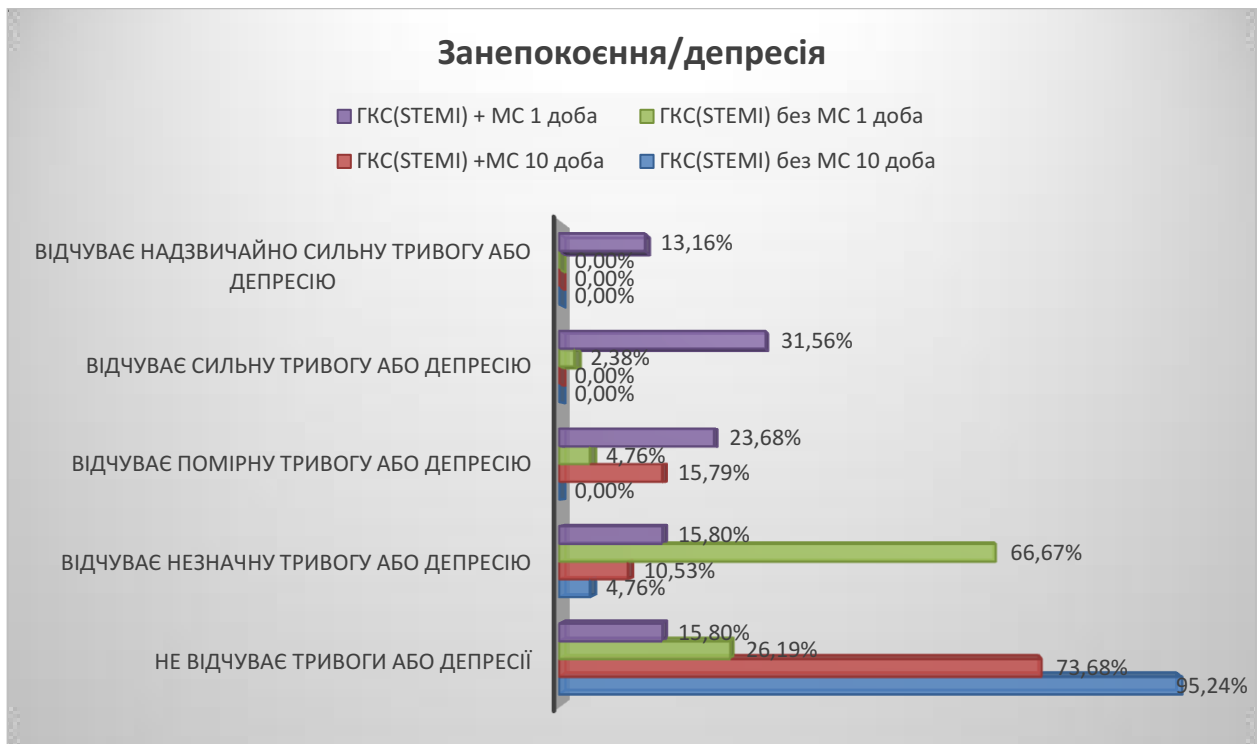


Рисунок 3.7 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Занепокоєння/депресія» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

Порівняння результатів опитування за окремими показниками показало, що при госпіталізації суб’єктивні показники усіх компонентів опитувальника були достовірно гірші у пацієнтів дослідної групи (ГКС (STEMI)+МС) порівняно з особами контрольної групи (без супутнього МС) ($p < 0,05$).

З представлених рисунків видно, що через 10 днів після початку лікування суб’єктивні показники лише складової опитувальника «Догляд за собою» достовірно не відрізнялися між групами ($p > 0,05$), тоді як компоненти таких складових опитувальника, як «Рухливість», а саме «У мене немає проблем з пересуванням пішки», суб’єктивно відмічали у 55,26 % – обстежених з супутнім МС та у 90,48 % обстежених без коморбідної патології ($p < 0,05$); «Звичайна повсякденна діяльність» – «Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю незначні труднощі» спостерігали відповідно у 57,89 % та 80,95 % обстежуваних ($p < 0,05$); «Біль/дискомфорт» – «Я не відчуваю болю або дискомфорту» суб’єктивно відчували 76,32 % обстежених дослідної групи, тоді

як у контрольній групі цей показник дорівнював 100 %, тобто, були достовірно гірші і свідчили про відносно нижчу якість життя пацієнтів з МС.

Достовірно більше пацієнтів контрольної групи (95,24 %) відзначили, що не відчувають тривоги або депресії, порівняно з особами з дослідної групи (73,68 %) відповідно до підпункту опитувальника «Занепокоєння, депресія» ($p < 0,05$). При цьому слід зазначити, що при госпіталізації наявність помірної тривоги або депресії відмічала достовірно більша кількість пацієнтів з НМТ порівняно з особами з нормальною масою тіла контрольної групи ($p < 0,05$).

Одночасно зауважимо, що в цілому, після проведеного лікування (на 10-ту добу спостереження) відмічено певне суб'єктивне покращення якості життя у пацієнтів обох досліджуваних груп.

Однак, за наявності супутнього МС суб'єктивна оцінка якості життя пацієнтів була достовірно гіршою – як на момент госпіталізації, так і після проведеного лікування; статистично значима відмінність на 10-й день лікування була відсутня лише за показниками складової опитувальника «Догляд за собою».

3.2 Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом та без нього під впливом стандартної терапії

У вихідному стані (при поступленні в стаціонар) у більшості пацієнтів обох порівнюваних груп зареєстрована гіперглікемія натще: у 1-й групі – у 92,1 % ($n = 35$), у 2-й – у 69,1 % ($n = 29$) ($p < 0,05$) (табл. 3.6), рівень глікованого гемоглобіну перевищував норму у 26,3 % ($n=10$) хворих першої групи, тоді як у решти пацієнтів (100 % другої групи та 73,7 % першої групи) цей показник знаходився в межах норми.

Отримані дані дозволили виключити у обстежених пацієнтів наявність цукрового діабету (ЦД) до розвитку ІМ, а виявлена транзиторна гіперглікемія в гострому періоді ІМ на думку більшості науковців обумовлена стресовою активацією симпатoadреналової системи, підвищеним викидом катехоламінів і

кортизолу, посиленням процесів глюконеогенезу, глікогенолізу і ліполізу. З огляду на те, що до періоду рубцювання зони некрозу активність симпатoadреналової системи знижується, слід було очікувати відновлення показників вуглеводного обміну.

Таблиця 3.6 – Показники глікемії та інсулінорезистентності у хворих на STEMI з та без метаболічного синдрому

Показник	1 група (n = 38)	2 група (n = 42)	p
HbA1c, %	6,6 (4,3–7,7)	5,3 (4,5–5,9)	p<0,05
Глюкоза у 1 добу, ммоль/л	7,2 (5,8–8,9)	6,1 (5,8–8,0)	p<0,05
Глюкоза на 10 добу, ммоль/л	<u>6,5 (5,2–8,8)</u>	<u>5,0 (4,6–7,2)</u>	p<0,05
Постпрандіальний рівень глюкози на 10 добу, ммоль/л	8,1 (5,9–9,7)	6,8 (4,9–7,8)	p<0,05
ІРІ у 1 добу, мкОД/мл	15,33 (14,65–16,83)	11,01 (10,52–14,10)	p <0,05
ІРІ на 10 добу, мкОД/мл	14,02 (13,92–16,45)	9,85 (7,74–18,64)	p< 0,05
Індекс НОМА, 1 доба	4,91 (2,90–6,91)	2,98* (2,01–4,39)	p<0,05
Індекс НОМА, 10 доба	4,10 (2,30–5,33)	<u>2,19 (0,62–4,21)</u>	p<0,05
Примітка. р* – різниця достовірності між групами за критерієм χ^2 – Пірсона; підкреслені параметри достовірно відрізняються від даних у 1 добу.			

Однак, згідно з отриманими нами даними і на 10-у добу перебігу ІМ у понад 2/3 хворих дослідної групи у 76,3 % (n = 29) та у 21,4 % (n = 9) пацієнтів 2 групи було зареєстровано підвищення глікемії натще (P < 0,05). Дана тенденція збереглась і через 2 години після їжі – у 71,1 % (n = 27) хворих 1-ї групи та у 33,3 % (n = 14) хворих 2-ї групи (p < 0,05). Виявлені зміни вуглеводного обміну у хворих з гострим стресом, обумовленим ГКС, на тлі накопичення вісцерального жиру, свідчать про зрив компенсаторних механізмів в регуляції порушеного вуглеводного обміну і в подальшому можуть слугувати в якості триггеру для формування ІР, гіперфункції β -клітин острівкового апарату підшлункової залози та можливим їх апоптозом.

Результати дослідження коцентрації інсуліну в плазмі крові підтвердили ці припущення. Так, в 1-у добу ІМ гіперінсулінемія натще зареєстрована в 1-й групі – у 23,7 % (n = 9), у 2-й – у 4,8 % (n = 2). На 10-ту добу ІМ в 1-й групі пацієнтів суттєвої динаміки рівня інсуліну в плазмі крові натще не виявлено. Після стандартного сніданку глікемія зустрічалася значно частіше в хворих 1-ї групи (у 39,5 %, n = 15), ніж у 2-й (12,0 %, n = 5) (p<0,05).

Значна частота гіперінсулінемії серед хворих з ІМ була обумовлена ІР, що підтверджено значеннями індексу НОМА. ІР в 1-у добу діагностована у 81,6 % (n = 31) хворих 1-ї групи і у – 21,4 % (n = 9) хворих 2-ї групи (p<0,05). На 10-ту добу у більшості хворих ІР зберігалася і склала відповідно в 1-й групі – 73,7 % (n = 28), у 2-й – 12 % (n = 5) (p<0,05), що дозволяє виключити стрес як єдину причину виникнення гіперглікемії у хворих на STEMI з МС.

Аналіз ускладнень ІМ у пацієнтів з різним ступенем компенсації вуглеводного обміну представлений у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 – Частота розвитку ранніх ускладнень ІМ у пацієнтів з та без інсулінорезистентності на момент поступлення в стаціонар

Ускладнення	Хворі на STEMI без інсулінорезистентності (n = 42)	Хворі на STEMI з інсулінорезистентністю (n= 38)	p
Порушення ритму і провідності	17 (40,5 %)	32 (84,8 %)	< 0,05
Рецидив ІМ	2 (4,8 %)	8 (21,1 %)	< 0,05
Рання постінфарктна стенокардія	2 (4,8 %)	8 (21,1 %)	< 0,05
Аневризма ЛШ	2 (4,8 %)	5 (13,2 %)	< 0,05
ГСН Killip I	8 (19,0 %)	6 (15,8 %)	> 0,05
ГСН Killip II	4 (9,5 %)	19 (50,0 %)	< 0,05
ГСН Killip III	1 (2,4 %)	6 (15,8 %)	< 0,05

При високих значеннях глікемії у пацієнтів 1-ї групи перебіг ІМ суттєво частіше ускладнювався порушеннями ритму та провідності (p<0,05), ранньою

посляінфарктною стенокардією ($p < 0,05$) та гострою серцевою недостатністю Killip II-III ($p < 0,05$).

В цілому можна заключити, що декомпенсація вуглеводного обміну приводить до порушення метаболічних та енергетичних процесів в міокарді та сприяє розвитку таких життєво загрозованих ускладнень ІМ, як порушення ритму і провідності, рецидиву ІМ, ранньої постінфарктної стенокардії, аневризми ЛШ та гострої серцевої недостатності.

Виявлену залежність дослідники пояснюють тим, що збільшення рівня глюкози крові та резистентність до інсуліну кардіоміоцитів на фоні ішемії (гіпоксії) міокарду супроводжується переходом на анаеробний гліколіз, накопиченням молочної кислоти та підвищенням концентрації вільних жирних кислот, що, у свою чергу, поглиблює ішемію, призводить до електролітно-енергетичних порушень та зниження скоротливої функції шлуночків. Гіперглікемія також посилює запальну реакцію ендотелію шляхом активізації експресії молекул міжклітинної взаємодії, що збільшує адгезію та агрегацію тромбоцитів, викликаючи подальше пошкодження ендотелію та мікросудинну дисфункцію. Крім того, підвищений рівень глюкози в крові знижує ішемічне прекодиціонування клітин міокарда, що робить їх ще більш вразливими до ішемії. Отримані результати свідчать про важливу роль вуглеводного обміну в процесах енергетичного забезпечення функціонального стану міокарда, а його порушення у хворих на ІМ в поєднанні з МС та ІР може виступати тригером для розвитку таких життєво загрозованих ускладнень як порушення ритму і провідності, гострої серцевої недостатності та прогресування коронарної хвороби.

Встановлені патогенетичні особливості перебігу досліджуваної коморбідної патології при розвитку ІР та гіперглікемії є прогнозованими причинами розвитку життєво загрозованих ускладнень ІМ і обґрунтовують більш ретельний клініко-лабораторний контроль та індивідуальний підхід в проведенні лікувальних заходів у даної категорії хворих.

3.3 Динаміка гемодинамічних показників у процесі лікування із застосуванням стандартної терапії у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом

У вихідному стані у хворих на STEMI в поєднанні з МС та без такої коморбідності діагностували систолічну та діастолічну дисфункцію ЛШ, що засвідчує збільшення показників кінцево – систолічного об'єму лівого шлуночка (КСОлш), кінцево – діастолічного об'єму лівого шлуночка (КДОлш), максимальної швидкості наповнення лівого шлуночка у період систоли передсердь (А), часу ізвольюмічної релаксації (IVRT), часу сповільнення швидкості раннього наповнення лівого шлуночка (DT) та зниження фракції викиду (ФВ), ударного об'єму (УО), максимальної швидкістю раннього наповнення лівого шлуночка (Е), співвідношення Е/А (табл. 3.8).

Під впливом проведеної стандартної протокольної терапії до 10 доби у хворих на STEMI на тлі МС суттєво зростали показники КДОлш, IVRT, DT, А та відповідно знижувалися такі показники, як Е, Е/А, ФВ. В цілому, на 10 добу ІМ у хворих з МС на фоні медикаментозного лікування за стандартною програмою мало місце ремоделювання серця із збільшення об'ємів його камер та зниженням скоротливої здатності.

Одночасно у хворих розвивалася діастолічна дисфункція переважно за релаксаційним типом. Після завершення курсу стандартного лікування у хворих даної групи спостерігалось продовження постінфарктного ремоделювання ЛШ, що проявлялось достовірним збільшенням КДРлш, IVRT, DT та зменшенням Е, Е/А. ФВ дещо зростала до 28 дня проведеної терапії порівняно з показником на 10 добу стандартного лікування. Проте цей показник після завершення лікування був достовірно нижчий, ніж у контролі. Тобто, отримані дані динамічного ехокардіографічного спостереження свідчать про недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії у цієї групи хворих.

Таблиця 3.8 – Динаміка гемодинамічних показників під впливом стандартної терапії у хворих на STEMI з та без МС ($M \pm m$)

Показник		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
ТЗСлш, см	1	1,13 ± 0,12	1,12 ± 0,18	1,12 ± 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,08 ± 0,21	1,07 ± 0,23	1,07 ± 0,11	>0,05	>0,05	>0,05
ТМШП, см	1	1,12 ± 0,18	1,11 ± 0,19	1,10 ± 0,16	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,11 ± 0,24	1,10 ± 0,21	1,10 ± 0,08	>0,05	>0,05	>0,05
КДРлш, см	1	5,52 ± 0,16	5,59 ± 0,14	5,63 ± 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
	2	5,51 ± 0,10	5,58 ± 0,16	5,60 ± 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
КДОлш, мл	1	149,5 ± 1,5	155,3 ± 1,1	153,2 ± 1,5	<0,05	>0,05	>0,05
	2	135,2 ± 1,1	137,3 ± 1,4	<u>140,1 ± 1,1</u>	>0,05	>0,05	>0,05
КСОлш, мл	1	86,1 ± 3,1	88,5 ± 3,4	90,3 ± 3,6	>0,05	>0,05	>0,05
	2	78,3 ± 2,1	81,2 ± 2,2	84,2 ± 2,1	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT,мс	1	83,4 ± 1,4	87,4 ± 1,2	89,2 ± 1,8	>0,05	>0,05	<0,05
	2	74,2 ± 1,6	71,3 ± 1,1	<u>67,8 ± 1,8</u>	>0,05	>0,05	>0,05
DT,мс	1	226,2 ± 4,8	232,4 ± 4,6	244,2 ± 4,2	>0,05	>0,05	<0,05
	2	180,2 ± 4,1	182,1 ± 4,2	<u>186,4 ± 4,3</u>	>0,05	>0,05	>0,05
Е, см/с	1	62,4 ± 1,4	54,1 ± 1,1	46,2 ± 1,2	<0,05	<0,05	<0,05
	2	63,1 ± 1,6	51,3 ± 1,6	46,8 ± 1,1	>0,05	>0,05	<0,05
А, см/с	1	45,1 ± 1,6	48,4 ± 1,1	43,6 ± 1,2	>0,05	>0,05	>0,05
	2	34,3 ± 1,2	39,1 ± 1,2	<u>36,4 ± 1,2</u>	>0,05	>0,05	>0,05
Е/А	1	1,38 ± 0,06	1,12 ± 0,02	1,06 ± 0,04	<0,05	<0,05	<0,05
	2	1,84 ± 0,03	1,31 ± 0,04	1,28 ± 0,08	<0,05	>0,05	<0,05
ПЛП, см ²	1	32,8 ± 1,4	33,4 ± 1,2	33,8 ± 1,6	>0,05	>0,05	>0,05
	2	31,7 ± 1,3	32,4 ± 1,5	33,1 ± 1,1	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, %	1	44,8 ± 0,2	45,4 ± 0,4	45,9 ± 0,2	>0,05	>0,05	>0,05
	2	46,2 ± 0,6	48,5 ± 0,6	<u>49,6 ± 0,6</u>	>0,05	>0,05	>0,05
УО, мл	1	48,3 ± 2,7	54,1 ± 2,2	50,4 ± 2,3	<0,05	>0,05	>0,05
	2	54,1 ± 2,2	58,7 ± 2,1	59,8 ± 2,7	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка 1. 1,2 – відповідно показники у хворих на STEMI з МС (n=38) та без МС (n=42).
Примітка 2. p₁, p₂, p₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на STEMI у 1-й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.
Примітка 3. підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.

У хворих на STEMI без МС на 10 добу стандартної терапії достовірно збільшувались КДОлш, DT і зменшувався коефіцієнт Е/А, а зміни решти

показників гемодинаміки були несуттєвими порівняно з вихідними даними. Одночасно відмічалась тенденція до збільшення КДРлш, КСОлш, ФВ, УО та зменшення ПЛП, що свідчить про ремоделювання серця внаслідок STEMI зі незначним зниженням скоротливої функції. Одночасно відмітимо розвиток діастолічної дисфункції за релаксаційним типом. Так, на 28 добу застосованої терапії достовірно зростав показник IVRT та зменшувалися E, E/A. ФВ зростала несуттєво порівняно з вихідним значенням ($p > 0,05$).

Отримані результати різнонаправлених змін параметрів центральної гемодинаміки під впливом стандартного лікування у хворих на STEMI з МС та без такого порушення стали обґрунтуванням для більш детального їх аналізу залежно від віку та статі хворих, локалізації та величини зони некрозу міокарда, наявності у них супутньої АГ та клінічних ознак ГЛШН.

При цьому було встановлено, що в процесі застосування стандартної програми медикаментозного лікування найбільш наближені до норми показники ФВ, УО, E/A, КДОлш, КСОлш, КДРлш було досягнуто у хворих на STEMI молодого віку (до 45 років) та у пацієнтів без МС. У них переважно мала місце діастолічна дисфункція за релаксаційним типом (зниження E/A, зростання IVRT і DT). Одночасно зауважимо, що у хворих дослідної групи, у яких діагностували МС, зміни залишались вірогідно більш виражені.

Залежно від статевої ознаки не відмічено суттєвих відмінностей між показниками гемодинаміки у жодній віковій категорії. У хворих на STEMI старшої вікової категорії спостерігали суттєве зниження ФВ, УО, IVRT, DT, та збільшення КДОлш, КСОлш, КДРлш, E/A, E, A і ПЛП, що свідчить про більш виражені процеси ремоделювання ЛШ. У цих хворих переважала діастолічна дисфункція за рестриктивним типом (зниження IVRT, DT з одночасним збільшенням E/A, E, A), яка, ймовірно, пов'язана зі склеротичною ригідністю серцевого м'яза та систолічною дисфункцією ЛШ. Крім того, у хворих на STEMI з МС порівняно з відповідними показниками у хворих без МС зареєстровано суттєво нижчі параметри ФВ та ударного об'єму серця. У хворих середнього віку достовірної різниці з показниками у групах хворих молодого та старшого віку не відмічено.

При аналізі залежності змін параметрів гемодинаміки від величини зони пошкодження (некрозу) та ступеня гострої серцевої недостатності встановлено, що ГСН III ст. ускладнювала перебіг STEMI в поєднанні з МС та виникала на фоні виражених змін показників гемодинаміки, а саме, зниження ФВ, УО, IVRT, DT та наростання ПЛП, КДОлш, КСОлш, КДРлш, Е/А, які достовірно відрізнялися від відповідних значень у хворих на STEMI, ускладнений ГСН I-II ст. ($p < 0,05$). У пацієнтів з II ст. ГСН достовірно більш виражені зміни спостерігали у хворих на ІМ в поєднанні з МС. У цих осіб показники ФВ, УО були суттєво нижчими, а ПЛП більшою від аналогічних показників у хворих на ІМ без наявності МС.

У пацієнтів обох груп, в анамнезі у яких реєстрували АГ, після завершення курсу стандартної терапії відмічено достовірне збільшення ФВ (як у хворих з МС, так і без нього), проте до норми цей показник наближався лише у групі хворих без МС. Достовірно зростання УО, Е/А та зниження КДОлш, КДРлш, ПЛП, IVRT, DT відмічено також лише у групі хворих без МС.

3.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом стандартної терапії

Одним із найбільш вивчених і найбільш активних вазоконстрикторів в організмі людини є ендотелін-1, важливо також, що його визначення доступне в широкій клінічній практиці. Антагоністом цього медіатора у фізіологічних умовах є оксид азоту, який на відміну від ендотеліну-1 є вазодилітатором. Сама молекула NO є дуже нестабільною хімічною сполукою і швидко розпадається і перетворюється в нітрити та нітрати, тому в клінічній практиці для оцінки функціонального стану ендотелію судин частіше всього в крові хворих визначають рівень саме цих метаболітів оксиду азоту та ендотеліну-1.

Показники функціонального стану ендотелію як у вихідному стані так і в динаміці під впливом стандартної терапії у хворих на STEMI в поєднанні з МС та без нього представлені на рисунку 3.8 та в таблиці 3.9.

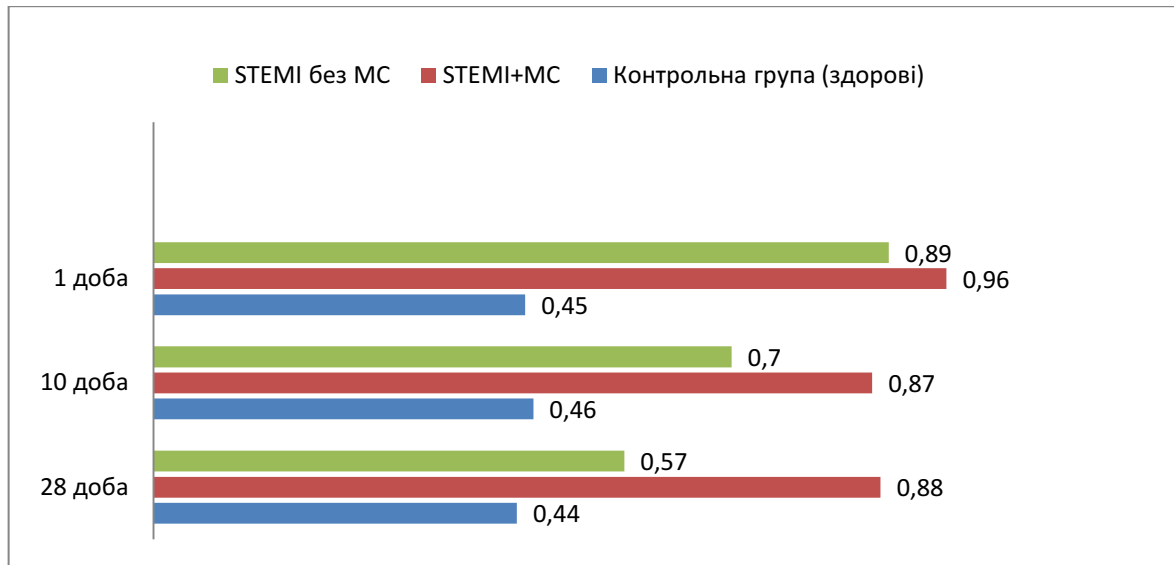


Рисунок 3.8 – Динаміка концентрації ендотеліну-1 під впливом стандартної терапії у хворих на STEMI залежно від наявності МС

Таблиця 3.9 – Вплив стандартної програми терапії на зміни показників ендотеліальної функції у хворих на STEMI залежно від наявності МС (М ± m)

Показники		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
NO ₂ , мкмоль/л	1	11,38 ± 0,28	11,61 ± 0,32	12,06 ± 0,41	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>4,91 ± 0,26</u>	<u>5,15 ± 0,31</u>	<u>5,74 ± 0,35</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	3	<u>5,74 ± 0,38</u>	<u>6,92 ± 0,38</u>	<u>8,94 ± 0,44</u>	>0,05	>0,05	<0,05
NO ₃ , мкмоль/л	1	24,86 ± 0,42	25,12 ± 0,54	25,32 ± 0,48	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>12,76 ± 0,34</u>	<u>16,74 ± 0,43</u>	<u>18,92 ± 0,48</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	3	<u>15,31 ± 0,28</u>	<u>19,54 ± 0,25</u>	<u>22,36 ± 0,42</u>	<0,05	>0,05	<0,05
NOε, мкмоль/л	1	36,24 ± 0,26	36,73 ± 0,32	37,38 ± 0,41	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>17,67 ± 0,28</u>	<u>21,89 ± 0,24</u>	<u>24,66 ± 0,32</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>21,05 ± 0,33</u>	<u>26,46 ± 0,41</u>	<u>31,30 ± 0,48</u>	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2, 3 – відповідно показники в групі контролю (здорові) та хворих на STEMI з МС (n=38) та без нього (n=42).

Примітка 2. p₁, p₂, p₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1-й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.

Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи контролю.

Так, при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на STEMI в поєднанні з МС був в 2,1 рази вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентного ЧКВ та

в наступному стаціонарному етапі в процесі застосування загальноприйнятої в Україні медикаментозної програми лікування. У пацієнтів цієї групи і після одномісячного лікування активність ендотеліну-1 в плазмі крові була майже в 2 рази вище, ніж в осіб контрольної групи. На відміну від цього у пацієнтів на STEMI без супутнього МС у вихідному стані концентрація ендотеліну-1 також була високою і перевищувала норму в 1,9 рази, але в процесі лікування з використанням загальноприйнятих медикаментозних програм активність ET-1 знижувалась на 24 %, а до 28 доби лікування – ще на 19 % і суттєво не відрізнялася від показника у осіб контрольної групи.

Крім того, аналіз представлених результатів показав, що одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на STEMI в поєднанні з МС наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Так, концентрація нітратів у вихідному стані у хворих даної дослідної групи знижувалась в 2,0 разів, нітритів – в 2,35 рази, а загальний їх вміст в плазмі крові падав на 48,0 %. Відмітимо також, що застосування стандартних програм лікування пацієнтів цієї групи суттєво не впливали на концентрацію нітритів в плазмі крові, в той же час рівень нітратів до 10 та 28 доби лікування достовірно зростав, але в жодному випадку не досягав норми. У хворих на STEMI без МС у вихідному стані відмічено також виражене зниження концентрації нітратів та нітритів (відповідно в 1,6 та 2,0 разів) в плазмі крові, але суттєве ($p < 0,05$) зростання їх вмісту в крові в процесі проведення курсу загальноприйнятої медикаментозної терапії. Разом з тим зауважимо, що така програма лікування не забезпечувала повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів з STEMI, загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 17 % нижчою референтного показника ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження стану ендотеліальної функції судин у обстежених груп хворих дозволяють заключити, що у хворих на ІМ розвиваються виражені порушення мікроциркуляції, які зумовлені достовірним зростанням активності ендотеліну-1 і зниженням рівня продукції оксиду азоту.

При цьому у хворих на STEMI в поєднанні з MC порушення ендотеліальної дисфункції достовірно більш виражені, ніж в пацієнтів на STEMI без MC. Застосування загальноприйнятої медикаментозної програми у хворих на STEMI у відновний період після проведеного ЧКВ приводило до суттєвого відновлення ендотеліальної функції судин у хворих на STEMI без коморбідного MC, але були малоефективними у хворих на STEMI в поєднанні з MC, що обґрунтовує доцільність пошуку більш ефективних програм медикаментозного лікування.

3.5 Динаміка показників ліпідного обміну, редокс-системи та активності системної запальної реакції у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом стандартного лікування

Порушення ліпідного обміну відіграють неабияку роль у прогресуванні ІХС, а пероксидному стресу та активації низькоінтенсивного запального процесу відводять роль триггеру в активації коронарної хвороби та розвитку гострого коронарного синдрому. Порушення окисно-відновної рівноваги негативно впливає на перебіг гострого інфаркту міокарда, зокрема, на частоту та важкість розвитку ускладнень, вираженість систолічної та діастолічної дисфункції, ступінь серцевої недостатності. Тому у нашому дослідженні ми визначали зміну параметрів ПОЛІ (МДА) та АОСЗ (церулоплазмін, SH-групи, каталаза, супероксиддисмутаза) у хворих на STEMI залежно від наявності MC та їх динаміку під впливом загальноприйнятого лікування (рис. 3.9, табл. 3.10).

У вихідному стані (до початку лікування) нами виявлено помірні порушення показників ліпідограми у хворих на STEMI обох досліджуваних груп. При цьому зауважимо, що у пацієнтів з MC рівень загального холестерину та концентрація ТГ були суттєво вищими, ніж у хворих на STEMI без MC. Одночасно мала місце достовірно більша активність окисних процесів у хворих на STEMI з MC (МДА = $(7,26 \pm 0,24)$ мг/мл), яка на нашу думку була зумовлена відповіддю на стрес та ішемію міокарда. В процесі стандартного лікування спостерігалось достовірне зниження концентрації МДА у хворих як основної,

так і групи порівняння до 28 доби спостереження. Проте даний показник у хворих з МС був суттєво вищим ніж у групі порівняння.

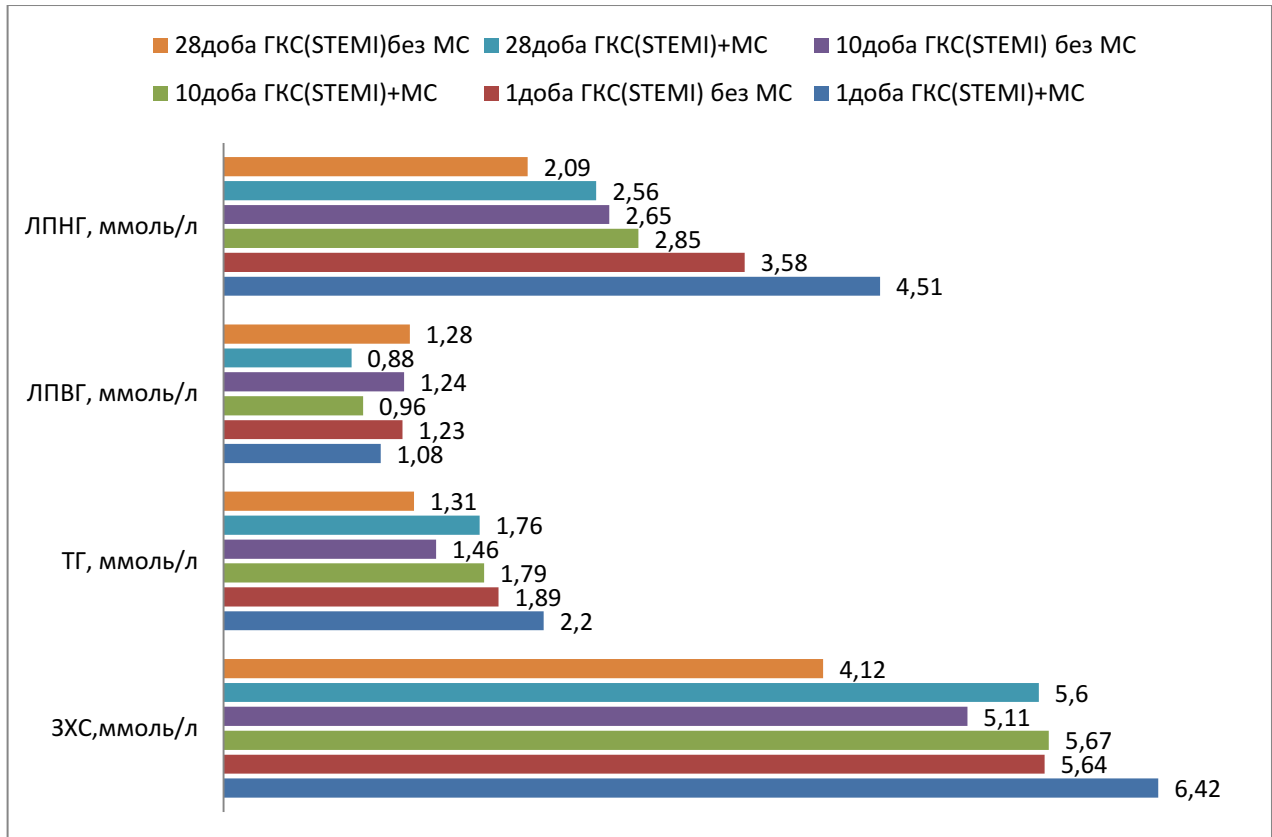


Рисунок 3.9 – Вплив стандартної терапії на показники ліпідного обміну у хворих на STEMI залежно від наявності МС ($M \pm m$)

Таким чином, перебіг ІМ відбувався на фоні високої активності ПОЛ, а рівень МДА продовжував перевищувати норму і після завершення курсу стандартного лікування у хворих обох досліджуваних груп. Крім цього, у вихідному стані – в першу добу ІМ відмічали значне пригнічення активності системи АОЗ (про що свідчило суттєве зниження вмісту та активності каталази, церулоплазміну, супероксиддисмутази та SH-груп) у всіх досліджуваних пацієнтів. Однак зауважимо, що достовірно більш виражені зміни відмічено у хворих на STEMI в поєднанні з МС.

Як видно з даних, представлених у таблиці 3.10, до 28 дня лікування параметри ліпідогамі нормалізувались лише у пацієнтів на STEMI без МС. Водночас, під впливом стандартного лікування спостерігалось достовірне

зростання активності церулоплазміну, каталази і СОД у хворих як основної, так і групи порівняння, проте ці показники і в кінці лікування не досягали норми. Більш значне пригнічення активності САОЗ продовжували спостерігати у хворих з МС. Більше того, рівень SH-груп у хворих даної групи в процесі стандартного лікування суттєво не збільшувався, що свідчило про пригнічення функціонального стану глутатіонової захисної системи.

Таблиця 3.10 – Вплив стандартної терапії на редокс-систему у хворих на STEMI залежно від наявності МС ($M \pm m$)

Показники		1 доба	10 доба	28 доба	p ₁	p ₂	p ₃
Малоновий диальдегід, мкмоль/л	1	<u>7,26 ± 0,24</u>	<u>6,13 ± 0,28</u>	<u>5,76 ± 0,13</u>	>0,05	>0,05	<0,05
	2	5,37 ± 0,11	5,08 ± 0,18	4,65 ± 0,14	>0,05	>0,05	<0,05
Церулоплазмін, мг/л	1	<u>181,2 ± 1,2</u>	<u>192,4 ± 1,4</u>	<u>198,4 ± 2,1</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	202,1 ± 1,4	221,3 ± 1,5	248,6 ± 2,1	>0,05	>0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль/100 мл	1	<u>15,82 ± 0,14</u>	<u>16,32 ± 0,11</u>	<u>15,31 ± 0,13</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	22,14 ± 0,18	29,47 ± 0,19	38,58 ± 0,16	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, мккат/л	1	13,27 ± 0,11	<u>12,52 ± 0,16</u>	<u>12,25 ± 0,18</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	14,48 ± 0,16	16,10 ± 0,11	16,88 ± 0,14	<0,05	>0,05	<0,05
Супероксид дисмутаза, ум.од.	1	<u>29,62 ± 0,31</u>	<u>24,52 ± 0,28</u>	<u>25,26 ± 0,12</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	32,11 ± 0,25	44,22 ± 0,18	49,28 ± 0,14	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1,2 – відповідно показники у хворих на ГКС (STEMI) з МС (n=38) та без (n=42).							
Примітка 2. p ₁ , p ₂ , p ₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи порівняння.							

Порушення ліпідного обміну у досліджуваних хворих залежало від їх віку та статі. Найбільш високий рівень холестерину, ТГ та ЛПНЩ спостерігався у хворих молодого та середнього віку, при чому у середній віковій категорії достовірно вищі рівні вказаних показників відмічались у чоловіків. У жінок молодого віку спостерігали достовірно вищі показники ЛПВЩ порівняно з жінками середньої та старшої вікової категорії.

Ступінь активації ПОЛ теж залежав від віку хворих, проте не відмічено залежності змін показників ПОЛ та ферментної системи АОЗ від статевої ознаки. У осіб молодого віку у вихідному стані відмічено достовірно більший вміст МДА порівняно з особами середнього та похилого віку ($p < 0,05$). У хворих старшої вікової категорії МДА підвищувався незначно, при чому більш значне його зростання відмічено у хворих з МС.

Зауважимо також, що застосування стандартної терапії у осіб молодого та середнього віку сприяло більш суттєвому зниженню активності ПОЛ, особливо у хворих без МС. Слід також відмітити, що у хворих всіх вікових груп STEMI протікав на фоні пригнічення активності ферментних систем АОЗ. При цьому активність систем АОЗ найбільш наближалась до норми у хворих молодого віку, про що свідчать достовірно вищі рівні активності каталази, СОД, ЦП та SH-груп порівняно з особами середнього та похилого віку. Зауважимо також, що у досліджуваних всіх вікових категорій найбільш значне пригнічення активності систем АОЗ спостерігалось у хворих на ІМ з МС.

При аналізі ліпидограми у хворих на STEMI залежно від локалізації та величини зони пошкодження (некрозу), а також від ступеня серцевої недостатності, не виявили суттєвих відмінностей. Лише у пацієнтів з II та III ступенем ГСН на фоні STEMI спостерігали достовірне зниження загального холестерину та ЛПВЩ і суттєве зростання ЛПНЩ та ТГ. Одночасно, найвищі показники ПОЛ спостерігали у хворих на STEMI з МС, ускладнений ГСН III ступеня. У цих пацієнтів також відмічали найбільш значне пригнічення активності систем АОЗ. У всіх досліджуваних з МС, незалежно від ступеня ГСН спостерігали достовірно більшу активність окисних процесів на фоні значного пригнічення активності ферментних систем АОЗ ніж у хворих групи порівняння. Найменша вираженість ПОЛ та найбільш наближені до норми показники систем АОЗ відмічали у хворих на STEMI без МС та ІМ, що протікав на фоні ГСН I ст. Суттєво більшими були показники МДА та нижчими рівні каталази, СОД, ЦП, SH-груп у хворих на ІМ, ускладнений ГСН II ст., порівняно

з відповідними показниками у хворих з неускладненим ІМ незалежно від наявності МС.

Виявлене суттєве підвищення активності перекисного окислення ліпідів та зниження захисної здатності ферментних систем антиоксидантного захисту спонукали нас до дослідження активності системної запальної реакції у хворих на STEMI з супутнім МС та динаміку цих показників під впливом стандартного лікування. При цьому було встановлено, що у вихідному стані показники системного запалення, зокрема рівні ФНП- α , СРБ, ФГ, лейкоцитів були суттєво вищими у хворих на STEMI з МС (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Вплив стандартного лікування на динаміку показників системної запальної реакції у хворих на STEMI залежно від наявності МС (М \pm m)

Показник		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
Фібриноген, г/л	1	5,68 \pm 0,27	6,54 \pm 0,28	<u>6,36 \pm 0,22</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	4,56 \pm 0,16	5,09 \pm 0,21	4,18 \pm 0,14	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	1	<u>11,45 \pm 0,21</u>	10,24 \pm 0,11	8,30 \pm 0,18	>0,05	<0,05	<0,05
	2	9,82 \pm 0,16	9,09 \pm 0,12	8,02 \pm 0,18	>0,05	>0,05	>0,05
ШОЕ, мм/год	1	12,21 \pm 0,12	<u>20,10 \pm 1,10</u>	<u>22,1 \pm 1,18</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	13,24 \pm 0,41	17,16 \pm 1,37	11,52 \pm 1,12	<0,05	<0,05	>0,05
СРБ, мг/л	1	<u>6,43 \pm 0,12</u>	<u>5,31 \pm 0,19</u>	2,69 \pm 0,11	>0,05	<0,05	<0,05
	2	2,32 \pm 0,14	1,53 \pm 0,16	1,26 \pm 0,16	<0,05	>0,05	<0,05
α -ФНП, пкг/мл	1	<u>87,14 \pm 1,28</u>	<u>74,21 \pm 1,37</u>	66,48 \pm 1,26	<0,05	<0,05	<0,05
	2	76,62 \pm 1,18	68,12 \pm 1,16	65,31 \pm 1,24	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1,2 – відповідно показники хворих на STEMI з МС (n=38) та без (n=42). Примітка 2. p ₁ , p ₂ , p ₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день. Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи порівняння.							

У процесі стандартної терапії відмічено достовірне зростання ШОЕ, рівнів ФГ та несуттєве зменшення концентрації СРБ, ФНП- α та лейкоцитів. По закінченні стандартного лікування показники СЗП нормалізувались лише у хворих на STEMI без МС.

Відмічено, що рівень α -ФНП був суттєво вищим у хворих на STEMI в поєднанні з МС у всіх вікових групах. У хворих без МС не відмічено залежності вираженості некорозо-резорбтивного синдрому від віку і статі. Досліджувані показники СЗР (α -ФНП, СРБ, ШОЕ, рівень лейкоцитів) суттєво залежали від віку пацієнтів. Так, рівень фібриногену був достовірно вищим у хворих старшої вікової категорії, що свідчить про переважання у цієї когорти процесів гіперкоагуляції. У осіб середнього та молодого віку залежності від статеві ознаки не виявлено, тоді як у чоловіків з STEMI та МС похилого віку спостерігали достовірно вищі рівні лейкоцитів і ШОЕ.

Водночас, вираженість системної запальної реакції залежала від величини зони пошкодження і некрозу. У хворих з МС показники рівня ФГ, лейкоцитів, ШОЕ, СРБ, α -ФНП були суттєво вищими ніж відповідні показники у групі порівняння. В той же час для III ст. ГСН були притаманні більш високі значення СЗР порівняно з відповідними показниками у групі хворих на ІМ, ускладнений ГСН I-II ст. Найменша активність СЗР відмічалась у хворих на ІМ без МС, що супроводжувався помірними ознаками СН.

Резюме. У пацієнтів зі STEMI на тлі МС достовірно більша частка осіб має атипові клінічні прояви у дебюті хвороби (менш виражений больовий синдром і/або відчуття задишки як еквівалент ангінозного болю). Окрім того, МС є важливими чинником погіршення якості життя пацієнтів з ГІМ, навіть після ефективно проведеної реперфузійної терапії (ЧКВ). Встановлено, що такі пацієнти мають достовірно значніші прояви тривоги/депресії та обмеження в догляді за собою. Вищенаведені особливості клінічного перебігу даної коморбідної патології можуть затруднювати своєчасну діагностику та вибір адекватної тактики лікування.

Декомпенсація вуглеводного обміну приводить до порушення метаболічних та енергетичних процесів в міокарді та сприяє розвитку таких життєво загрозливих ускладнень ІМ, як порушення ритму і провідності, рецидиву ІМ, ранньої постінфарктної стенокардії, аневризми ЛШ та гострої серцевої недостатності. Встановлені патогенетичні особливості перебігу

досліджуваної коморбідної патології при розвитку ІР та гіперглікемії є прогнозованими причинами розвитку життєвоzagрозливих ускладнень ІМ і обґрунтовують більш ретельний клініко-лабораторний контроль та індивідуальний підхід в проведенні лікувальних заходів у даної категорії хворих.

Згідно з результатами ЕхоКГ у хворих на STEMI в поєднанні з МС інфаркт міокарда частіше протікає з патологічним ремоделюванням серця, його функціональною недостатністю та розвитком ускладнень (ГСН, аритмії, післяінфарктна стенокардія). Окрім цього, у таких хворих діагностуються більш виражені порушення у редокс-системі та більш виражена активація системної запальної реакції. Вказані клінічні, гемодинамічні та лабораторно-біохімічні зміни в організмі коморбідного хворого на STEMI на тлі МС супроводжуються вираженою дисфункцією ендотелію судин.

Застосування стандартних програм медикаментозної терапії виявилось ефективним лише у хворих з неускладненим перебігом STEMI та без МС. У пацієнтів на STEMI, що розвинувся на тлі коморбідного МС таке лікування зумовлювало лише покращання клінічного стану та регрес окремих лабораторно-інструментальних показників, проте у більшості хворих ці порушення залишались не коригованими і супроводжувалися достовірно вищою частотою життєво загрозливих ускладнень ІМ.

Встановлена клінічна ситуація обґрунтовує доцільність розробки та апробації нових медикаментозних програм у хворих на STEMI в поєднанні з коморбідним метаболічним синдромом.

Результати досліджень, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [251, 252, 253, 308–312].

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ L-АРГІНІНУ ТА L-КАРНІТИНУ ХВОРИХ НА STEMI В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

4.1 Динаміка клінічного перебігу та показників якості життя хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням аргінін-карнітинової суміші

Основним напрямком нашого дослідження було визначення ефективності комплексного лікування STEMI у хворих з супутнім МС шляхом додавання до стандартизованої підтримуючої медикаментозної терапії після процедури ЧКВ, 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 10 днів внутрішньовенно. В дану дослідну групу увійшло 39 пацієнтів. За віком хворі розподілилися наступним чином: до 45 років – 6 (15,4 %) пацієнтів, 46-65 років – 22 (56,4 %) хворих та 11 (28,2 %) хворих віком старше 65 років. Середній вік хворих у обстежуваній групі становив $(59,3 \pm 2,8)$ років. ЧКВ у пацієнтів цієї групи проведено через $(6,43 \pm 1,32)$ години з моменту появи ангінозного синдрому. Аналізуючи фактори ризику в групі обстежених осіб було відмічено, що абдомінальне ожиріння та ІР виявлено у всіх 39 (100 %) обстежених, дисліпідемія зустрічалася у 36 хворих (92,3%), артеріальна гіпертензія – у 36 (92,3 %), цукровий діабет 2 типу – у 6 (15,4 %).

Розподіл хворих даної групи залежно від локалізації зони пошкодження (некрозу) був наступним: ІМ передньої локалізації діагностовано у 18 хворих (46,2 %), задньо-діафрагмальний ІМ – у 13 хворих (33,3 %), ІМ бокової стінки – у 8 пацієнтів (20,5 %).

Групу порівняння (II група) склали 38 хворих на STEMI в поєднанні з МС, яким після коронарної ревазуляризації (ангіопластика інфаркт-залежної вінцевої артерії з її стентуванням) проводили протокольну медикаментозну

терапію за стандартною програмою (більш детальний опис цієї групи та методів лікування представлено в розділах 2 і 3).

Антропометричні ознаки МС даної дослідної групи представлені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Антропометричні показники у хворих на ГКС (STEMI) з МС, які отримували комбіноване лікування з включенням аргінін-карнітинового комплексу

Показник	Дослідна група (n = 39)	Контрольна група (n = 38)	p*
ІМТ	32,1 (29,2–34,6)	31,4 (28,3–34,2)	>0,05
ОТ,см	105,0 (102,0–109,0)	106,0 (101,0–109,0)	>0,05
ОС,см	101,0 (99,0–104,0)	100,0 (98,0–104,0)	>0,05
ОТ/ОС	1, 04 (0,7–1,2)	1,06 (0,7–1,2)	>0,05
Примітка. * – різниця достовірності між групами визначена за критерієм χ^2 – Пірсона.			

Як видно з даних таблиці 4.1, у обстежених пацієнтів обох груп виявлено абдомінальне ожиріння, що є ключовим критерієм МС. Суттєвої різниці антропометричних показників між порівнюваними групами не виявлено ($p > 0,05$).

У вихідному стані артеріальна гіпертензія виявлена у 36 (92,3 %) хворих на ІМ з МС даної групи. Давність артеріальної гіпертензії становила більше 5 років. Лікування отримували 33 (84,6 %) хворих, але регулярно приймали антигіпертензивні препарати лише 25 (64,1 %) хворих. Найчастіше пацієнти користувалися інгібіторами АПФ – 10 (30,3 %) та бета-адреноблокаторами – 9 (27,3 %). Комбіноване лікування отримували 9 (27,3 %) хворих, препаратами інших груп (антагоністи кальцію, сартани, діуретики) користувалися 5 (15,1 %) хворих.

Прослідковуючи динаміку АТ у хворих на STEMI основної та порівнюваної груп з АГ в анамнезі не виявлено істотних відмінностей у величині САТ і ДАТ в 1-у добу лікування. Проте вже на 5 добу достовірно вищими були

показники САТ і ДАТ у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$). На 28-у добу лікування із застосуванням запропонованої комплексної програми медикаментозного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину цільових значень як САТ, так і ДАТ вдалося досягти у пацієнтів на STEMI з МС дослідної групи, тоді як в окремих хворих на STEMI з МС групи порівняння рівні САТ і ДАТ були дещо вищими за норму. Динаміку змін систолічного та діастолічного АТ під впливом різних програм лікування представлено на рисунку 4.1.

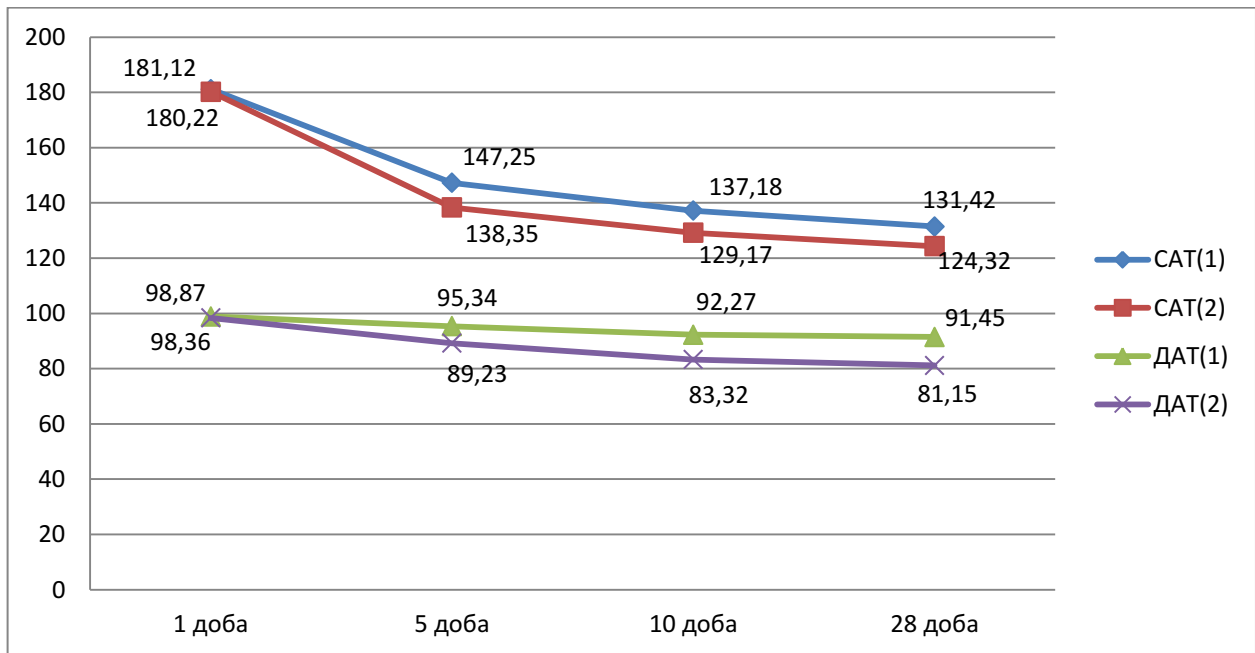


Рисунок 4.1 – Динаміка артеріального тиску у хворих на STEMI з МС під впливом стандартної терапії та курсу комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

Примітка. 1 – АТ у хворих на STEMI з МС під впливом стандартного лікування; 2 – АТ у хворих на STEMI з МС з включенням L-аргініну та L-карнітину.

Слід зазначити, що за результатами коронароангіографії наявність МС асоціювалась з більш вираженим атеросклеротичним ураженням коронарного русла. Так, у даній дослідній групі пацієнтів, як і в контрольній, частіше зустрічалось ураження трьох та більше коронарних артерій, що представлено у таблиці 4.2. При цьому не виявлено достовірної різниці між групами за цим критерієм, що свідчить про співставимість груп.

Таблиця 4.2 – Частота ураження вінцевих судин у хворих на STEMI з супутнім МС

Число уражених коронарних артерій	Пацієнти з STEMI на тлі МС				p
	Дослідна група (n=39)		Контрольна група (n=38)		
	число	%	число	%	
1	2	5,1	2	5,3	>0,05
2	11	28,2	9	23,7	>0,05
3 і більше	26	66,7	27	71,0	>0,05

Порушення ритму і провідності серця діагностували в 33 (84,6 %) обстежених хворих, найчастіше реєстрували шлуночкові або суправентрикулярні екстрасистоли – у 31 (79,5 %), пароксизми суправентрикулярної тахікардії – у 14 (35,9 %), шлуночкову тахікардію – у 2 (5,1 %), блокади різного ступеня та локалізації – у 17 (43,6 %) пацієнтів. Під впливом комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих дослідної групи відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження, але в пацієнтів цієї групи достовірно вищими залишались частота синусної тахікардії та суправентрикулярної екстрасистолії, що можна пояснити додатковим зниженням систолічного і діастолічного артеріального тиску внаслідок покращення мікроциркуляції під впливом L-аргініну. Разом з тим зауважимо, що по завершенні курсу запропонованого комплексного лікування (10 доба) частота порушень ритму і провідності у хворих цієї групи була достовірно нижчою порівняно з показниками групи порівняння, що представлено у таблиці 4.3.

У вихідному стані не відмічено суттєвої різниці у частоті виникнення ускладнень між досліджуваними групами (табл. 4.4). Відмітимо, що частота досліджуваних ускладнень ІМ суттєво залежала від локалізації зони некрозу і частіше виникали у хворих з передньою локалізацією ІМ, тоді як атріовентрикулярні блокади були характерні для задньо-діафрагмальних інфарктів міокарда внаслідок ураження ПВА.

Таблиця 4.3 – Частота порушень ритму та провідності у хворих на STEMI з МС під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

Тип порушень ритму та провідності		Дослідна група (n=39)	Група порівняння (n=38)	p
Синусна брадикардія	1	10 (25,6 %)	8 (21,1 %)	>0,05
	2	<u>3 (7,7 %)</u>	5 (13,2 %)	<0,05
Синусна тахікардія	1	22 (56,4 %)	24 (63,2 %)	>0,05
	2	<u>6 (15,4 %*)</u>	11 (28,9 %)	<0,05
Суправентрикулярна екстрасистоля	1	24 (61,5 %)	29 (76,3 %)	>0,05
	2	<u>7 (17,9 %*)</u>	<u>12 (31,6 %)</u>	<0,05
Шлуночкова екстрасистоля	1	30 (76,9 %)	33 (86,8 %)	>0,05
	2	<u>3 (7,7 % *)</u>	<u>13 (34,2 %)</u>	<0,05
Атріовентрикулярна блокада 1-2 ступеня	1	9 (23,1 %)	8 (21,1 %)	>0,05
	2	<u>2 (5,1 %)</u>	<u>3 (7,9 %)</u>	>0,05
Блокада ЛНПГ	1	5 (12,8 %)	6 (15,8 %)	>0,05
	2	<u>2 (5,1 %)</u>	<u>2 (5,3 %)</u>	>0,05
Блокада правої ніжки пучка Гіса	1	8 (20,5 %)	9 (23,7 %)	>0,05
	2	<u>3 (7,7 %)</u>	<u>4 (10,5 %)</u>	>0,05
Суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія, в т.ч. пароксизм ФП	1	14 (35,9 %)	11 (28,9 %)	>0,05
	2	<u>0,0 %*</u>	<u>3 (7,9 %)</u>	<0,05
Шлуночкова пароксизмальна тахікардія	1	4 (10,3 %)	6 (15,8 %)	>0,05
	2	<u>0,0 %</u>	<u>0,0 %</u>	-
Фібриляція шлуночків	1	2 (5,1 %)	3 (7,9 %)	>0,05
	2	<u>0,0 %</u>	<u>0,0 %</u>	-
Примітки 1. * – p <0,05; порівняно з групою контролю. 2).				
Примітка 2. 1, 2 – відповідно показники до та після лікування.				
Примітка 3. Підкреслені дані достовірно відрізняються від даних до лікування (p<0,05).				

З даних, представлених на рисунку 4.1, видно, що у вихідному стані не виявлено різниці у частоті виникнення ускладнень між порівнюваними групами, але під впливом додаткового призначення до стандартної терапії L-аргініну та L-карнітину у дослідній групі діагностували суттєво менше ускладнень.

Таблиця 4.4 – Динаміка частота виникнення ускладнень у хворих на STEMI з МС під впливом комплексного лікування з додатковим призначенням L-аргініну та L-карнітину

Ускладнення		Локалізація зони некрозу							
		Передня (n=34)		Задня (n=26)		Бокова (n=17)		Загалом (n=77)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Епістенокардитич- ний перикардит	1	6	15,4	4	10,3	4	10,3	14	35,9
	2	7	18,4	6	15,8	3	7,9	16	42,1
Аневризма лівого шлуночка	1	2	5,1	1	2,6	2	5,1	5	12,8
	2	3	7,9	1	2,6	2	5,3	5	15,8
Рання післяінфаркт- на стенокардія	1	3	7,7	4	10,3	2	5,1	9	23,1
	2	4	10,5	2	5,3	2	5,3	8	21,1
Гостра серцева недостатність	1	10	25,6	11	28,2	9	23,1	30	76,9
	2	12	31,6	10	26,3	7	18,4	29	76,3

Примітка. 1, 2 – відповідно показники у хворих на ІМ з МС з додатковим призначенням L-аргініну та L-карнітину (n=39) та групи порівняння (n=38).

Вже через 10 днів додаткового прийому аргінін-карнітинової суміші у даній групі частота порушень ритму зменшилась у 2,7 рази, тоді як у групі з протокольним стандартним лікуванням лише у 1,5 рази ($p < 0,05$). По завершенні 28 денного курсу стандартної терапії у 13,2 % хворих основної групи мали місце прояви СН, тоді як у групі з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші у 5,1 % досліджуваних ($p < 0,05$). На 28 добу у 13,2 % хворих при стандартному лікуванні діагностовано ЕП, тоді як у групі з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші лише у 2,6 % ($p < 0,05$). Рання післяінфарктна стенокардія не зустрічалася в жодного пацієнта у групі з додатковим призначенням L-аргініну та L-карнітину, тоді як в групі порівня у 8 %. При порівнянні частоти розвитку інших ускладнень на 28 добу лікування суттєвої різниці між порівнюваними групами не виявлено.

Отже, включення в протокольну стандартну терапію курсу внутрішньовенних вливань аргінін-карнітинової суміші суттєво впливало на клінічний перебіг STEMI на тлі МС. У пацієнтів дослідної групи досягнуто

нормалізації АТ та достовірного зниження частоти розвитку таких ускладнень як епістенокардитичний перикардит, рання післяінфарктна стенокардія, гостра серцева недостатність і таких порушень ритму і провідності, як синусна тахікардія, суправентрикулярна та шлуночкові екстрасистоля, суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія.

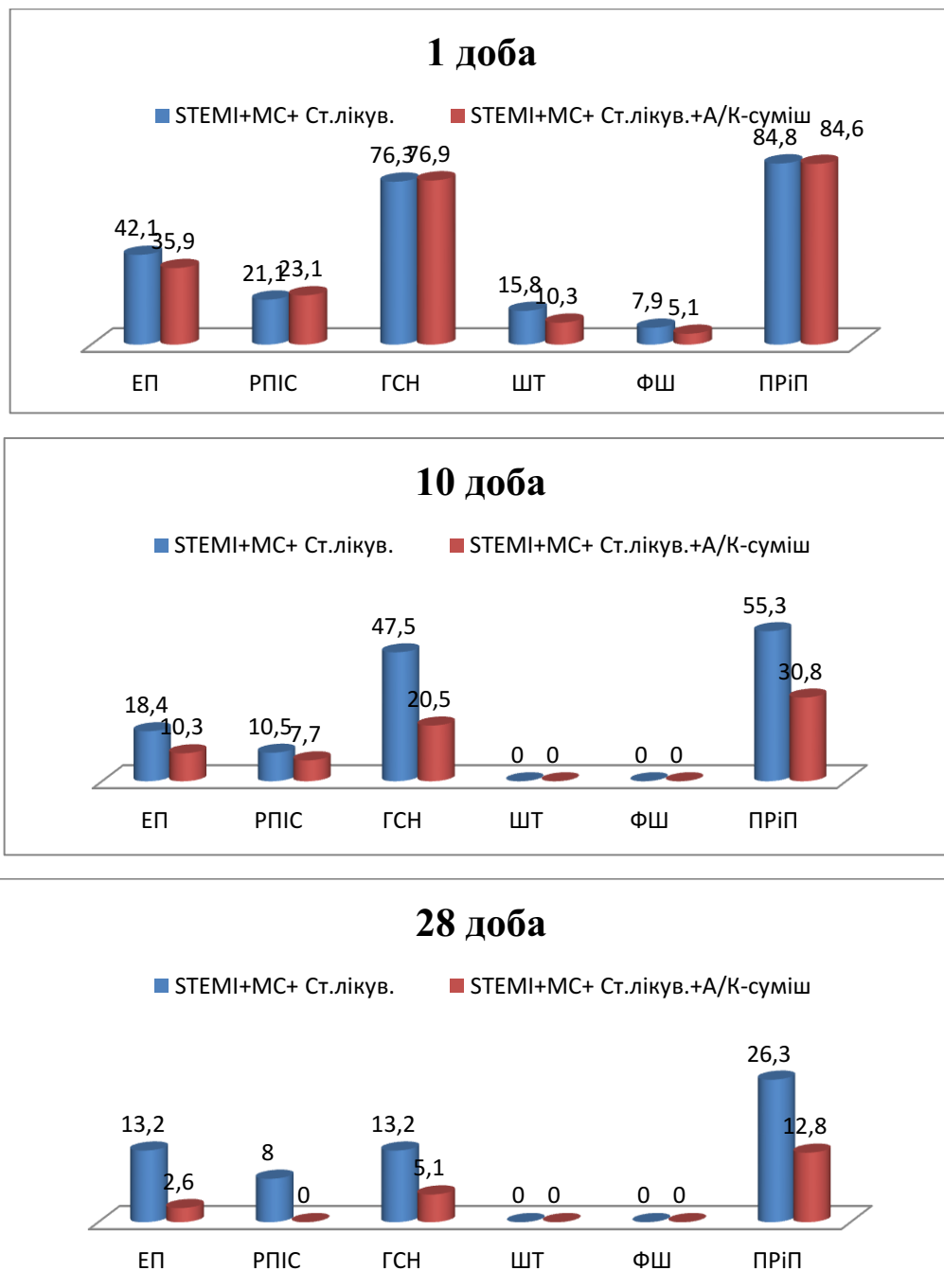


Рисунок 4.1 – Динаміка частоти ускладнень STEMI у хворих з наявністю МС під впливом запропонованих програм лікування

Проводячи оцінку якості життя пацієнтів хворих на STEMI в поєднанні з МС за опитувальником EuroQol-5D-5L відмічено, що згідно з результатами опитування досліджувані пацієнти при госпіталізації вказали на наявність проблем за всіма компонентами опитувальника (рис. 4.2–4.6). Вихідні дані суб'єктивних показників усіх компонентів опитувальника не відрізнялися між досліджуваними групами ($p>0,05$).

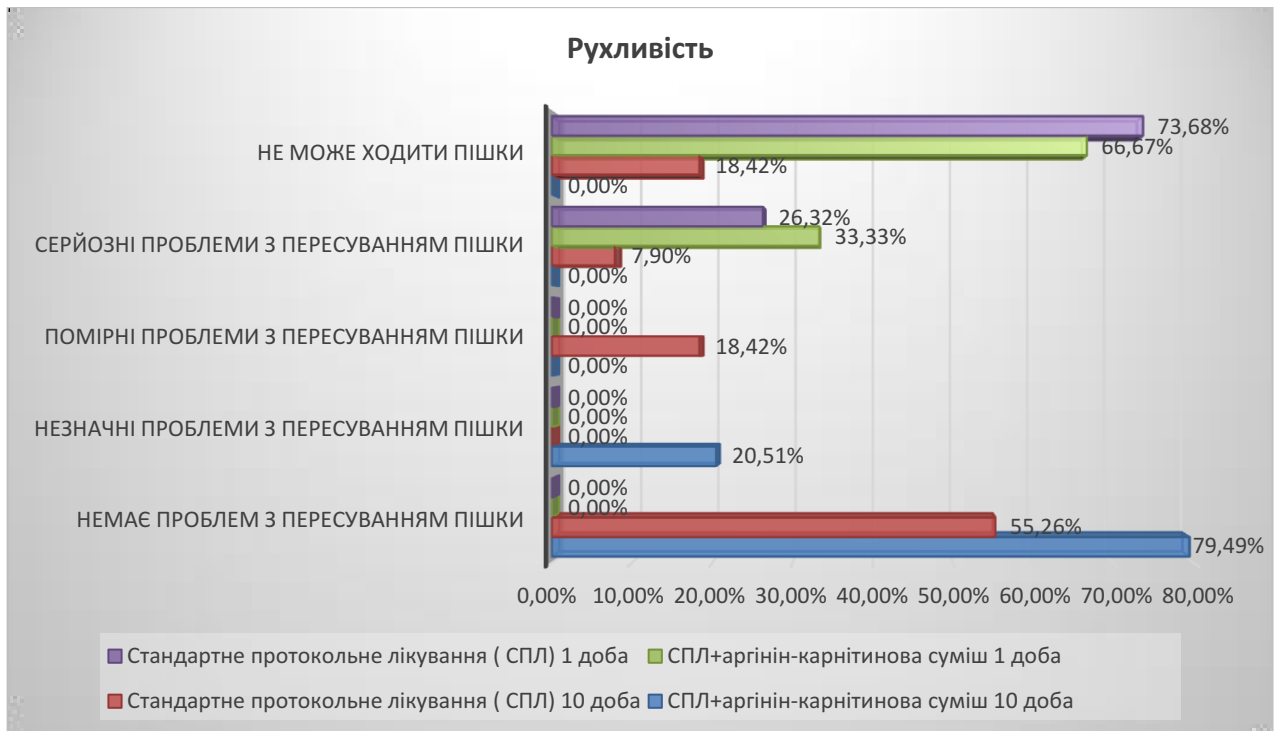


Рисунок 4.2 – Суб'єктивна характеристика стану здоров'я обстежених пацієнтів за критерієм «Рухливість» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

Проте, як видно з представлених даних, через 10 днів після початку лікування відмічено достовірну різницю між параметрами показників досліджуваних груп. Під впливом комплексного лікування з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші суб'єктивні показники складової опитувальника достовірно відрізнялися від групи, що отримували стандартну протокольну підтримуючу медикаментозну терапію ($p<0,05$).

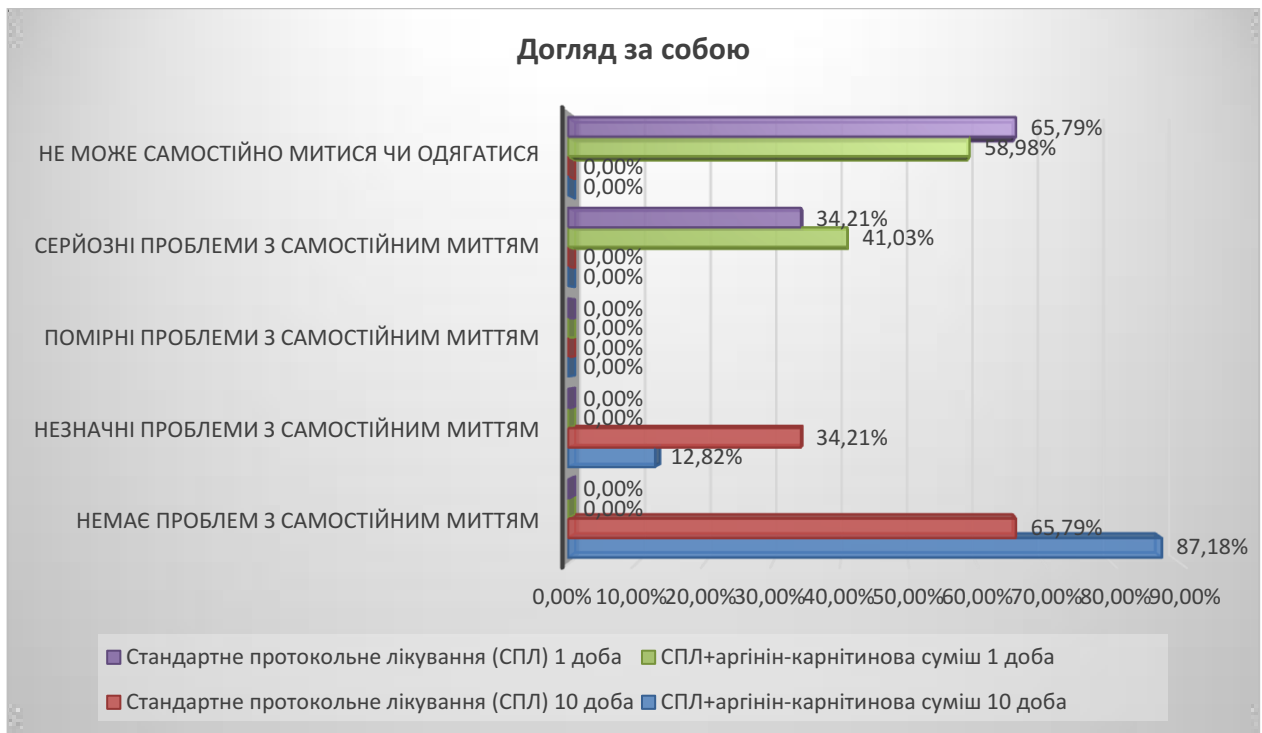


Рисунок 4.3 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Догляд за собою» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

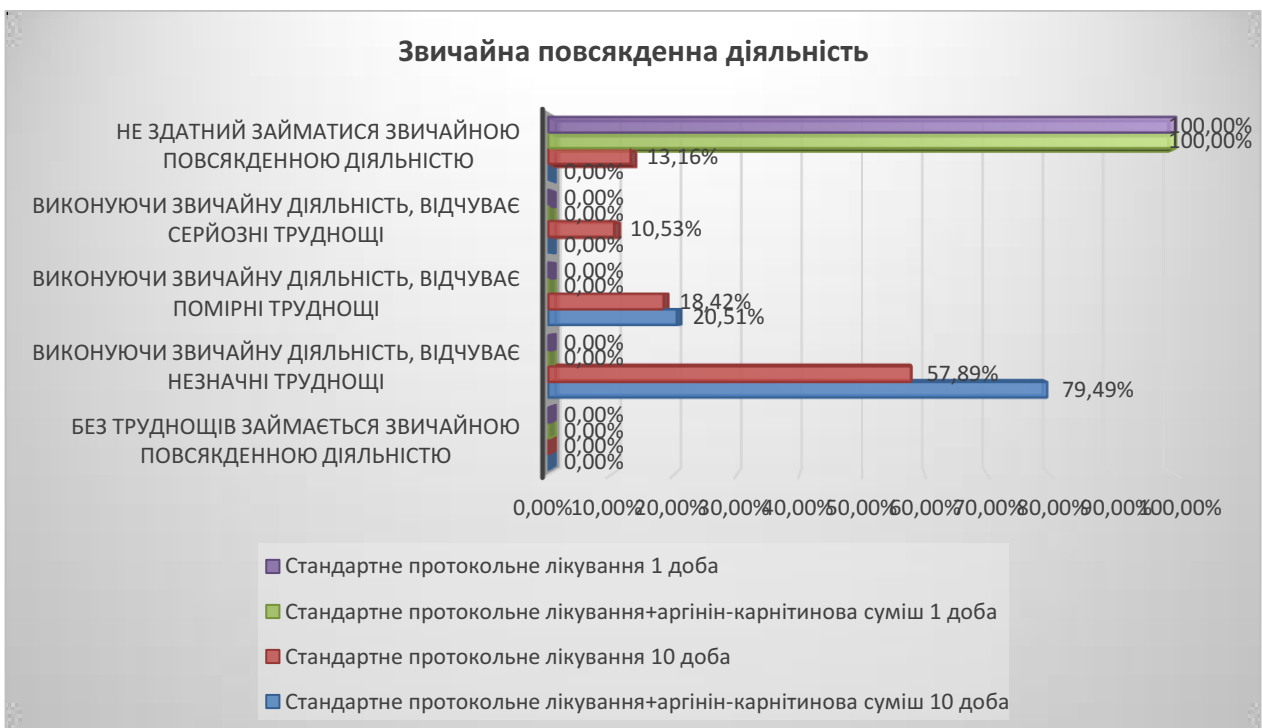


Рисунок 4.4 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Звичайна повсякденна діяльність» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

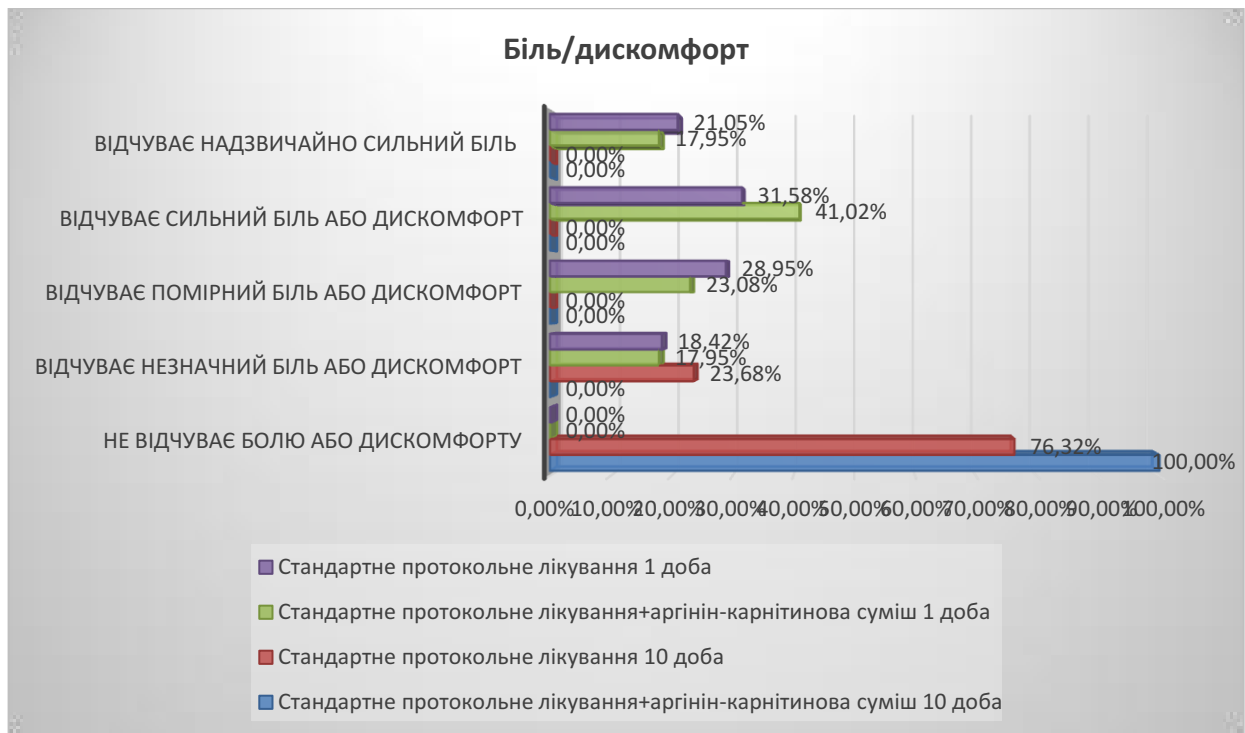


Рисунок 4.5 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Біль/дискомфорт» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження



Рисунок 4.6 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Занепокоєння, депресія» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

За такими складовими опитувальника як «Рухливість», а саме «У мене немає проблем з пересуванням пішки», суб'єктивно відмічено у 55,26 % обстежених з STEMI і коморбідним МС під впливом стандартного протокольного лікування та у 79,49 % хворих дослідної групи з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші ($p < 0,05$); «Догляд за собою» – «У мене немає проблем із самостійним миттям або одяганням» спостерігали відповідно у 65,79 % та 87,18 % ($p < 0,05$); «Звичайна повсякденна діяльність» – «Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю незначні труднощі» спостерігали відповідно у 57,89 % та 79,49 % обстежуваних ($p < 0,05$); «Біль/дискомфорт» – «Я не відчуваю болю або дискомфорту» суб'єктивно реєстрували у 76,32 % обстежених контрольної групи, тоді як з додаванням аргінін-карнітинової суміші цей показник становив 100 % ($p < 0,05$). Достовірно більше обстежених даної дослідної групи – 89,74 % відзначили, що не відчувають тривоги або депресії, порівняно з особами з контрольної групи – 73,68 % відповідно до підпункту опитувальника «Занепокоєння, депресія» ($p < 0,05$).

В цілому після проведеного лікування з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші (на 10-ту добу спостереження) відмічено суб'єктивне покращення якості життя досліджуваних коморбідних хворих.

4.2 Динаміка вуглеводного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

У вихідному стані (при поступленні в стаціонар) у більшості пацієнтів даної дослідної групи зареєстрована гіперглікемія натще, а саме у 87,2 % ($n=34$), рівень глікованого гемоглобіну перевищував норму у 30,7 % ($n=12$). Подальше вивчення вуглеводного обміну у даних пацієнтів підтвердило його порушення: у 6 пацієнтів діагностовано цукровий діабет, у 7 хворих – порушену толерантність до глюкози та у 14 хворих – порушення глікемії натще.

З літератури відомо, що більшість пацієнтів, які мають порушення вуглеводного обміну, є інсулінорезистентними. Так, у обстежених нами хворих підвищений індекс НОМА виявлено у 85,7 % осіб з порушеною толерантністю до глюкози та у 83,3 % осіб з цукровим діабетом. Результати нашого дослідження також свідчать про високу частоту ІР серед хворих з виявленими порушеннями вуглеводного обміну: більшість хворих з цукровим діабетом – 5 (83,3 %) та іншими порушеннями вуглеводного обміну – 18 (85,7 %) мали високі значення індексу НОМА ($p < 0,05$). Показники глікемії та ІР хворих на STEMI з МС представлені у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5 – Показники глікемії та інсулінорезистентності у хворих на STEMI з МС під впливом запропонованих схем лікування

Показник	Група порівняння (n = 38)	Дослідна група (n = 39)	p
HbA1c, %	6,6 (4,3–5,7)	6,4 (4,5–6,6)	$p > 0,05$
Глюкоза у 1 добу, ммоль/л	7,2 (5,8–8,9)	7,4 (5,8–8,0)	$p > 0,05$
Глюкоза на 10 добу, ммоль/л	<u>6,5 (5,2–8,8)</u>	5,8 (5,6–7,2)	$p < 0,05$
Постпрандіальний рівень глюкози на 10 добу, ммоль/л	8,1 (5,9–9,7)	7,8 (4,9–7,3)	$p > 0,05$
ІРІ у 1 добу, мкОД/мл	15,33 (14,65–16,83)	14,82 (11,23–16,45)	$p > 0,05$
ІРІ на 10 добу, мкОД/мл	14,02 (13,92–16,45)	13,74 (12,40–15,32)	$p > 0,05$
Індекс НОМА, 1 доба	4,91 (2,90–6,91)	4,87 (2,01–5,39)	$p > 0,05$
Індекс НОМА, 10 доба	4,10 (2,30–5,33)	<u>3,54 (1,62–5,22)</u>	$p < 0,05$
Примітка 1. p – різниця достовірності між групами визначалася за критерієм χ^2 – Пірсона. Примітка 2. Підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.			

Під впливом запропонованих програм лікування рівень індексу НОМА знижувався. У хворих на ІМ групи порівняння індекс НОМА знизився в 1,20 рази. У пацієнтів дослідної групи з додатковим призначенням L-аргінін/L-

карнітинового комплексу індекс НОМА знизився в 1,38 рази, проте не досягав референтних значень. Одночасно у хворих дослідної групи під впливом даного лікування до 10 доби нормалізувались показники глікемії, в тому числі постпрандіальний її рівень. На нашу думку такий позитивний клінічний ефект досягнуто за рахунок впливу аргініну на ендотеліальну функцію мікросудин, відновлення оксигенації тканин і покращення умов метаболізму глюкози. Окрім того за результатами окремих рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізу застосування карнітину істотно покращує засвоєння глюкози та знижує метаболізм жирних кислот у пацієнтів з ІР, що в кінцевому результаті нормалізує вуглеводний обмін, підвищує енергозабезпеченість метаболізму клітин, в тому числі кардіоміоцитів.

4.3 Динаміка гемодинамічних показників у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину

Результати ехокардіографічного дослідження (табл. 4.6) засвідчують, що у вихідному стані у хворих на STEMI дослідної групи та групи порівняння вони статистично не відрізняються, але суттєво відрізняються від аналогічних референтних значень. При цьому зауважимо, що у вихідному стані у хворих на STEMI діагностували систолічну та діастолічну дисфункцію ЛШ, про що свідчать збільшення показників КСОлш, Е,А, Е/А та зниження КДОлш, ФВ, IVRT та DT. Скоротлива функція лівого шлуночка внаслідок розвитку STEMI за показниками фракції викиду знижувалась у середньому на 26 %. Під впливом проведеної стандартної терапії до 10 доби у хворих на STEMI зростали показники КДОлш, DT, А та відповідно знижувалися такі показники інтракардіальної гемодинаміки, як IVRT, Е, Е/А. Таким чином, на 10 добу ІМ у хворих групи порівняння на фоні стандартного медикаментозного лікування мало місце ремоделювання серця із поступовим збільшенням об'ємів його камер.

Таблиця 4.6 – Динаміка показників кардіодинаміки під впливом запропонованих програм лікування у хворих на STEMI з МС ($M \pm m$)

Показник		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
ТЗСлш, см	1	1,13 ± 0,12	1,12 ± 0,18	1,12 ± 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,12 ± 0,14	1,11 ± 0,23	1,11 ± 0,09	>0,05	>0,05	>0,05
ТМШП, см	1	1,12 ± 0,18	1,11 ± 0,19	1,10 ± 0,16	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,11 ± 0,22	1,11 ± 0,10	1,10 ± 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
КДРлш, см	1	5,52 ± 0,16	5,59 ± 0,14	5,63 ± 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
	2	5,51 ± 0,18	5,57 ± 0,22	5,66 ± 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
КДОлш, мл	1	149,5 ± 1,5	155,3 ± 1,1	153,2 ± 1,5	<0,05	>0,05	>0,05
	2	150,2 ± 1,1	138,4 ± 1,6	<u>136,2 ± 1,1</u>	<0,05	>0,05	<0,05
КСОлш, мл	1	86,1 ± 3,1	85,5 ± 3,4	84,3 ± 3,6	>0,05	>0,05	>0,05
	2	88,3 ± 2,1	83,3 ± 2,4	80,4 ± 2,1	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT,мс	1	83,4 ± 1,4	87,4 ± 1,2	89,2 ± 1,8	>0,05	>0,05	<0,05
	2	82,2 ± 1,6	74,3 ± 1,2	<u>67,2 ± 1,3</u>	<0,05	<0,05	<0,05
DT,мс	1	226,2 ± 4,8	232,4 ± 4,6	235,2 ± 4,2	>0,05	>0,05	<0,05
	2	228,2 ± 4,1	219,1 ± 4,2	<u>211,2 ± 4,1</u>	<0,05	<0,05	<0,05
Е, см/с	1	62,4 ± 1,4	54,1 ± 1,1	46,2 ± 1,2	<0,05	<0,05	<0,05
	2	61,1 ± 1,6	52,6 ± 1,2	45,3 ± 1,1	<0,05	<0,05	<0,05
А, см/с	1	45,1 ± 1,6	48,4 ± 1,1	43,6 ± 1,2	>0,05	>0,05	>0,05
	2	44,6 ± 1,2	39,4 ± 1,2	<u>35,8 ± 1,4</u>	<0,05	>0,05	<0,05
Е/А	1	1,38 ± 0,06	1,12 ± 0,02	1,06 ± 0,04	<0,05	<0,05	<0,05
	2	1,37 ± 0,03	1,44 ± 0,04	1,46 ± 0,08	>0,05	>0,05	<0,05
ПЛП, см ²	1	32,8 ± 1,4	33,4 ± 1,2	33,8 ± 1,6	>0,05	>0,05	>0,05
	2	32,1 ± 1,3	33,1 ± 1,5	32,6 ± 1,2	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, %	1	44,8 ± 0,2	45,4 ± 0,4	45,9 ± 0,2	>0,05	>0,05	>0,05
	2	44,2 ± 0,4	<u>47,5 ± 0,6</u>	<u>49,2 ± 0,2</u>	<0,05	<0,05	<0,05
УО, мл	1	48,3 ± 2,7	54,1 ± 2,2	50,4 ± 2,3	<0,05	>0,05	>0,05
	2	49,1 ± 2,2	59,2 ± 1,8	<u>60,4 ± 2,7</u>	<0,05	>0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на STEMI з МС під впливом стандартного лікування (n=38) та з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші (n=39).

Примітка 2. p₁, p₂, p₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на STEMI у 1-й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.

Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.

Одночасно у хворих розвивалася діастолічна дисфункція переважно за релаксаційним типом. Після одномісячного курсу стандартного лікування у хворих цієї групи спостерігалось продовження післяінфарктного ремоделювання ЛШ, що проявлялось достовірним збільшенням КДРлш, А, DT та зменшенням IVRT, E, E/A. ФВ дещо зростала до 28 дня терапії порівняно з показником на 1-10 добу стандартного лікування ($p < 0,05$), проте її величина після лікування була достовірно нижчою, ніж у здорових осіб. Отримані дані свідчать про недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії.

У хворих дослідної групи, яким до стандартної терапії додавали аргінін-карнітинову суміш, при повторному обстеженні (на 10 добу) відмічено достовірне збільшення ФВ та DT і зменшення КДОлш, IVRT та А, зміни решти показників гемодинаміки були несуттєвими порівняно з вихідними даними, проте відмічалась тенденція до зменшення післяінфарктного ремоделювання серця. Одночасно відмічено розвиток діастолічної дисфункції за релаксаційним типом. Так, на 28 добу застосованої терапії достовірно зростав показник E, DT та ФВ і зменшувалися КДОлш, КСОлш, IVRT, А та коефіцієнт E/A порівняно з вихідними значеннями. Таким чином, додавання до стандартного лікування L-аргініну та L-карнітину сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця, проявів післяінфарктного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ (на 11 %), скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції.

Крім того, встановлено пряму залежність між ступенем вираженості ГСН і зміною гемодинамічних показників у хворих на STEMI в поєднанні з МС. Так, пропорційно зростанню ступеня СН достовірно збільшувалися КДРЛШ, КДОЛШ, КСОЛШ, E/A, ПЛП, зменшувалися УО та ФВ. Найбільш виражені зміни скоротливої функції ЛШ діагностували у хворих на Q – ІМ в поєднанні з МС і ускладнений ГСН III ступеня. Одночасно у цих хворих розвивалася діастолічна дисфункція за рестриктивним типом. У хворих на STEMI в поєднанні з МС, ускладнений ГСН I-II ст. показники КДОЛШ, КДРЛШ, E/A, ПЛП, IVRT, DT були суттєво вищими, а ФВ, УО нижчими, ніж відповідні

значення у хворих з ІМ без елевації сегмента ST без МС, діастолічна дисфункція у них розвивалась переважно за релаксаційним типом.

У вихідному стані між відповідними показниками кардіодинаміки у хворих на STEMI з МС та без нього відмітили суттєві відмінності. Так, у хворих із МС в анамнезі достовірно більшими були ТСЛШ, КДРЛШ, ПЛП, УО, IVRT, DT, а також нижчим – коефіцієнт Е/А. Після проведеного курсу лікування у хворих на STEMI з МС та без МС достовірно зменшились показники КСОЛШ, ПЛП та збільшились УО, ФВ, Е/А. При порівнянні цих показників після проведеного комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні стандартної терапії встановлено, що у хворих з МС показники ТСЛШ, КДРЛШ, КСОЛШ, IVRT, DT, Е/А, УО залишались суттєво вищими порівняно з відповідними у хворих на STEMI без МС.

Таким чином, за даними ЕхоКГ у хворих на STEMI на тлі МС у вихідному стані спостерігається раннє ремоделювання камер серця з розвитком вираженої систоло-діастолічної дисфункції, а використання стандартної протокольної програми лікування лише дещо знижувало вказані негативні тенденції. Додаткове включення в комплексну програму лікування аргінін-карнітинової суміші супроводжувалось достовірним зменшенням розмірів лівих камер серця, проявів післяінфарктного ремоделювання, що в кінцевому результаті проявлялось достовірним зростанням фракції викиду, скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції. Клінічно описані зміни проявлялись регресом симптоматики гострої серцевої недостатності.

4.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину

Перспективним завданням даного дослідження було уточнити особливості змін показників ендотеліальної функції судин у хворих на STEMI при його коморбідному перебігу (в поєднанні з МС), а також дослідити

терапевтичну ефективність комплексного впливу на ендотеліальну дисфункцію судин L-аргініну та L-карнітину. При цьому встановлено, що у вихідному стані показники функціонального стану ендотелію у всіх хворих на STEMI в поєднанні з МС достовірно не відрізнялись між собою, але були суттєво порушені порівняно з референтними даними (рис. 4.7 і табл. 4.7).

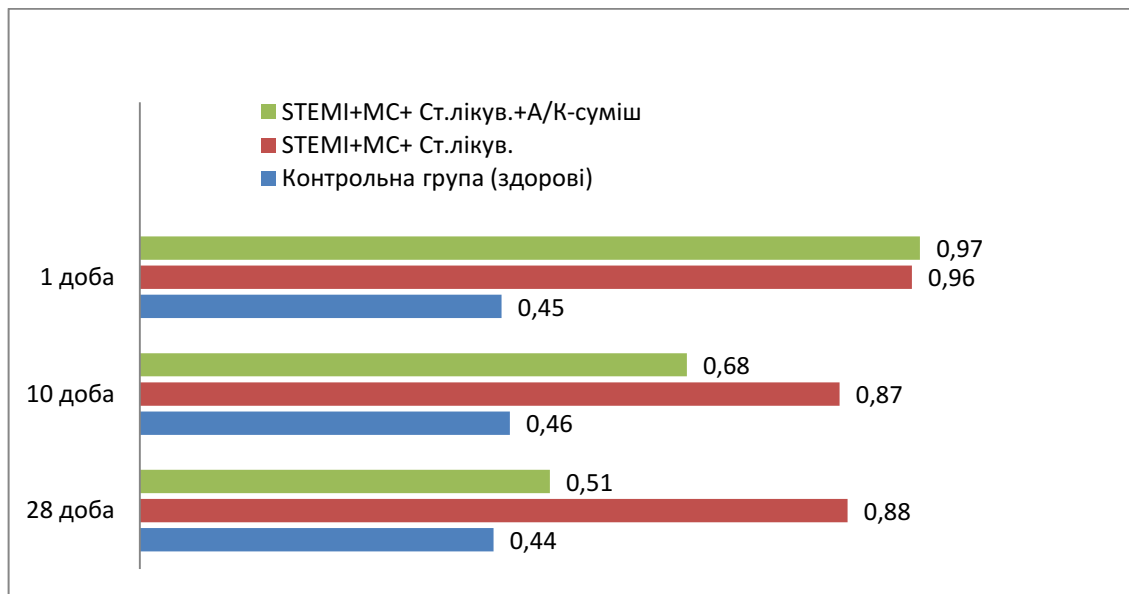


Рисунок 4.7 – Динаміка рівня концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові під впливом запропонованих програм лікування

Так, при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на STEMI в поєднанні з МС був в 2,1 рази вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентної ангіопластики коронарної судини та її стентування. В наступні 10 діб стаціонарного етапу медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у пацієнтів цієї групи активність ET-1 знижувалась на 30 % ($P < 0,05$), а після одномісячного лікування його активність в плазмі крові достовірно знижувалась ще на 25 % і досягала рівня як в осіб контрольної групи (здорових обстежуваних) ($P > 0,05$). Тобто, застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих на STEMI в поєднанні з МС сприяло швидкому зниженню (протягом 10 діб) і повному відновленню (протягом 28 діб) активності ендотеліну-1 в плазмі крові цих пацієнтів.

Таблиця 4.7 – Динаміка показників ендотеліальної функції судин у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексної програми лікування з включенням аргінін-карнітинової суміші ($M \pm m$)

Показники		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
NO ₂ , мкмоль/л	1	11,38 ± 0,28	11,61 ± 0,32	12,06 ± 0,41	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>4,91 ± 0,26</u>	<u>5,15 ± 0,31</u>	<u>5,74 ± 0,35</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	3	<u>5,04 ± 0,24</u>	<u>7,83 ± 0,28</u>	10,98 ± 0,32	>0,05	>0,05	<0,05
NO ₃ , мкмоль/л	1	24,86 ± 0,42	25,12 ± 0,54	25,32 ± 0,48	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>12,76 ± 0,34</u>	<u>16,74 ± 0,43</u>	<u>18,92 ± 0,48</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	3	<u>12,31 ± 0,32</u>	<u>19,84 ± 0,21</u>	24,22 ± 0,36	<0,05	<0,05	<0,05
NO _ε , мкмоль/л	1	36,24 ± 0,26	36,73 ± 0,32	37,38 ± 0,41	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>17,67 ± 0,28</u>	<u>21,89 ± 0,24</u>	<u>24,66 ± 0,32</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>17,35 ± 0,33</u>	<u>27,67 ± 0,38</u>	35,20 ± 0,42	<0,05	<0,05	<0,05
<p>Примітка 1. 1,2,3 – відповідно показники в групі контролю(здорові) та хворих на STEMI з МС і стандартним лікуванням (n=38) та з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші (n=39).</p> <p>Примітка 2. p₁, p₂, p₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1-й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.</p> <p>Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи контролю.</p>							

Разом з тим, аналіз представлених результатів показав, що одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на STEMI в поєднанні з МС в період загострення основної хвороби наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Так, концентрація нітратів та нітритів у вихідному стані у хворих даної дослідної групи знижувалась в 2,0 рази, а загальний їх вміст в плазмі крові падав на 51,0 %. Відмітимо також, що застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у пацієнтів цієї групи суттєво впливало на концентрацію нітритів та нітратів в плазмі крові, їх рівень достовірно зростав вже до 10 доби лікування і по завершенні стаціонарного етапу комплексного медикаментозного (з включенням L-аргініну та L-карнітину) досягав референтної норми і суттєво не відрізнявся від даних у осіб контрольної групи. Разом з тим зауважимо, що застосування стандартної

медикаментозної програми лікування не забезпечувало повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів з STEMI, загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 34 % нижчою референтного показника ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження стану ендотеліальної функції судин у обстежених груп хворих дозволяють заключити, що у хворих на STEMI у вихідному стані розвиваються виражені порушення мікроциркуляції, які зумовлені достовірним зростанням активності ендотеліну-1 і зниженням рівня продукції оксиду азоту. Застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих на STEMI у відновний період після проведеного ЧКВ приводило до повного відновлення досліджуваних показників ендотеліальної функції судин у хворих на STEMI в поєднанні з МС, що обґрунтовує доцільність впровадження запропонованої медикаментозної терапії для відновлення виявлених у них порушень ендотеліальної функції судин.

4.5 Динаміка показників ліпідного обміну, редокс-системи та активності системної запальної реакції у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину

Аналізуючи динаміку показників ліпідного обміну при комплексній медикаментозній терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину, відмітимо ефективність запропонованого лікування у хворих на STEMI з МС (рис. 4.8, табл. 4.8). Так, виявлені на початку лікування помірні порушення показників ліпідограми у хворих на STEMI з МС, що проявлялись достовірним підвищенням рівня ЗХС та ТГ, впродовж лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину достовірно знижувались ТГ, ЛПНЩ та суттєво збільшувався рівень ЛПВЩ на 10 та 28 добу терапії.

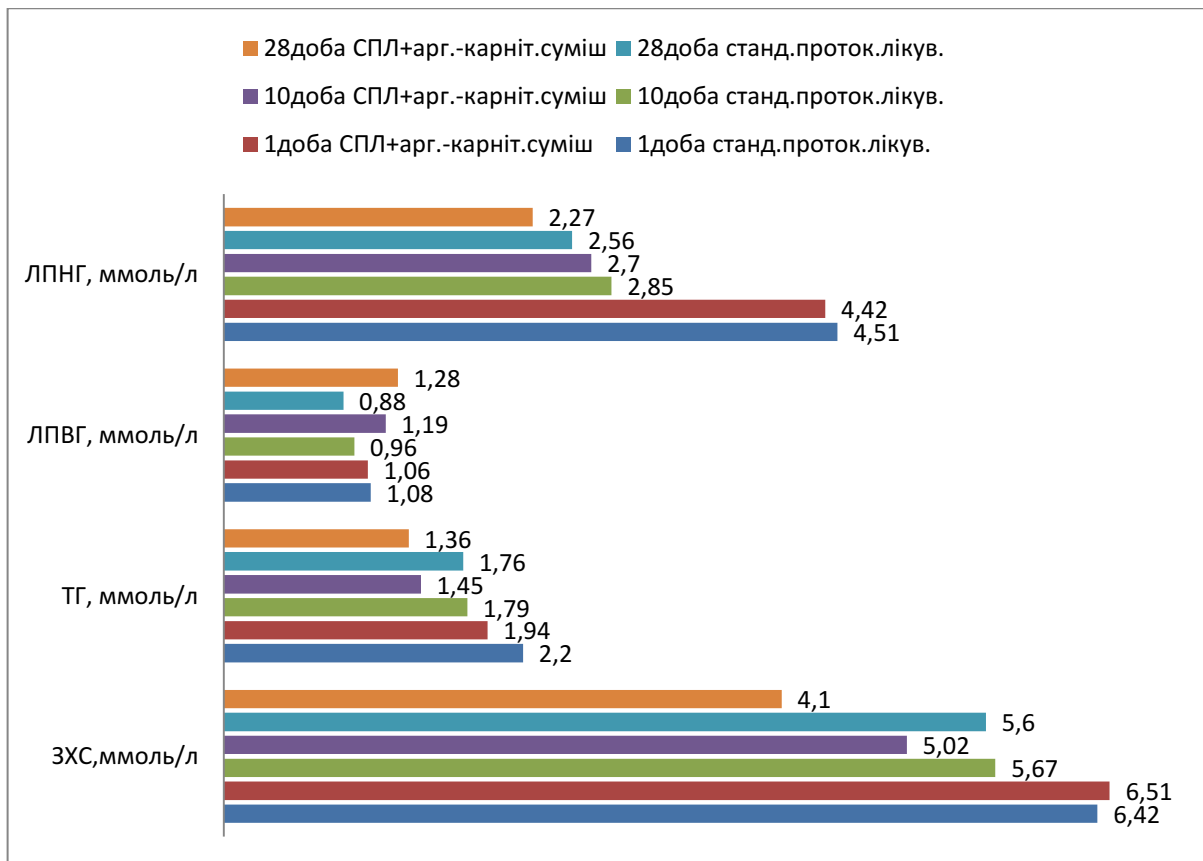


Рисунок 4.8 – Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину

Крім цього, у 1-у добу захворювання більш суттєва активація ПОЛ (підвищення рівня МДА) відмічалась саме у хворих на STEMI з МС. Одночасно у них спостерігали достовірно більше пригнічення активності ферментів систем АОЗ. В процесі лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на 10 добу відмічено суттєве зниження рівня МДА у цих хворих та наближення його до норми до 28 доби лікування. Активність каталази, супероксиддисмутази та вміст SH-груп достовірно зростали у всіх хворих вже на 10 добу лікування. Проте у хворих основної дослідної групи всі досліджувані показники, які характеризують активність систем АОЗ були достовірно нижчими за відповідні у групі порівняння. Тож слід відмітити, що застосування L-аргініну та L-карнітину мало позитивний ефект для зменшення ПОЛ та активації ферментів АОЗ у хворих досліджуваних груп.

Таблиця 4.8 – Динаміка показників редокс-системи у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину ($M \pm m$)

Показники		1 доба	10 доба	28 доба	p ₁	p ₂	p ₃
Малоновий диальдегід, мкмоль/л	1	7,26 ± 0,24	<u>6,13 ± 0,28</u>	<u>5,76 ± 0,13</u>	>0,05	>0,05	<0,05
	2	7,30 ± 0,10	5,36 ± 0,18	3,28 ± 0,14	<0,05	<0,05	<0,05
Церулоплазмін, мг/л	1	181,2 ± 1,2	<u>192,4 ± 1,4</u>	<u>198,4 ± 2,1</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	182,1 ± 1,4	262,3 ± 1,6	332,6 ± 2,1	<0,05	<0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль/100 мл	1	15,82 ± 0,14	<u>16,32 ± 0,11</u>	<u>15,31 ± 0,13</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	15,11 ± 0,12	34,41 ± 0,16	43,58 ± 0,12	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, мккат/л	1	13,27 ± 0,11	<u>12,52 ± 0,16</u>	<u>12,25 ± 0,18</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	14,02 ± 0,16	17,10 ± 0,11	19,62 ± 0,11	<0,05	>0,05	<0,05
Супероксид дисмутаза, ум.од.	1	29,62 ± 0,31	<u>24,52 ± 0,28</u>	<u>25,26 ± 0,12</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	30,11 ± 0,20	44,18 ± 0,12	49,28 ± 0,14	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники хворих на STEMI з МС і стандартним лікуванням (n=38) та з додатковим призначенням аргінін-карнітонової суміші (n=39).

Примітка 2. p₁, p₂, p₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.

Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи порівняння.

Водночас, відмітимо суттєво більшу активацію ПОЛ у осіб молодого віку з МС (рівень МДА – (7,36 ± 0,26) мкмоль/л). Показник був достовірно вищим від відповідних показників у чоловіків середнього та похилого віку. В той же час у хворих молодого віку спостерігали достовірно більшу активність ферментів систем АОЗ, ніж у інших вікових категоріях. Найменшу активність ПОЛ та достовірно більше пригнічення активності систем АОЗ спостерігали у осіб похилого віку.

У хворих на STEMI в поєднанні з МС, ускладнений ГСН III ступеня спостерігали достовірно нижчі рівні ЗХС та ЛПВЩ з одночасним суттєвим збільшенням вмісту ЛПНЩ порівняно з відповідними значеннями у осіб з STEMI, ускладненим I-II ст. ГСН. У хворих на ІМ з МС, ускладнений I-II ст.

ГСН достовірно вищими були рівні ЛПВЩ та ТГ, порівняно з відповідними показниками у хворих на ІМ без Q. Одночасно рівні ЛПВЩ у хворих на Q-ІМ з МС, ускладненим ІІ ст. ГСН були суттєво нижчими ніж відповідні у хворих на ІМ без Q.

Вираженість ГСН також відігравала значну роль у активації ПОЛ та пригніченні активності систем АОЗ. Так, найвищий вміст МДА відмічено у хворих на STEMI в поєднанні з МС, ускладненим ГСН ІІІ ФК. Пригнічення активності систем АОЗ у хворих цієї групи теж було більш суттєвим. Найменш вагомі зрушення рівноваги системи ПОЛ-АОЗ відмічено у хворих на ІМ, що протікав на фоні ГСН І ФК, проте достовірно більш значну активацію ПОЛ та пригнічення активності АОЗ у цій групі спостерігали у хворих з МС.

У вихідному стані відмічено активацію показників системного запального процесу у хворих на STEMI з МС (табл. 4.9). Зокрема, були підвищеними ШОЕ та рівень фібриногену, спостерігався лейкоцитоз із зміщенням формули вліво, зростала концентрація СРБ та α -ФНП.

Як видно із представлених даних, у процесі лікування з включенням в комплексну медикаментозну терапію L-аргініну та L-карнітину у хворих на STEMI з МС до 10 дня достовірно вище норми діагностували ШОЕ, рівень СРБ, лейкоцитів, помірне підвищення рівня α -ФНП та фібриногену. У пацієнтів групи порівняння вихідні значення досліджуваних показників суттєво не відрізнялися, а стандартна програма медикаментозного лікування приводила до несуттєвого зниження СРБ, α -ФНП та лейкоцитозу на 10 добу лікування.

Після завершення стаціонарного курсу лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих суттєво знижувалися ШОЕ, вміст лейкоцитів та фібриногену, але при цьому вони були вищими за норму.

У осіб старшої вікової категорії рівень фібриногену був суттєво вищим ніж у молодих та середнього віку хворих. Гіперфібриногенемія у чоловіків середнього та похилого віку була суттєво вищою ніж у жінок відповідних вікових категорій. Найбільша активація СЗП відбувалась серед чоловіків

молодого віку з МС, зокрема достовірно вищими були рівні ФНП- α , лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів порівняно з відповідними показниками у середньому та похилому віці.

Таблиця 4.9 – Динаміка показників активності системного запального процесу у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину ($M \pm m$)

Показник		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
Фібриноген, г/л	1	5,68 ± 0,27	6,54 ± 0,28	<u>6,36 ± 0,22</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	5,62 ± 0,22	4,09 ± 0,21	4,02 ± 0,14	>0,05	>0,05	>0,05
Лейкоцити, ·10 ⁹ /л	1	11,45 ± 0,21	10,24 ± 0,11	8,30 ± 0,18	>0,05	<0,05	<0,05
	2	10,76 ± 0,12	9,83 ± 0,16	8,72 ± 0,16	>0,05	<0,05	<0,05
ШОЕ, мм/год	1	12,21 ± 0,12	<u>20,10 ± 1,10</u>	<u>22,1 ± 1,18</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	12,63 ± 0,35	14,12 ± 1,28	11,02 ± 1,10	<0,05	<0,05	>0,05
СРБ, мг/л	1	<u>6,43 ± 0,12</u>	<u>5,31 ± 0,19</u>	2,69 ± 0,11	>0,05	<0,05	<0,05
	2	6,50 ± 0,08	3,10 ± 0,16	1,95 ± 0,16	>0,05	<0,05	<0,05
α -ФНП, пкг/мл	1	87,14 ± 1,28	<u>74,21 ± 1,37</u>	<u>66,48 ± 1,26</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	88,34 ± 1,22	67,23 ± 1,11	62,27 ± 1,18	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники хворих на STEMI з МС і стандартним лікуванням (n=38) та з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші (n=39).
Примітка 2. p₁, p₂, p₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи порівняння.

Суттєво більша активація СЗП відмічалась у хворих на STEMI та МС, ускладнений ГСН III ст. порівняно з відповідними показниками у хворих на STEMI та МС, ускладнений ГСН II-I ст. В цілому зі збільшенням ступеня ГСН спостерігали зростання активності системної запальної реакції.

Резюме. Підсумовуючи отримані результати, слід зауважити, що при застосуванні комплексної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих на STEMI, що розвинувся на тлі МС досягнуто вираженої позитивної динаміки клінічних проявів не лише основного захворювання, а й метаболічних порушень. Під впливом комплексного медикаментозного лікування з

включенням аргінін-карнітинової суміші у хворих дослідної групи відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження. Через 10 днів додаткового прийому аргінін-карнітинової суміші у даній групі частота порушень ритму зменшилась у 2,7 рази тоді як у групі з протокольним стандартним лікуванням лише у 1,5 рази ($p < 0,05$). По завершенні 28-денного курсу стандартної терапії у 13,2% хворих основної групи мали місце прояви СН, тоді як у групі з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші клінічні прояви серцевої недостатності діагностували у 5,1 % досліджуваних ($p < 0,05$). Одночасно у пацієнтів після проведеного лікування з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші досліджуваних коморбідних хворих порівняно з групою на стандартному протокольному лікуванні відмічено достовірне покращення якості життя проте, отримані результати не досягали референтних значень.

Покращення клінічного стану коморбідних хворих на фоні додаткового призначення L-аргініну та L-карнітину супроводжувалося зниженням індексу НОМА в 1,38 рази, порівняно з групою порівняння. Однак, показник ІР суттєво переважав дані здорових людей і хворих на STEMI без МС.

Додавання до стандартного лікування L-аргініну та L-карнітину сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця, проявів післяінфарктного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ (на 11 %), покращанням скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції. Одночасно з покращенням центральної кардіо-гемодинаміки у пацієнтів, що отримували комплексну медикаментозну терапію з включенням L-аргініну та L-карнітину, відмічено суттєве покращення ендотеліальної функції судин, про що свідчило достовірне зростання концентрації нітритів та нітратів в плазмі крові і швидке відновлення рівня ендотеліну-1 вже до 10 доби лікування та досягнення референтної норми по завершенні стаціонарного етапу комплексного медикаментозного лікування.

Застосована програма терапії з включенням розчину аргініну та карнітину проявляла виражений антиоксидантний ефект з пригніченням перекисних процесів, зниженням активності системного запального процесу та ознак гіперкоагуляції.

Отримані позитивні результати клінічної ефективності запропонованого комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину у коморбідних хворих на STEMI в поєднанні з МС супроводжувались достовірним суб'єктивним покращенням показників якості життя у пацієнтів цієї дослідної групи.

Результати досліджень, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [167, 249, 251, 252, 254, 305, 313–317].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ АРГІНІН-КАРНІТИНОВОЇ СУМІШІ ТА ЗВОРОТНЬОГО ІНГІБІТОРА НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ 2 ТИПУ У ХВОРИХ НА STEMI В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

5.1 Динаміка клінічного перебігу STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

У вихідному стані в усіх 38 пацієнтів основної дослідної групи оцінено суб'єктивний та об'єктивний статус, проведено необхідні лабораторно-інструментальні методи дослідження та додатково до стандартної терапії призначено препарати 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 10 днів внутрішньовенно та ІНЗКТГ2 – дапагліфлозин 10 мг на добу.

В даній групі вік пацієнтів коливався від 41 до 73 років та в середньому становив $(59,9 \pm 3,4)$ років. Аналізуючи фактори ризику, в осіб основної групи відмічено, що абдомінальне ожиріння було у всіх пацієнтів – 38 (100 %), ІР виявлено у всіх 38 (100 %) обстежених першої групи. Дисліпідемія зустрічалася у 36 хворих (94,7 %), артеріальна гіпертензія – у 32 (84,2 %), цукровий діабет 2 типу діагностовано у 6 (15,8 %) пацієнтів.

Розподіл хворих даної групи залежно від локалізації зони пошкодження (некрозу) був наступним: ІМ передньої локалізації діагностовано у 16 хворих (42,1 %), задній ІМ – у 12 хворих (39,5 %), бокової стінки – у 10 пацієнтів (26,3 %). У 4 хворих (10,5 %) розвинувся повторний інфаркт міокарда.

Групу порівняння (II група) склали 39 хворих на STEMI в поєднанні з МС, яким після коронарної реваскуляризації (ангіопластика інфаркт залежної вінцевої артерії з її стентуванням) проводили протокольну медикаментозну терапію за стандартною програмою з додатковим призначенням лише аргінін-

карнітинової суміші (більш детальний опис даної дослідної групи та методів лікування представлено в розділах 2 і 4).

Антропометричні ознаки МС у пацієнтів даної групи представлені у таблиці 5.1. Як видно з таблиці, у всіх обстежених пацієнтів виявлено абдомінальне ожиріння, що є ключовим критерієм МС. Суттєвої різниці антропометричних показників між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Таблиця 5.1 – Антропометричні показники у хворих на STEMI з МС, які отримували стандартне лікування + аргінін-карнітинова суміш + ІНЗКТГ2

Показник	Станд.лікув.+L-аргінін/L-карнітин (n = 39)	Станд.лікув.+L-аргін/L-карніт.+ ІНЗКТГ2 (n = 38)	p*
ІМТ	32,1 (29,2–34,6)	32,6 (28,8–34,2)	>0,05
ОТ,см	105,5 (102,0–109,0)	105,0 (101,0–109,0)	>0,05
ОС,см	101,0 (99,0–104,0)	102,0 (98,0–104,0)	>0,05
ОТ/ОС	1,04 (0,7–1,2)	1,03 (0,7–1,2)	>0,05
Примітка. * – різниця достовірності між групами визначена за критерієм χ^2 – Пірсона.			

У вихідному стані артеріальна гіпертензія виявлена у 32 (84,2 %) хворих на STEMI з МС у даній групі. Давність артеріальної гіпертензії становила більше 5 років. Лікування отримували 32 (100 %) хворих, але регулярно приймали гіпотензивні препарати лише 26 (68,4 %) хворих. Найчастіше пацієнти користувалися інгібіторами АПФ – 9 (28,1 %) та бета-адреноблокаторами – 10 (31,3 %). Комбіноване лікування отримували 8 (25 %), препаратами інших груп користувалися 5 (15,6 %) хворих: антагоністи кальцію, валсартани, діуретики.

Враховуючи високу частоту АГ у обстежених пацієнтів обох груп, а також її можливий суттєвий коригуючий вплив на перебіг основної патології, ми відслідковували щоденну динаміку АТ у обстежених пацієнтів обох груп. При контролі динаміки АТ у хворих на STEMI основної та порівнюваної груп з АГ в анамнезі не спостерігалось істотних відмінностей САТ і ДАТ в 1-у добу

лікування. В подальшому на 5,10 та 28 добу не було відмічено достовірної різниці у АТ між групами. (рис. 5.1.)

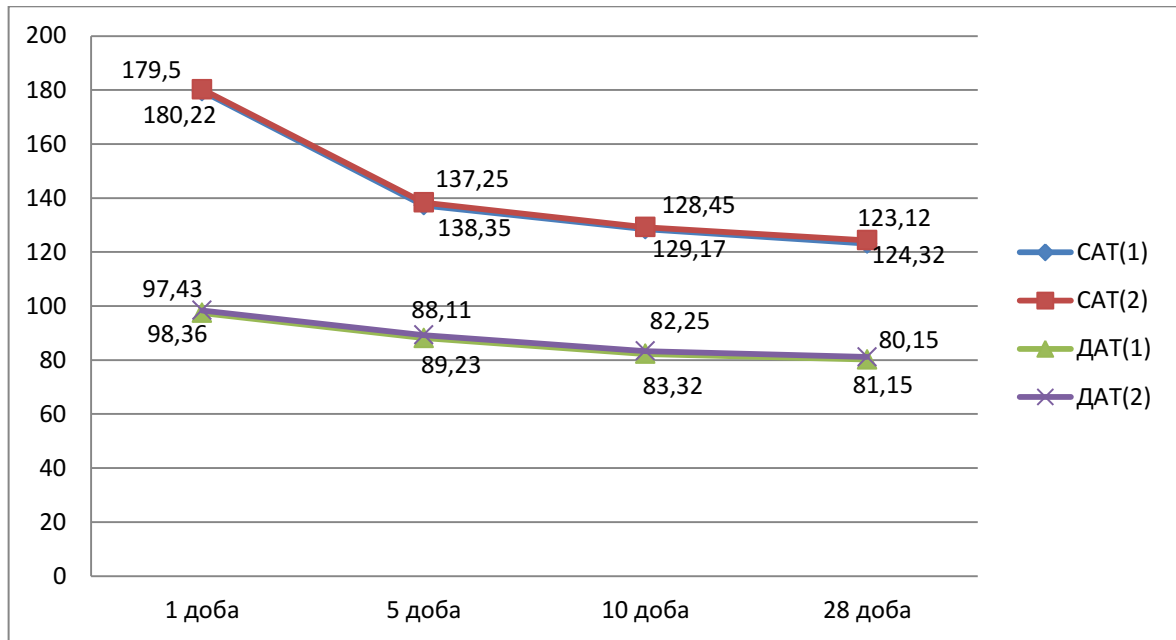


Рисунок 5.1 – Динаміка артеріального тиску у хворих на STEMI з MC під впливом стандартної терапії та курсу комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину та дапагліфлозину

Примітка. 1 – АТ у хворих на STEMI з MC з включенням L-аргініну та L-карнітину та дапагліфлозину; 2 – АТ у хворих на STEMI з MC з включенням L-аргініну та L-карнітину.

Слід зазначити, що за результатами коронарографії наявність MC пов'язане з вираженим атеросклеротичним ураженням коронарного русла. Так, у даній дослідній групі пацієнтів частіше зустрічалося ураження трьох коронарних артерій та більше, що представлено у таблиці 5.2

Порушення ритму і провідності серця діагностували в 34 (89,5 %) обстежених хворих, найчастіше реєстрували шлуночкові або суправентрикулярні екстрасистоли (у 73,7 %), шлуночкову тахікардію (у 7,9 %), блокади різного ступеня та локалізації (у 39,5 %). Під впливом комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ2 у хворих другої дослідної групи відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження. При цьому зауважимо, що 8-10 добу лікування з додатковим використанням дапагліфлозину відмічено достовірне

зниження частоти реєстрації таких порушень ритму, як синусна тахікардія та суправентрикулярна екстрасистоля ($p < 0,05$), що представлено у таблиці 5.3.

Таблиця 5.2 – Частота ураження вінцевих судин у хворих на STEMI з супутнім MC у другій дослідній групі

Число уражених коронарних артерій	Пацієнти з STEMI на тлі MC				p
	Станд.лікув.+L-аргінін/L-карнітин (n=39)		Станд.лікув.+L-аргінін/L-карнітин+ІНЗКТГ2 (n=38)		
	число	%	число	%	
1	2	5,1	3	7,9	>0,05
2	11	28,2	11	28,9	>0,05
3 і більше	26	66,7	24	63,2	>0,05

Таблиця 5.3 – Частота порушень ритму та провідності у хворих на STEMI з MC під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ2

Тип порушень ритму та провідності		STEMI + MC+ Ст.лікув.+ А/К-суміш (n=39)	STEMI+MC+ Ст.лікув.+А/К-суміш + ІНЗКТГ2 (n=38)	p
1		2	3	4
Синусна брадикардія	1	10 (25,6 %)	9 (23,7 %)	>0,05
	2	<u>3 (7,7 %)</u>	<u>1 (2,6 %)</u>	>0,05
Синусна тахікардія	1	22 (56,4 %)	20 (52,6 %)	>0,05
	2	<u>6 (15,4 %)</u>	<u>2 (5,3 %)*</u>	<0,05
Суправентрикулярна екстрасистоля	1	24 (61,5 %)	25 (65,8 %)	>0,05
	2	<u>7 (17,9 %)</u>	<u>2 (5,3 %)*</u>	<0,05
Шлуночкова екстрасистоля	1	30 (76,9 %)	28 (73,7 %)	>0,05
	2	<u>3 (7,7 %)</u>	<u>2 (5,3 %)</u>	>0,05
Атріовентрикулярна блокада 1-2 ступеня	1	5 (12,8 %)	4 (10,5 %)	>0,05
	2	<u>2 (5,1 %)</u>	<u>1 (2,6 %)</u>	>0,05
Блокада ЛНПГ	1	3 (7,7 %)	2 (5,3 %)	>0,05
	2	<u>1 (2,6 %)</u>	<u>1 (2,6 %)</u>	>0,05
Блокада правої ніжки пучка Гіса	1	8 (20,5 %)	7 (18,4 %)	>0,05
	2	<u>2 (5,1 %)</u>	<u>2 (5,3 %)</u>	>0,05

Продовження таблиці 5.3

1		2	3	4
Суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія, в т.ч. пароксизм ФП	1	14 (35,9 %)	12 (31,6 %)	>0,05
	2	<u>0 (0,0 %)</u>	<u>0 (0,0 %)</u>	>0,05
Шлуночкова пароксизмальна тахікардія	1	4 (10,3 %)	3 (7,9 %)	>0,05
	2	<u>0,0 %</u>	<u>0,0 %</u>	>0,05
Фібриляція шлуночків	1	2 (5,1 %)	3 (7,9 %)	>0,05
	2	<u>0,0 %</u>	<u>0,0 %</u>	>0,05
Примітка 1. * – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.				
Примітка 2. 1, 2 – відповідно показники до та після лікування.				
Примітка 3. Підкреслені дані достовірно відрізняються від даних до лікування ($p < 0,05$).				

З даних, представлених на рисунку 5.2, видно, що у вихідному стані не виявлено різниці у частоті виникнення ускладнень між порівнюваними групами, але під впливом додаткового призначення L-аргініну та L-карнітину у обох дослідних групах на 10 день терапії відмічалось суттєво менше ускладнень. Через 10 днів після додаткового прийому аргінін-карнітинової суміші у даних групах частота порушень ритму зменшилась у 2,7 рази. Проте, по закінченню 28 денного курсу стандартної терапії у 10,3 % хворих першої дослідної групи мали місце прояви СН, тоді як у групі з додатковим призначенням ІНЗКТГ2 лише у 2,6 % досліджуваних ($p < 0,05$). При порівнянні частоти розвитку інших ускладнень на 28 добу лікування суттєвої різниці між порівнюваними групами не виявлено.

Проводячи оцінку якості життя пацієнтів хворих на STEMI в поєднанні з МС за опитувальником EuroQol-5D-5L відмічено, що згідно результатів опитування досліджувані пацієнти при госпіталізації вказали на наявність проблем за всіма компонентами опитувальника (рис. 5.3–5.7). Вихідні дані суб'єктивних показників усіх компонентів опитувальника не відрізнялися між досліджуваними групами ($p > 0,05$).

Проте, як видно з представлених даних, через 10 днів після початку лікування відмічено достовірну різницю між параметрами показників досліджуваних груп.

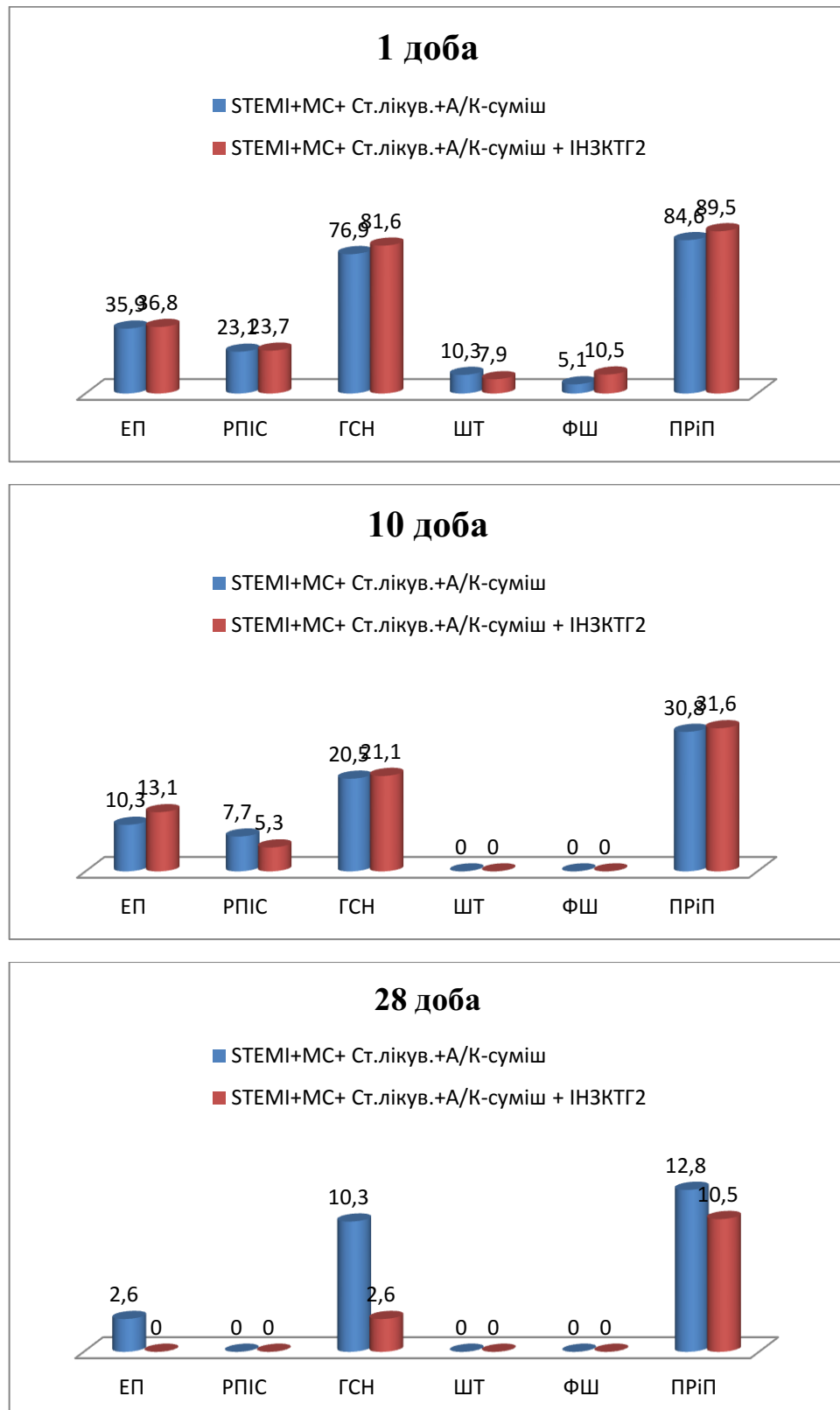


Рисунок 5.2 – Динаміка частоти ускладнень STEMI у хворих з наявністю МС під впливом запропонованих програм лікування

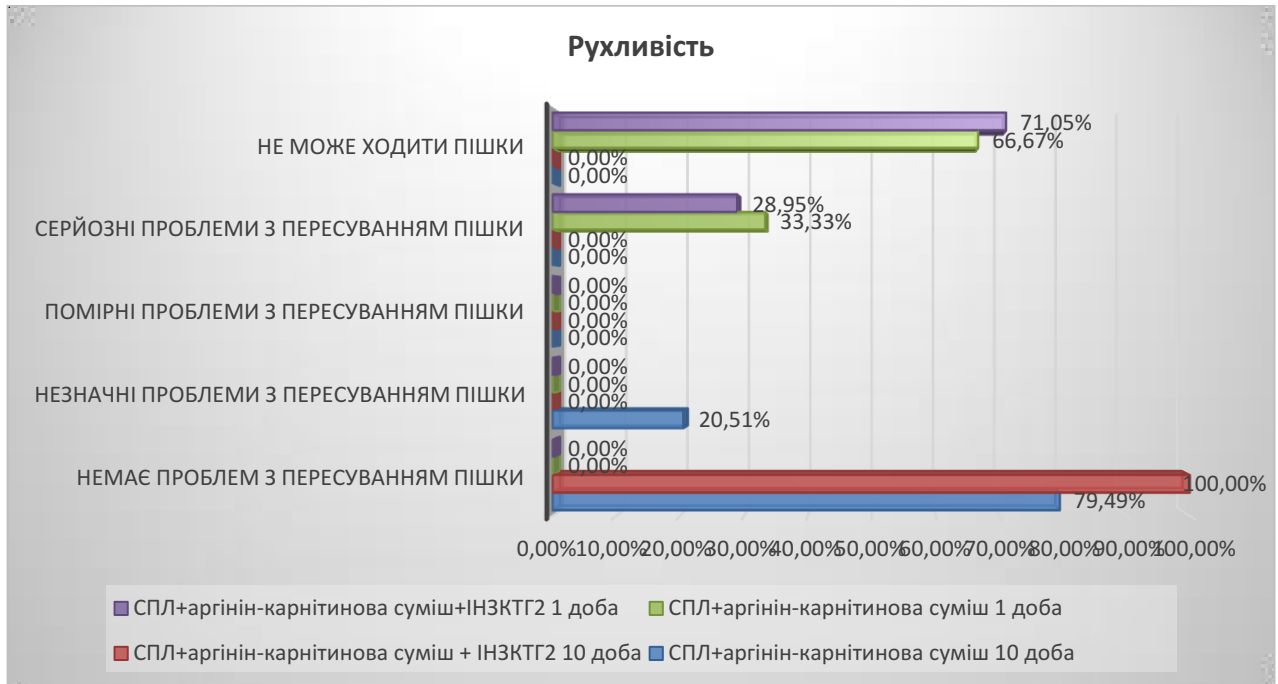


Рисунок 5.3 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Рухливість» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

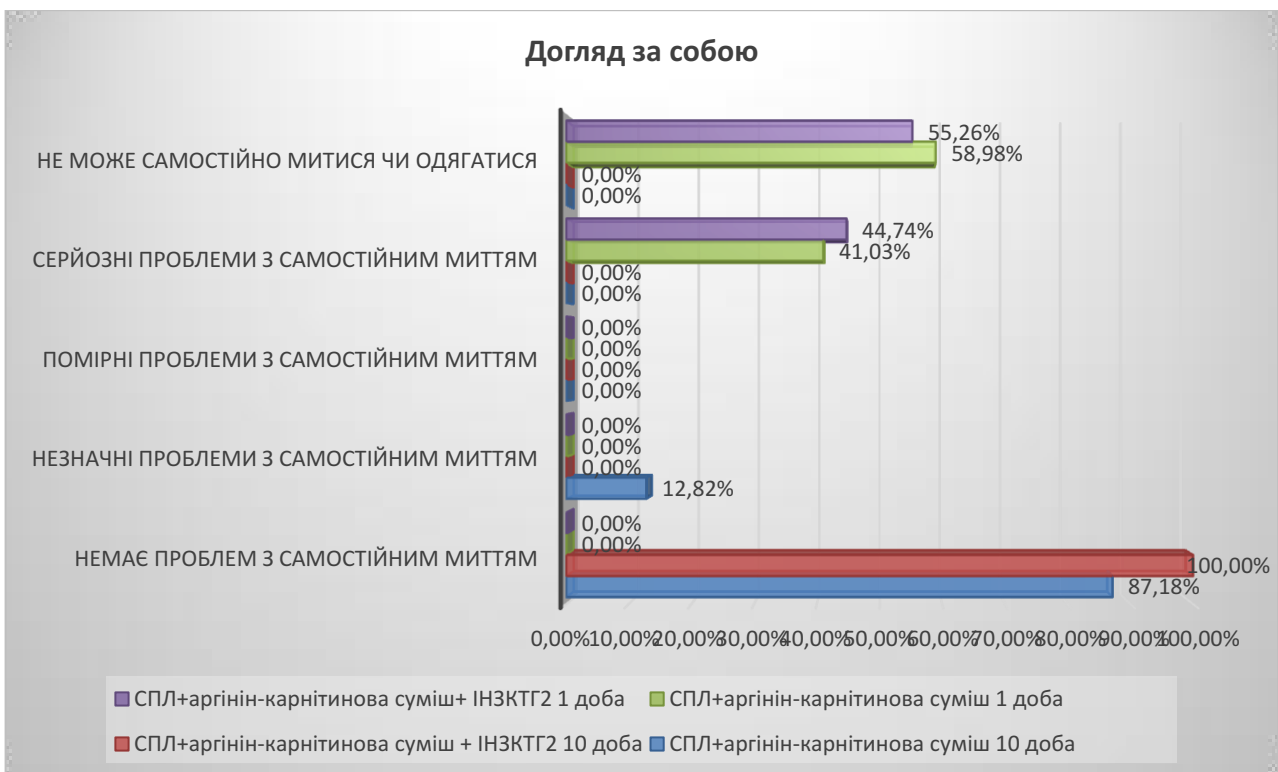


Рисунок 5.4 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Догляд за собою» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

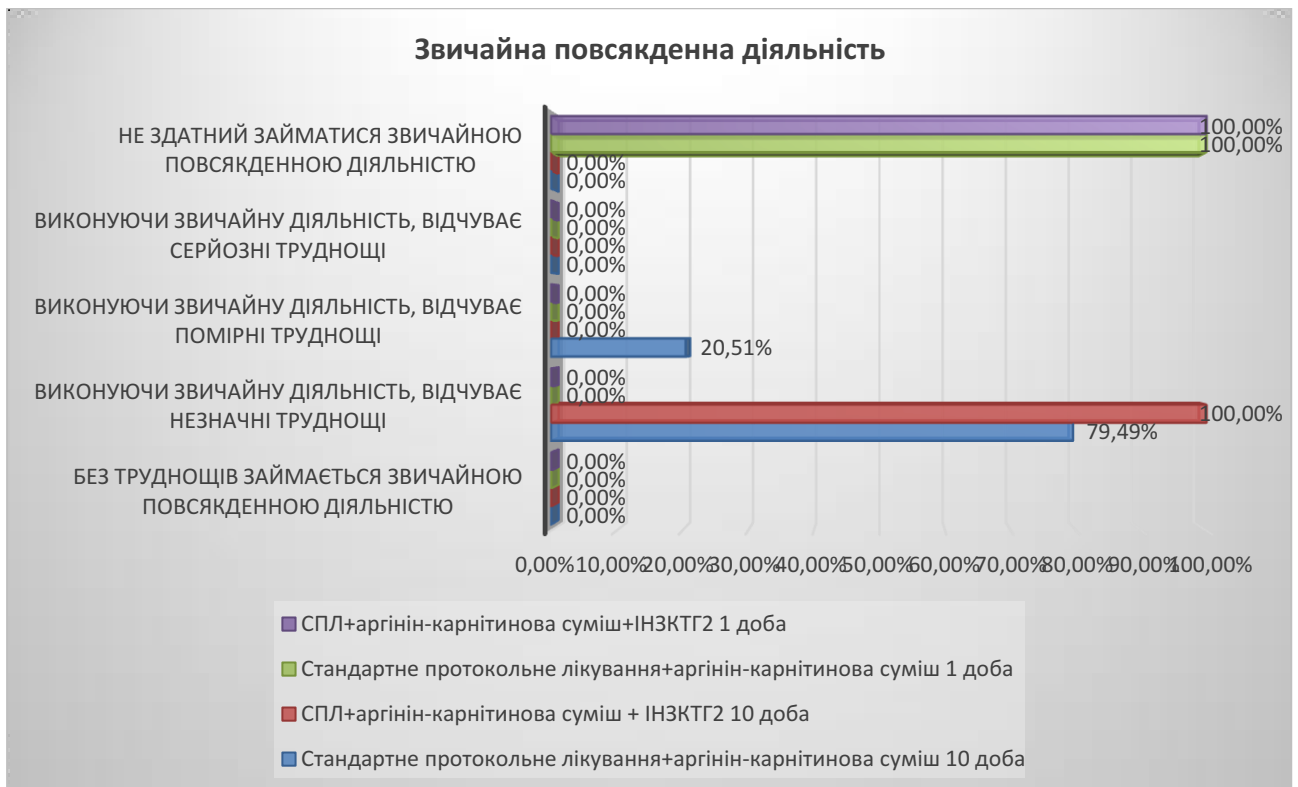


Рисунок 5.5 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Звичайна повсякденна діяльність» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження



Рисунок 5.6 – Суб’єктивна характеристика стану здоров’я обстежених пацієнтів за критерієм «Біль/дискомфорт» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

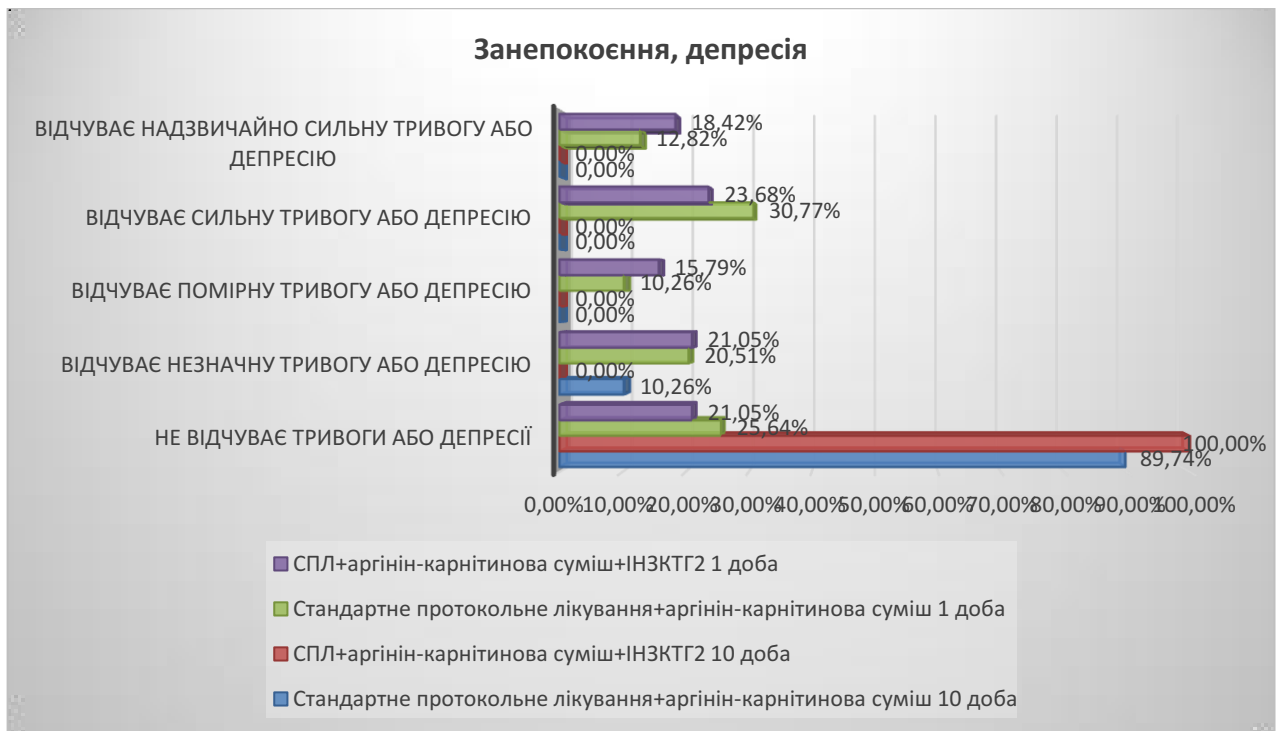


Рисунок 5.7 – Суб'єктивна характеристика стану здоров'я обстежених пацієнтів за критерієм «Занепокоєння, депресія» опитувальника EuroQol-5D-5L при госпіталізації та на 10-ту добу спостереження

Під впливом комплексного лікування з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші та ІНЗКТГ-2 суб'єктивні показники складової опитувальника достовірно відрізнялися від групи без додаткового призначення ІНЗКТГ-2 ($p < 0,05$). Таку складову опитувальника як «Рухливість», а саме «У мене немає проблем з пересуванням пішки», суб'єктивно відмічали 79,49 % обстежених на STEMI з коморбідним МС, що отримували стандартне протокольне лікування з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші та 100,0 % хворих, що отримували ІНЗКТГ-2 ($p < 0,05$); «Догляд за собою» – «У мене немає проблем із самостійним миттям або одяганням» відмічали відповідно 87,18 % та 100,0 %; «Звичайна повсякденна діяльність» – «Виконуючи звичайну повсякденну діяльність, я відчуваю незначні труднощі» спостерігали відповідно у 79,49 % та у 100,0 % обстежуваних ($p < 0,05$). 100,0 % досліджуваних хворих з додатковим призначенням ІНЗКТГ-2 відзначили, що не відчувають тривоги або депресії, тоді як у пацієнтів з додатковим призначенням лише аргінін-карнітинової суміші цей показник дорівнював –

89,74 % ($p < 0,05$). За критерієм «Біль/дискомфорт» – різниці між групами у вихідних та кінцевих даних не встановлено ($p > 0,05$).

5.2 Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

У вихідному стані (при поступленні в стаціонар) у більшості пацієнтів даної групи зареєстрована гіперглікемія натще, а саме у 92,1 % ($n = 35$), рівень глікованого гемоглобіну перевищував норму у 47,4 % ($n=18$). Подальше вивчення вуглеводного обміну у даних пацієнтів підтвердило його порушення: у 4 пацієнтів діагностовано цукровий діабет, у 10 хворих – порушену толерантність до глюкози та 18 хворих – порушення глікемії натще. Показники глікемії та ІР хворих на STEMI з МС представлені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5 – Показники глікемії та інсулінорезистентності у хворих на STEMI з МС, що отримували додатково L-аргінін/L-карнітин та ІНЗКТГ2

Показник	STEMI+МС+ Ст.лікув.+А/К- суміш + ІНЗКТГ2 ($n = 38$)	STEMI+МС+ Ст.лікув.+А/К- суміш ($n = 39$)	p
HbA1c, %	6,5 (4,3–6,7)	6,4 (4,5–6,6)	>0,05
Глюкоза у 1 добу, ммоль/л	7,5 (5,8–8,9)	7,4 (5,8–8,0)	>0,05
Глюкоза на 10 добу, ммоль/л	5,0 (4,2–6,9)	5,8 (5,6–7,2)	>0,05
Постпрандіальний рівень глюкози на 10 добу, ммоль/л	<u>6,1 (5,9–9,7)</u>	7,8 (4,9–7,3)	<0,05
ІРІ у 1 добу, мкОД/мл	15,63 (13,65–16,83)	14,82 (11,23-16,45)	>0,05
ІРІ на 10 добу, мкОД/мл	11,47 (10,90–14,45)	13,74 (12,40-15,32)	>0,05
Індекс НОМА, 1 доба	5,21 (3,70–6,72)	4,87 (2,01–5,39)	>0,05
Індекс НОМА, 10 доба	<u>2,5 (2,25–5,33)</u>	3,54 (1,62–5,22)	<0,05
Примітка. p – різниця достовірності між групами визначалася за критерієм χ^2 – Пірсона; підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.			

Як видно з представлених даних, у пацієнтів дослідної групи під впливом дапагліфлозину вже протягом першого тижня лікування суттєво покращувались показники вуглеводного обміну, нормалізувався рівень глюкози сироватки крові та постпрандіальний рівень глюкози. Окрім того, під впливом запропонованих методик лікування рівень індексу НОМА суттєво знижувався у пацієнтів обох досліджуваних груп ($p < 0,05$). При цьому у хворих на ІМ з додатковим призначенням L-аргінін/L-карнітинового комплексу індекс НОМА знизився в 1,30 рази, а у пацієнтів з додатковим призначенням L-аргінін/L-карнітинового комплексу та ІНЗКТГ2 індекс НОМА знизився в 2 рази, і досягав референтних значень.

Таким чином, додаткове включення дапагліфлозину в комплексне лікування хворих на STEMI, що виник на тлі МС супроводжується не лише нормалізацією обміну глюкози, але й достовірним зниженням індексу ІР, як одного з тригерів загострення коронарної хвороби та її ускладненого перебігу.

5.3 Динаміка гемодинамічних показників у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

Результати ехокардіографічного дослідження (табл. 5.6) засвідчують, що у вихідному стані у хворих на STEMI обох дослідних групи статистично не відрізняються, але суттєво відрізняються від аналогічних референтних значень. При цьому зауважимо, що у вихідному стані у хворих на STEMI діагностували систолічну та діастолічну дисфункцію ЛШ, про що свідчать збільшення показників КСОлш, E, A, E/A та зниження КДОлш, ФВ, IVRT та DT. Скоротлива функція лівого шлуночка внаслідок розвитку STEMI за показниками фракції викиду знижувалась у середньому на 26 %. В процесі лікування із застосуванням запропонованого комплексного лікування на 10 добу відмітили тенденцію до зменшення КДОлш, КСОлш, ПЛП та суттєве зростання ФВ, УО, E/A.

Таблиця 5.6 – Динаміка гемодинамічних показників у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ2 ($M \pm m$)

Показник		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
ТЗСлш, см	1	1,12 ± 0,16	1,11 ± 0,18	1,11 ± 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,12 ± 0,14	1,11 ± 0,23	1,11 ± 0,09	>0,05	>0,05	>0,05
ТМШП, см	1	1,11 ± 0,16	1,11 ± 0,12	1,10 ± 0,08	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,11 ± 0,22	1,11 ± 0,10	1,10 ± 0,10	>0,05	>0,05	>0,05
КДРлш, см	1	5,52 ± 0,08	5,58 ± 0,10	5,67 ± 0,11	>0,05	>0,05	>0,05
	2	5,51 ± 0,18	5,57 ± 0,22	5,66 ± 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
КДОлш, мл	1	149,8 ± 1,2	135,1 ± 1,3	133,1 ± 1,2	<0,05	>0,05	<0,05
	2	150,2 ± 1,1	138,4 ± 1,6	136,2 ± 1,1	<0,05	>0,05	<0,05
КСОлш, мл	1	87,1 ± 2,2	82,2 ± 2,1	79,3 ± 2,6	>0,05	>0,05	>0,05
	2	88,3 ± 2,1	83,3 ± 2,4	80,4 ± 2,1	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT,мс	1	82,4 ± 1,8	75,1 ± 1,1	65,2 ± 1,4	<0,05	<0,05	<0,05
	2	82,2 ± 1,6	74,3 ± 1,2	67,2 ± 1,3	<0,05	<0,05	<0,05
DT,мс	1	227,4 ± 4,2	222,1 ± 4,1	209,3 ± 4,3	<0,05	<0,05	<0,05
	2	228,2 ± 4,1	221,1 ± 4,2	211,2 ± 4,1	<0,05	<0,05	<0,05
Е, см/с	1	61,3 ± 1,8	51,4 ± 1,3	44,2 ± 1,1	<0,05	<0,05	<0,05
	2	61,1 ± 1,6	52,6 ± 1,2	45,3 ± 1,1	<0,05	<0,05	<0,05
А, см/с	1	45,2 ± 1,1	39,2 ± 1,1	34,6 ± 1,4	>0,05	>0,05	>0,05
	2	44,6 ± 1,2	39,4 ± 1,2	35,8 ± 1,4	<0,05	>0,05	<0,05
Е/А	1	1,36 ± 0,04	1,31 ± 0,04	1,27 ± 0,04	>0,05	>0,05	<0,05
	2	1,37 ± 0,03	1,34 ± 0,04	1,26 ± 0,08	>0,05	>0,05	<0,05
ПЛП, см ²	1	32,3 ± 1,1	33,4 ± 1,1	32,8 ± 1,4	>0,05	>0,05	>0,05
	2	32,1 ± 1,3	33,1 ± 1,5	32,6 ± 1,2	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, %	1	44,1 ± 0,6	48,7 ± 0,2	<u>52,4 ± 0,2</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	44,2 ± 0,4	47,5 ± 0,6	49,4 ± 0,2	<0,05	<0,05	<0,05
УО, мл	1	49,3 ± 2,1	60,1 ± 2,1	<u>64,4 ± 2,8</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	49,1 ± 2,2	59,2 ± 1,8	60,4 ± 2,7	<0,05	>0,05	<0,05

Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на STEMI з МС під впливом стандартного лікування та з додатковим призначенням L-аргініну та L-карнітину + ІНЗКТГ2 (n=38) та L-аргініну та L-карнітину (n=39).

Примітка 2. p₁, p₂, p₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на STEMI у 1й та 10 день лікування, у хворих на ІМ у 10 і 28 день та між хворими на 1 і 28 день.

Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.

Після закінчення вказаного комплексного лікування достовірно покращувались показники, що характеризують скоротливість міокарда, зокрема суттєво зростали ФВ, УО та зменшувались КСОлш, ПЛП. Одночасно збільшувалась спроможність міокарда до розслаблення, зокрема збільшувався коефіцієнт E/A, зменшувався КДРлш та КДОлш.

Зміна гемодинамічних показників у хворих на STEMI з МС суттєво не залежали від статевої ознаки і віку хворих. Виключенням стали значення коефіцієнта E/A, ФВ, УО, IVRT, DT, які були достовірно нижчими у осіб старшої вікової категорії. Можливо, це пов'язано із склеротичною ригідністю стінок ЛШ і нездатністю їх до адекватного скорочення та розслаблення у осіб похилого віку. Даний факт підтверджується тим, що у хворих молодого віку частіше відмічали ознаки діастолічної дисфункції за релаксаційним типом (зменшувались E, E/A та зростали IVRT, DT, A), тоді як в осіб похилого віку переважала діастолічна дисфункція за рестриктивним типом, що супроводжувалось збільшенням E/A та зменшенням IVRT, DT.

У вихідному стані між відповідними показниками гемодинаміки у хворих на ІМ з МС різниці не виявлено. При порівнянні цих показників після проведеного комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину у першій дослідній групі та L-аргініну та L-карнітину + дапагліфлозин у другій дослідній групі відмітили, що ФВ достовірно покращувалась у хворих обох груп, проте у осіб з додатковим включенням ІНЗКТГ2 вона вже на 10 день лікування була достовірно вищою (на 1,2 %) і така тенденція зберігалась до 28 дня (на 3,2 %). Одночасно у пацієнтів цієї групи відмічено зниження діастолічної дисфункції, перехід псевдонормального типу розслаблення в гіпертрофічний.

Отримані позитивні результати можна пояснити нормалізацією енергетичного обміну в кардіоміоцитах під впливом ІНЗКТГ2 – дапагліфлозину.

5.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

Перспективним завданням даного дослідження було уточнити особливості змін показників ендотеліальної функції судин у хворих на ІМ з супутнім МС, а також дослідити терапевтичну ефективність комплексного впливу на ендотеліальну дисфункцію судин L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2. В процесі дослідження було встановлено, що у вихідному стані показники функціонального стану ендотелію у хворих на STEMI в поєднанні з МС обох груп, були суттєво порушені (рис. 5.8, табл. 5.7).

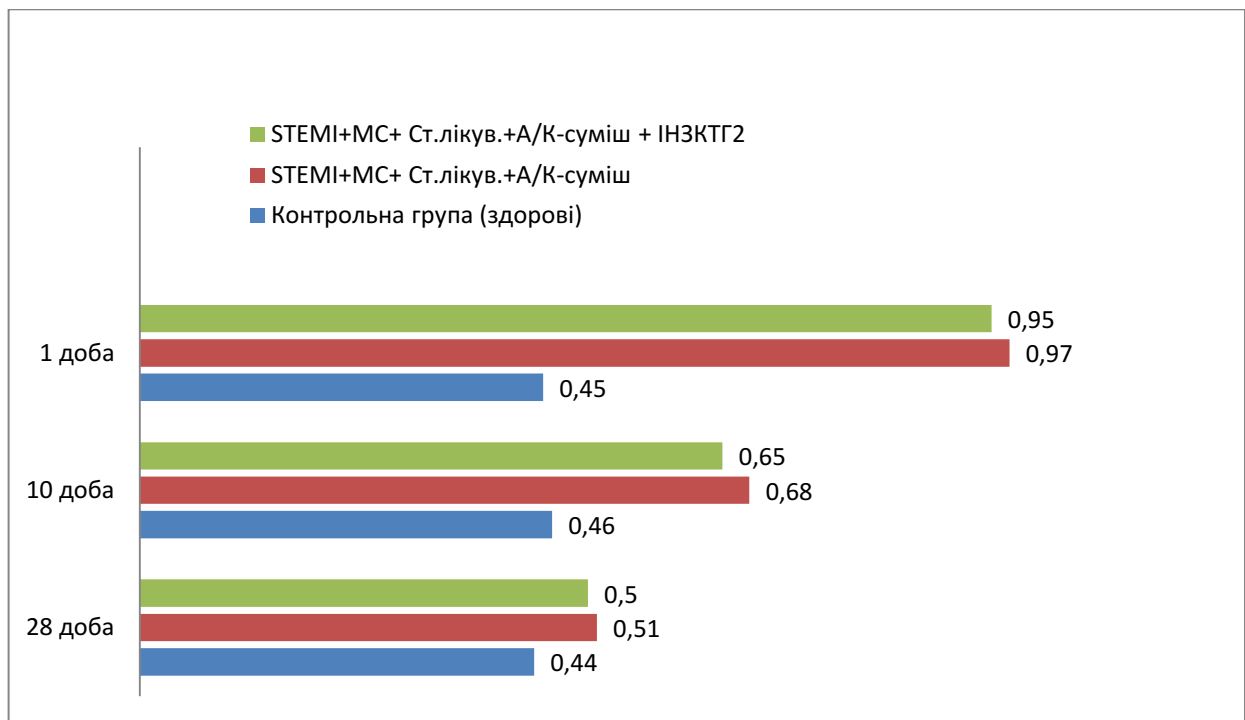


Рисунок 5.8 – Динаміка рівня концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові під впливом запропонованих програм лікування

Так, при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на STEMI в поєднанні з МС був в 2,1 рази вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентної ангіопластики коронарної судини та її стентування. В наступні 10 діб

стаціонарного етапу медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 у пацієнтів цієї групи активність ЕТ-1 знижувалась на 31,6 % ($P < 0,05$), а після одномісячного лікування його активність в плазмі крові достовірно знижувалась ще на 23 % і досягала рівня як в осіб контрольної групи ($P > 0,05$). Тобто, застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 у хворих на ІМ в поєднанні з МС сприяло швидкому зниженню (протягом 10 діб) і повному відновленню (протягом 28 діб) активності ендотеліну-1 в плазмі крові цих пацієнтів.

Таблиця 5.7 – Вплив комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 на зміни показників ендотеліальної функції судин у хворих на STEMI з МС ($M \pm m$)

Показники		1 день	10 день	28 день	p_1	p_2	p_3
NO ₂ , мкмоль/л	1	11,38 ± 0,28	11,61 ± 0,32	12,06 ± 0,41	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>5,21 ± 0,20</u>	<u>8,02 ± 0,28</u>	11,04 ± 0,28	>0,05	>0,05	<0,05
	3	<u>5,04 ± 0,24</u>	<u>7,83 ± 0,28</u>	10,98 ± 0,32	>0,05	>0,05	<0,05
NO ₃ , мкмоль/л	1	24,86 ± 0,42	25,12 ± 0,54	25,32 ± 0,48	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>12,23 ± 0,25</u>	<u>20,05 ± 0,37</u>	24,43 ± 0,35	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>12,31 ± 0,32</u>	<u>19,84 ± 0,21</u>	24,22 ± 0,36	<0,05	<0,05	<0,05
NO _ε , мкмоль/л	1	36,24 ± 0,26	36,73 ± 0,32	37,38 ± 0,41	>0,05	>0,05	>0,05
	2	<u>18,12 ± 0,22</u>	<u>27,91 ± 0,32</u>	36,18 ± 0,27	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>17,35 ± 0,33</u>	<u>27,67 ± 0,38</u>	35,20 ± 0,42	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2, 3 – відповідно показники в групі контролю(здорові) та хворих на STEMI з МС і з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші+ ІНЗКТГ-2 (n=38) та аргінін-карнітинової суміші (n=39).							
Примітка 2. p_1 , p_2 , p_3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1-й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи контролю.							

Разом з тим, аналіз представлених результатів показав, що одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на STEMI в поєднанні з МС в період загострення основної хвороби наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Концентрація нітратів та нітритів у вихідному стані у хворих

даної дослідної групи знижувалась в 2 рази, а загальний їх вміст в плазмі крові падав на 50,0 %. Відмітимо також, що застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 у пацієнтів цієї групи суттєво впливало на концентрацію нітритів та нітратів в плазмі крові, їх рівень достовірно зростав вже до 10 доби лікування і по завершенні стаціонарного етапу комплексного медикаментозного з включенням L-аргініну та L-карнітину та ІНЗКТГ-2 досягав референтної норми і суттєво не відрізнявся від даних у осіб контрольної групи.

В процесі лікування зареєстровано тенденцію до покращення показників ендотеліальної функції. Відсутність достовірної різниці у показниках ендотеліальної функції у пацієнтів в процесі лікування дапагліфлозином можна пояснити нетривалим використанням ІНЗКТГ2 та швидким і вираженим впливом на ендотеліальну функцію L-аргініну, який входить в склад тіворелю.

5.5 Динаміка показників ліпідного обміну, редокс-системи та активності системної запальної реакції у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

Дисліпідемія має суттєве значення у розвитку ІМ, будучи метаболічним фактором формування та десенсибілізації атеросклеротичної бляшки з подальшим виникненням гострого коронарного тромбозу.

З урахуванням того, що біологічна дія інсуліну не обмежується регуляцією вуглеводного обміну та поширюється і на ліпідний метаболізм, цілком логічним є оцінка параметрів ліпідного спектру крові у взаємозв'язку з наявністю МС. Прийнята в даний час орієнтація на визначення вмісту окремих параметрів ліпідного спектру, дозволяє оцінити ризик виникнення ІХС, але не дає уявлення про наявність ІР. Вивчення у хворих на інфаркт міокарда ІР та її впливу на параметри ліпідного спектру та розвиток атеросклеротичної бляшки і

ГКС дозволяє розширити уявлення про роль ІР в патогенезі ІМ, а також розширює можливості медикаментозного впливу на ці процеси.

Наявність коморбідного МС при ІМ давно асоціюють з більш вираженими порушеннями ліпідного метаболізму, вуглеводного обміну та ІР, що й стало обґрунтуванням для даного напрямку дослідження.

У вихідному стані не відмічено достовірної різниці у показниках ліпідного обміну між дослідними групами (рис. 5.9).

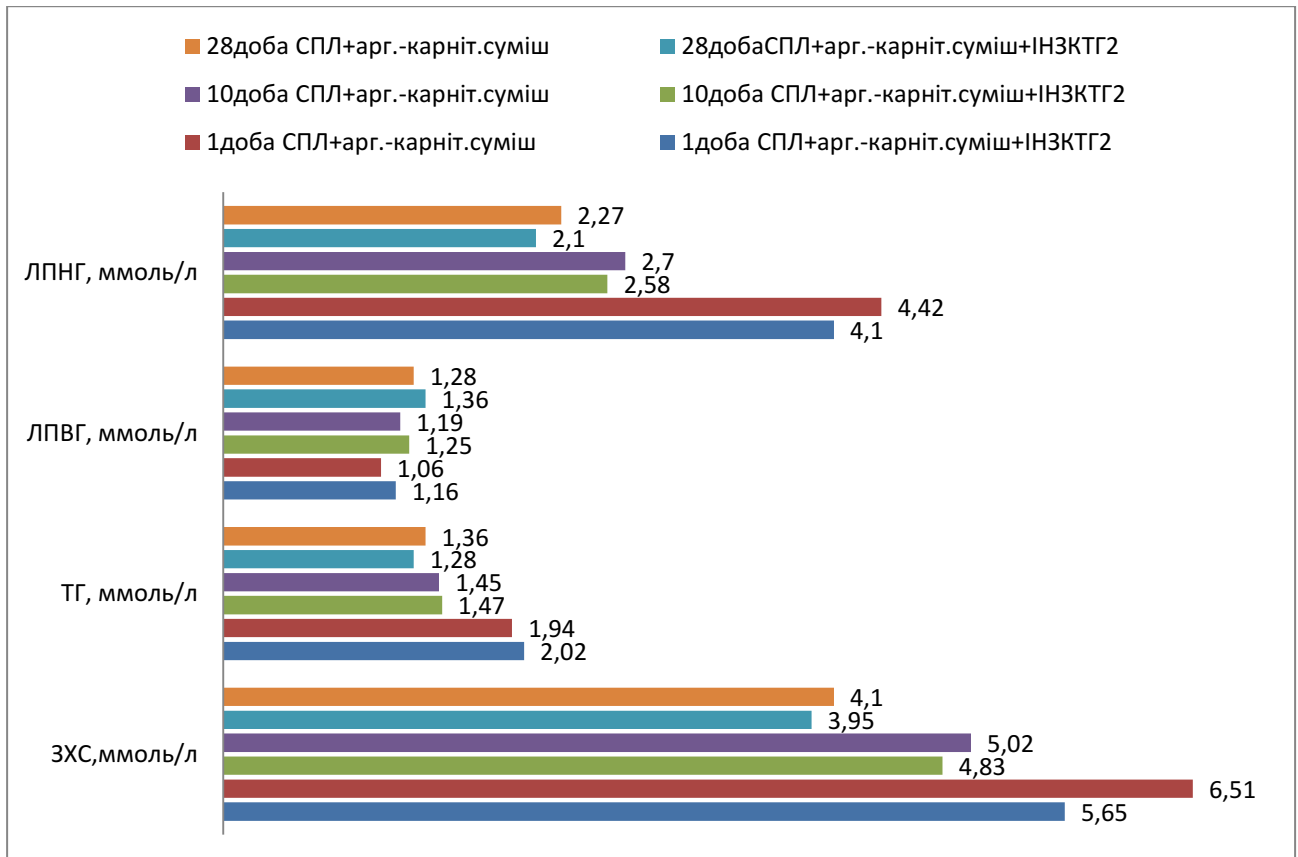


Рисунок 5.9 – Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2

Виявлені на початку лікування помірні порушення показників ліпідограми у хворих на STEMI з МС, що проявлялись достовірним підвищенням рівня ЗХС та ТГ. Впродовж лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину та ІНЗКТГ-2 достовірно знижувались ТГ, ЛПНЩ та суттєво збільшувався рівень ЛПВЩ на 10 та 28 добу. Зауважимо, що ці показники були

нижчі, ніж у групі лише з додатковим призначенням L-аргініну та L-карнітину (без ІНЗКТГ-2). Тобто, вживання ІНЗКТГ2 асоціювалось з додатковим зниженням рівня атерогенних ліпідів крові та зростанням рівня ЛПВЩ.

Щодо реакції показників редокс-системи на додатковий прийом ІНЗКТГ2, то відмітимо, що у вихідному стані різниці між двома дослідними групами не було ($p > 0,05$), але в процесі лікування з додатковим вживанням дапагліфлозину відмічено помірну активацію антиоксидантних ферментних систем – глутатіонової, каталази та супероксиддисмутази (табл. 5.8). Одночасно відмічена тенденція до зниження активності перекисного окислення ліпідів.

Таблиця 5.8 – Динаміка показників редокс-системи у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 ($M \pm m$)

Показники		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
Малоновий диальдегід, мкмоль/л	1	7,32 ± 0,13	5,03 ± 0,16	3,11 ± 0,12	<0,05	<0,05	<0,05
	2	7,30 ± 0,10	5,36 ± 0,18	3,68 ± 0,14	<0,05	<0,05	<0,05
Церулоплазмін, мг/л	1	183,4 ± 1,1	264,3 ± 1,2	331,8 ± 2,4	<0,05	<0,05	<0,05
	2	182,1 ± 1,4	262,3 ± 1,6	332,6 ± 2,1	<0,05	<0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль/100 мл	1	16,36 ± 0,10	36,04 ± 0,13	44,56 ± 0,11	<0,05	<0,05	<0,05
	2	15,11 ± 0,12	34,41 ± 0,16	43,58 ± 0,12	<0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, мккат/л	1	14,37 ± 0,12	18,64 ± 0,12	19,73 ± 0,12	<0,05	>0,05	<0,05
	2	14,02 ± 0,16	17,10 ± 0,11	19,62 ± 0,11	<0,05	>0,05	<0,05
Супероксиддисмутаза, ум.од.	1	30,42 ± 0,21	43,36 ± 0,15	50,12 ± 0,16	<0,05	<0,05	<0,05
	2	30,11 ± 0,20	44,18 ± 0,12	49,28 ± 0,14	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники хворих на STEMI з МС з додатковим призначенням аргінін-карнітонової суміші та ІНЗКТГ-2 (n=38) і аргінін-карнітонової суміші (n=39).							
Примітка 2. p ₁ , p ₂ , p ₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							

У вихідному стані у хворих на ІМ з МС відмічено активацію показників системного запального процесу (табл. 5.9). Зокрема, діагностували підвищення

ШОЕ та рівень фібриногену, спостерігався лейкоцитоз із зміщенням формули вліво, зростала концентрація СРБ та α -ФНП.

Таблиця 5.9 – Динаміка показників активності системного запального процесу у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 (M \pm m)

Показник		1 день	10 день	28 день	p ₁	p ₂	p ₃
Фібриноген, г/л	1	5,54 \pm 0,18	<u>3,93 \pm 0,23</u>	<u>3,10 \pm 0,13</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	5,62 \pm 0,22	4,09 \pm 0,21	4,02 \pm 0,14	>0,05	>0,05	<0,05
Лейкоцити, $\cdot 10^9$ /л	1	11,10 \pm 0,15	<u>8,37 \pm 0,14</u>	<u>7,26 \pm 0,12</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	10,76 \pm 0,12	9,83 \pm 0,16	8,72 \pm 0,16	>0,05	>0,05	<0,05
ШОЕ, мм/год	1	13,10 \pm 0,10	<u>10,23 \pm 1,12</u>	<u>8,01 \pm 1,13</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	12,63 \pm 0,35	14,12 \pm 1,28	11,02 \pm 1,10	>0,05	<0,05	>0,05
СРБ, мг/л	1	6,61 \pm 0,14	<u>2,18 \pm 0,11</u>	<u>1,01 \pm 0,14</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	6,50 \pm 0,08	3,10 \pm 0,16	1,95 \pm 0,16	>0,05	<0,05	<0,05
α -ФНП, пкг/мл	1	89,22 \pm 1,16	<u>47,18 \pm 1,16</u>	<u>41,72 \pm 1,14</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	2	88,34 \pm 1,22	67,23 \pm 1,11	62,27 \pm 1,18	<0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники хворих на STEMI з МС з додатковим призначенням аргінін-карнітонової суміші та ІНЗКТГ-2 (n=38) і аргінін-карнітонової суміші (n=39).							
Примітка 2. p ₁ , p ₂ , p ₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та у 1 і 28 день.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи контролю.							

Разом з тим, як видно із представлених даних, у процесі лікування з додатковим включенням в комплексну медикаментозну терапію ІНЗКТГ-2 у хворих на ІМ з МС до 10 дня достовірно знижувалися ШОЕ, рівень СРБ, лейкоцитів, концентрація α -ФНП та фібриногену (p<0,05). Описана тенденція змін вказаних показників зберігалась до закінчення стаціонарного курсу лікування. І навпаки, у хворих, що отримували лише аргінін-карнітиновий комплекс відмічено лише тенденцію до нормалізації ШОЕ, лейкоцитів та

фібриногену, але при цьому показники лейкоцитозу, ФНП-а та СРБ були вищими за норму.

Резюме. Підсумовуючи отримані результати, слід зауважити, що при застосуванні комплексної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину та ІНЗКТГ2- дапагліфлозину у хворих на STEMI в поєднанні з МС досягнуто вираженої позитивної динаміки клінічних проявів не лише основного захворювання, а й метаболічних порушень.

Так, під впливом комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ2 у хворих відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності на 65 % вже на другу добу спостереження. При цьому зауважимо, що на 8-10 добу лікування з додатковим використанням дапагліфлозину відмічено достовірне зниження частоти реєстрації таких порушень ритму, як синусна тахікардія та суправентрикулярна екстрасистоля. По завершенні 28 денного курсу стандартної терапії прояви СН виявлено лише у 2,6 % досліджуваних, що у 3,96 рази менше ніж у групі без призначення ІНЗКТГ2 ($p < 0,05$).

Одночасно у пацієнтів цієї групи під впливом комплексного лікування з додатковим призначенням ІНЗКТГ2 достовірно покращилися суб'єктивні показники якості життя за всіма складовими опитувальника EuroQol-5D-5L.

Додаткове включення дапагліфлозину в комплексне лікування хворих на STEMI, що виник на тлі МС, супроводжується не лише нормалізацією обміну глюкози, але й достовірним зниженням індексу інсулінорезистентності (індекс НОМА знизився в 2 рази, і досягав референтних значень), який вважають одним з основних тригерів загострення коронарної хвороби та її ускладненого перебігу.

Відмічено також додатковий позитивний вплив комплексного лікування на параметри центральної та периферичної гемодинаміки. Фракція викиду достовірно покращувалась у хворих обох груп, проте у осіб з додатковим включенням ІНЗКТГ2 вона вже на 10 день лікування була достовірно вищою (на 1,2 %) і така тенденція зберігалась до 28 дня (на 3,2 %). Покращення

систоло-діастолічної функції серця супроводжувалось тенденцією до покращення показників ендотеліальної функції судин.

Отриманий ендотеліймодифікуючий ефект дапагліфлозину можна пояснити, як нормалізацією вуглеводного обміну у коморбідних хворих, так і його корегуючим впливом на функціональний стан редокс-системи, так як в процесі лікування дапагліфлозином відмічено помірну активацію антиоксидантних ферментних систем (глутатіонової, каталази та супероксиддисмутази) з одночасним зниженням активності перекисного окислення ліпідів.

Результати досліджень, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [130, 248, 250, 261, 315, 318].

РОЗДІЛ 6

**ОЦІНКА ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМБІНОВАНОГО
ЛІКУВАННЯ З ВКЛЮЧЕННЯМ АРГІНІН-КАРНІТИНОВОЇ СУМІШІ
ТА ЗВОРОТНЬОГО ІНГІБІТОРА НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО
КОТРАНСПОРТЕРА ГЛЮКОЗИ 2 ТИПУ у ХВОРИХ НА STEMI
В ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

6.1 Динаміка клінічних даних протягом 3 і 6 місяців у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом лікування з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

Протягом періоду спостереження у всіх учасників дослідження проводився збір відомостей про розвиток таких подій: ГКС, повторна реваскуляризація (АКШ або ЧКВ), госпіталізація через декомпенсацію ХСН, смерть від серцево-судинних причин.

Дослідну групу склали 31 пацієнт, які входили у групу лікування аргінін-карнітиновою сумішшю та ІНЗКТГ-2, решта 7 пацієнтів після виписки з лікарні припинили приймати ІНЗКТГ-2, тому були виключені з дослідження. Групу порівняння склали 34 пацієнти, які окрім стандартного лікування отримували лише аргінін-карнітинову суміш, решта 5 пацієнтів не вийшли з нами на зв'язок чи відмовилися у подальшому дослідженні.

Усього протягом 6 місяців після виконання ЧКВ та проведеного лікування, у спільній вибірці зареєстровано 16 (24,61 %) несприятливих серцево-судинних подій, з них 11(68,75%) у групі порівняння та 5 (31,25 %) у дослідній групі. У 9 (56,25 %) пацієнтів відзначено розвиток ГКС, серед них у 6 (37,50 %) за даними КАГ виявлено рестеноз у стенті, а у 3 (18,75 %) відзначено прогресування атеросклерозу, що вимагало виконання повторного ЧКВ з стентуванням іншої судини. У 3 (18,75 %) пацієнтів визначено показання до повторної реваскуляризації міокарда методом АКШ у плановому порядку.

Чотирьох (25,0 %) пацієнтів госпіталізовано з приводу декомпенсації ХСН. Летальні результати у період спостереження не зареєстровані.

У таблиці 6.1 представлені дані щодо основних несприятливих серцево-судинних подій протягом 6 місяців після проведеного лікування в досліджуваних групах. З представлених даних видно, що в пацієнтів основної дослідної групи достовірно рідше виникали несприятливі серцево-судинні події у віддалений (через 6 місяців) період, ніж у хворих з групи порівняння ($p < 0,05$). А таке ускладнення як госпіталізація з приводу загострення ХСН у групі з додатковим призначенням ІНЗКТГ-2 взагалі не діагностовано.

Таблиця 6.1 – Основні несприятливі серцево-судинні події протягом 6 місяців після проведеного лікування в досліджуваних групах.

Події	Дослідна група (n = 31)	Група порівняння (n = 34)	p
Всі несприятливі події	5 (16,12 %)	11 (32,35 %)	<0,05
ГКС+ЧКВ рестенозу	3 (9,68 %)	3 (8,82 %)	>0,05
ГКС + ЧКВ de novo	0 (0,0 %)	2 (5,88 %)	>0,05
АКШ планово	2 (6,44 %)	2 (5,88 %)	>0,05
Госпіталізація з приводу ХСН	-	4 (11,76 %)	<0,05
Примітка. p – достовірність різниці за критерієм χ^2 – Пірсона.			

Окрім того, усім пацієнтам повторно проводили заміри обводу талії (ОТ) і стегон (ОС), відношення ОТ/ОС, а також визначали масу тіла (кг), ріст (м), індекс маси тіла – ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$). Вказані антропометричні показники у хворих даних груп представлені у таблиці 6.2. Як видно з представлених даних, на фоні застосування ІНЗКТГ-2 в дозі 10 мг/добу відмічено статистично значущі зміни антропометричних показників. За 6 місяців спостереження у пацієнтів цієї групи, ІМТ знизився на 5,5 % порівняно з вихідним рівнем. Крім того, зниження ІМТ поєднувалося зі статистично значущим зменшенням об'єму талії в середньому на 2,9 % та помірним зниженням співвідношення ОТ/ОС на 1,94 %.

У групі порівняння статистично значимих змін антропометричних показників в процесі дослідження не встановлено. Зниження ваги, ІМТ, ОТ,

ОТ/ОС на фоні застосування дапагліфлозину статистично значно перевищувало групу порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 6.2 – Динаміка антропометричних показників у обстежених груп хворих, які отримували різні програми лікування у післяінфарктному періоді

Показник		На момент госпіталізації (n = 38)	Через 3 місяці (n = 31)	Через 6 місяців (n = 31)	p ₁	p ₂	p ₃
ІМТ	1	32,6 (28,8-34,2)	31,7 (28,2-33,4)	<u>30,8 (27,5-32,5)</u>	>0,05	>0,05	<0,05
	2	32,1 (29,2-34,6)	31,8 (28,2-33,4)	31,6 (27,5-32,5)	>0,05	>0,05	>0,05
ОТ	1	105,0 (101,0-109,0)	103,0 (100,0-106,0)	<u>102,0 (100,0-106,0)</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	105,5 (102,0-109,0)	104,0 (100,0-106,0)	104,0 (100,0-106,0)	>0,05	>0,05	>0,05
ОС	1	102,0 (98,0-104,0)	102,0 (98,0-104,0)	101,0 (96,5-102,5)	>0,05	>0,05	>0,05
	2	101,0 (99,0-104,0)	101,0 (98,0-104,0)	101,0 (96,5-102,5)	>0,05	>0,05	>0,05
ОТ/ОС	1	1,03 (0,7-1,2)	<u>1,01 (0,7-1,2)</u>	<u>1,01 (0,7-1,2)</u>	<0,05	>0,05	<0,05
	2	1,04 (0,7-1,2)	1,03 (0,7-1,2)	1,03 (0,7-1,2)	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. 1, 2 – відповідно дані у пацієнтів дослідної та групи порівняння; підкреслені значення достовірно відрізняються від аналогічних даних групи порівняння ($p < 0,05$).

Проводячи оцінку якості життя пацієнтів хворих на STEMI в поєднанні з МС за опитувальником EuroQol-5D-5L через 3 місяці після початку комплексного лікування відмічено, що за таким критерієм, як «Рухливість», а саме «У мене немає проблем з пересуванням пішки», суб'єктивно відмічали 85,3 % обстежених на STEMI з коморбідним МС, які отримували стандартне протокольне лікування з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші та 100,0 % хворих, що отримували ІНЗКТГ-2 ($p < 0,05$); 100,0 % досліджуваних хворих з додатковим призначенням ІНЗКТГ-2 відзначили, що не відчувають тривоги або депресії, тоді як у пацієнтів з додатковим призначенням лише аргінін-карнітинової суміші цей показник складав – 82,4 % ($p < 0,05$). За усіма іншими критеріями опитувальника різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$).

Оцінка показників якості життя через 6 місяців у досліджуваних групах показала, що за таким критерієм, як «Рухливість», а саме «У мене немає проблем з пересуванням пішки», суб'єктивно відмічали 79,4 % обстежених на STEMI з коморбідним МС, які отримували стандартне протокольне лікування з

додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші та 100,0 % хворих, що отримували ІНЗКТГ-2 ($p < 0,05$); «Звичайна повсякденна діяльність» – «Без труднощів займається звичайною повсякденною діяльністю» спостерігали відповідно у 100,0 % обстежуваних хворих з додатковим призначенням ІНЗКТГ-2 та лише у 73,5 % хворих без додаткового призначення ІНЗКТГ-2 ($p < 0,05$). 100,0 % досліджуваних хворих з додатковим призначенням ІНЗКТГ-2 відзначили, що не відчувають тривоги або депресії, тоді як у пацієнтів групи порівняння цей показник дорівнював – 70,6 % ($p < 0,05$). За критерієм «Біль/дискомфорт» – 100,0 % хворих дослідної групи «Не відчуває болю чи дискомфорту», тоді як в групі порівняння цей показник – 79,4 % ($p < 0,05$). За критерієм «Догляд за собою» достовірної різниці між групами не встановлено ($p > 0,05$).

З представлених даних бачимо, що у хворих з додатковим призначенням лише аргінін/карнітинової суміші через 3 місяці спостереження виявлено поступове суб'єктивне погіршення якості життя за критерієм «Рухливість» та «Депресія, тривога», а вже через 6 місяців спостерігається погіршення якості життя за усіма критеріями, окрім «Догляд за собою», тоді як у хворих з додатковим призначенням ІНЗКТГ-2 таких змін не виявлено. Різниця суб'єктивних показників якості життя за опитувальником EuroQol-5D-5L між пацієнтами основної дослідної групи та групи порівняння виявилась статистично достовірною ($p < 0,05$).

6.2 Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням аргінін-карнітинової суміші та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

На момент госпіталізації пацієнти обох досліджуваних груп мали незадовільний контроль вуглеводного обміну за даними рівня HbA1c та індексу НОМА, що свідчило про виражену ІР. Застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу протягом 6 місяців призвело до статистично значущого зниження

рівня HbA1c та індексу НОМА. Уже через 3 місяці порівняно з вихідними значеннями рівень HbA1c знизився на 13,9 %, а через 6 місяців – на 18,5 %. Тоді як в групі без додаткового призначення ІНЗКТГ-2 рівень HbA1c знизився лише на 3,1 % через 3 місяці, та на 1,6 % через 6 місяців (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Показники глікемії та інсулінорезистентності у хворих на STEMI з МС, які додатково отримували L-аргінін/L-карнітин та ІНЗКТГ2

Показник	STEMI+МС+ Ст.лікув.+А/К-суміш + ІНЗКТГ2 (n = 31)	STEMI+МС+ Ст.лікув.+А/К- суміш (n = 34)	p
HbA1c, % на момент госпіталізації	6,5 (4,3–6,7)	6,4 (4,5–6,6)	>0,05
HbA1c, % через 3 місяці	<u>5,6 (4,2-5,7)</u>	6,2 (4,8-6,4)	<0,05
HbA1c, % через 6 місяців	<u>5,3 (4,8-5,5)</u>	6,3 (5,1-6,7)	<0,05
Глюкоза на момент виписки, ммоль/л	5,0 (4,2–6,9)	5,8 (5,6–7,2)	>0,05
Глюкоза через 3 місяці, ммоль/л	<u>4,8 (4,1-5,3)</u>	6,0 (5,5-6,5)	<0,05
Глюкоза через 6 місяців, ммоль/л	<u>4,6 (4,2-5,6)</u>	6,2 (5,4-6,9)	<0,05
ІРІ на момент виписки, мкОД/мл	11,47 (10,90 – 14,45)	13,74 (12,40-15,32)	>0,05
ІРІ через 3 місяці, мкОД/мл	11,25 (10,15-13,80)	13,86 (11,45-14,68)	>0,05
ІРІ через 6 місяців, мкОД/мл	<u>11,15 (10,05 – 13,20)</u>	14,88 (11,76- 16,10)	<0,05
Індекс НОМА, на момент виписки	<u>2,5 (2,25 – 5,33)</u>	3,54 (1,62–5,22)	<0,05
Індекс НОМА, через 3 місяці	<u>2,4 (2,10 – 4,25)</u>	3,7 (2,81 – 5,15)	<0,05
Індекс НОМА, через 6 місяців	<u>2,3 (2,15 – 4,20)</u>	4,1 (2,86 – 5,65)	<0,05
Примітка. p – різниця достовірності між групами за критерієм χ^2 – Пірсона; підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.			

Слід також відмітити, що епізодів гіпоглікемії у пацієнтів, які приймали дапагліфлозин, за період спостереження не зареєстровано. У групі порівняння статистично значущої зміни параметрів глікемічного профілю не відбулося. Повторні обстеження пацієнтів показали, що через 3 і 6 місяців показники глікемії натще, HbA1c та індексу НОМА були вірогідно нижче у пацієнтів, які приймали дапагліфлозин ($p < 0,05$).

6.3 Динаміка гемодинамічних показників через 3 та 6 місяців у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

Результати ехокардіографічного дослідження (табл. 6.4) через 3 і 6 місяців, показують, що під впливом лікування дапагліфлозином 10 мг/добу достовірно зростає фракція викиду (на 3,2 % через 3 місяці і на 6,1 % через 6 місяців), тоді як у групі порівняння, які отримували лише аргінін/карнітинову суміш, фракція викиду протягом 3 місяців спостереження не зростала, а до кінця 6 місяця навіть помірно знижувалася (на 2,2 %), що на нашу думку, свідчить про необхідність проведення повторного курсу лікування аргінін/карнітиною сумішшю через 6 місяців після STEMI на фоні МС.

Таблиця 6.4 Динаміка гемодинамічних показників у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ2 ($M \pm m$)

Показник		28 день	3 місяці	6 місяців	p ₁	p ₂	p ₃
1		2	3	4	5	6	7
ГЗСлш, см	1	1,11 ± 0,10	1,10 ± 0,35	1,10 ± 0,15	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,11 ± 0,09	1,11 ± 0,10	1,10 ± 0,72	>0,05	>0,05	>0,05
ТМШП, см	1	1,10 ± 0,08	1,10 ± 0,02	1,09 ± 0,06	>0,05	>0,05	>0,05
	2	1,10 ± 0,10	1,10 ± 0,06	1,10 ± 0,02	>0,05	>0,05	>0,05
КДРлш, см	1	5,67 ± 0,11	5,65 ± 0,10	5,64 ± 0,08	>0,05	>0,05	>0,05
	2	5,66 ± 0,12	5,65 ± 0,11	5,66 ± 0,10	>0,05	>0,05	>0,05

Продовження таблиці 6.4

1		2	3	4	5	6	7
КДОЛШ, мл	1	133,1 ± 1,2	132,1 ± 1,4	131,2 ± 1,1	>0,05	>0,05	>0,05
	2	136,2 ± 1,1	136,2 ± 1,1	136,2 ± 1,1	>0,05	>0,05	>0,05
КСОЛШ, мл	1	83,3 ± 2,6	82,8 ± 2,2	82,2 ± 2,2	>0,05	>0,05	>0,05
	2	84,4 ± 2,1	83,9 ± 2,3	83,1 ± 2,1	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT,мс	1	66,2 ± 1,4	65,8 ± 1,2	65,1 ± 1,1	>0,05	>0,05	>0,05
	2	67,2 ± 1,3	66,4 ± 1,2	67,9 ± 1,2	>0,05	>0,05	>0,05
DT,мс	1	259,3 ± 4,3	257,6 ± 4,2	256,4 ± 4,4	>0,05	>0,05	>0,05
	2	258,2 ± 4,1	257,8 ± 4,1	258,8 ± 4,2	>0,05	>0,05	>0,05
E, см/с	1	44,2 ± 1,1	43,6 ± 1,1	43,2 ± 1,3	>0,05	>0,05	>0,05
	2	45,3 ± 1,1	44,8 ± 1,2	45,4 ± 1,1	>0,05	>0,05	>0,05
A, см/с	1	34,6 ± 1,4	34,1 ± 1,2	33,4 ± 1,4	>0,05	>0,05	>0,05
	2	35,8 ± 1,4	35,1 ± 1,4	36,4 ± 1,42	>0,05	>0,05	>0,05
E/A	1	1,27 ± 0,04	1,28 ± 0,06	1,29 ± 0,02	>0,05	>0,05	<0,05
	2	1,26 ± 0,08	1,28 ± 0,08	1,25 ± 0,06	>0,05	>0,05	<0,05
ПЛП, см ²	1	32,8 ± 1,4	32,2 ± 1,2	32,1 ± 1,2	>0,05	>0,05	>0,05
	2	32,6 ± 1,2	32,4 ± 1,4	32,6 ± 1,1	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, %	1	<u>52,4 ± 0,2</u>	<u>54,1 ± 0,2</u>	<u>55,6 ± 0,2</u>	>0,05	>0,05	<0,05
	2	49,2 ± 0,2	49,8 ± 0,2	48,1 ± 0,3	>0,05	>0,05	>0,05
УО, мл	1	<u>64,4 ± 2,8</u>	<u>65,6 ± 2,2</u>	<u>66,2 ± 2,4</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	60,4 ± 2,7	61,8 ± 2,1	60,6 ± 2,4	>0,05	>0,05	>0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники у хворих на STEMI з МС під впливом стандартного лікування та з додатковим призначенням L-аргініну та L-карнітину + ІНЗКТГ2 (n=31) та L-аргініну та L-карнітину (n=34).							
Примітка 2. p ₁ , p ₂ , p ₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на STEMI через 28й та 3 міс. лікування, у хворих через 3 і 6 місяців та між хворими через 28 днів і 6 місяців.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи порівняння.							

6.4 Динаміка показників функціонального стану ендотелію через 3 і 6 місяців у хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

На момент виписки з лікарні у пацієнтів досліджуваних груп не було достовірної різниці між параметрами показників ендотеліальної функції. Через 3 місяці після проведеного лікування у хворих групи порівняння, так само як і у хворих дослідної групи концентрація ендотеліну-1 залишалась на рівні

референтних значень. Однак через 6 місяців у групі пацієнтів, які отримували лише аргінін/карнітинову суміш рівень ендотеліну-1 почав зростати і перевищував референтну норму у 1,51 рази, тоді як у групі з додатковим призначенням ІНЗКТГ-2 рівень ендотеліну – 1 знаходився у межах норми (рис. 6.1).

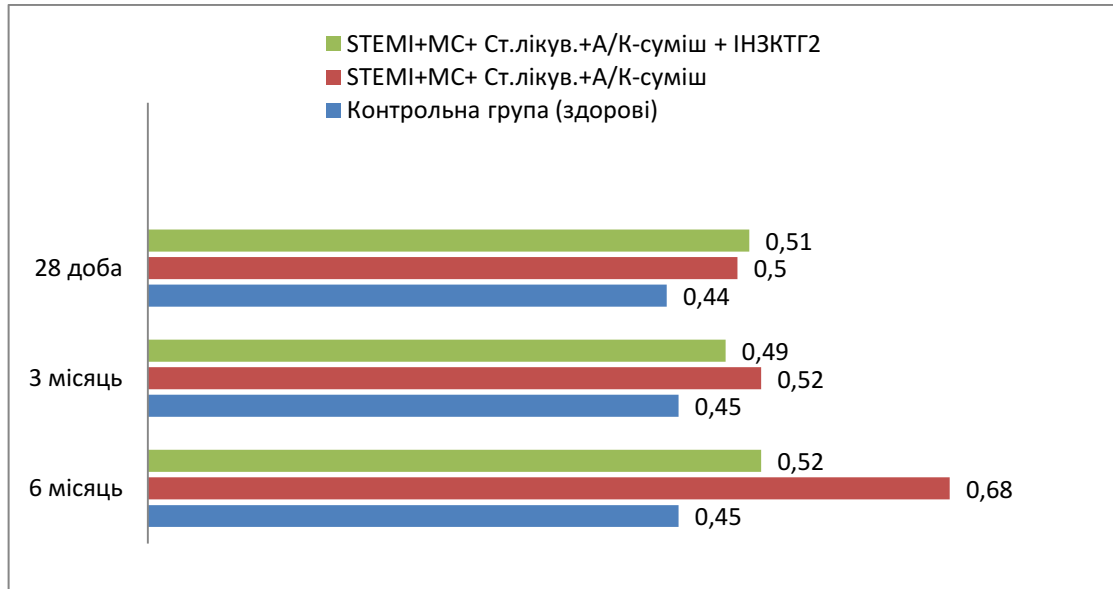


Рисунок 6.1 – Динаміка рівня ендотеліну-1 в сироватці крові під впливом запропонованих програм лікування

Одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 через 3 і 6 місяців у хворих, які перенесли STEMI в поєднанні з МС і отримували лікування без ІНЗКТГ-2, наступало зниження рівнів метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів (табл. 6.5). Так, концентрація нітратів та нітритів у хворих групи порівняння через 3 місяці знижувалась в 1,2 рази, а через 6 місяців – в 1,4 рази, а загальний їх вміст в плазмі крові падав відповідно на 16 % і 27 %.

Таким чином, через 6 місяців відбувається поступове підвищення показників активності ендотеліну-1 та зниження концентрації метаболітів оксиду азоту у пацієнтів групи порівняння, що пояснюється недостатнім ендотелійстимулюючим ефектом стандартної підтримуючої терапії. Отримані результати обґрунтовують доцільність проведення повторних курсів терапії аргінін/карнітиною сумішшю кожні 6 місяців для попередження розвитку ендотеліальної дисфункції.

Таблиця 6.5 – Динаміка впливу комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 на зміни показників ендотеліальної функції судин у хворих зі STEMI та МС (M ± m)

Показники		28 день	3 місяць	6 місяць	p ₁	p ₂	p ₃
NO ₂ , мкмоль/л	1	12,06 ± 0,41	11,33 ± 0,32	11,42 ± 0,28	>0,05	>0,05	>0,05
	2	11,04 ± 0,28	<u>9,62 ± 0,24</u>	<u>8,34 ± 0,18</u>	>0,05	<0,05	<0,05
	3	10,98 ± 0,32	10,83 ± 0,28	11,10 ± 0,22	>0,05	>0,05	>0,05
NO ₃ , мкмоль/л	1	25,32 ± 0,48	25,12 ± 0,54	24,86 ± 0,42	>0,05	>0,05	>0,05
	2	24,43 ± 0,35	<u>19,72 ± 0,28</u>	<u>18,18 ± 0,27</u>	>0,05	<0,05	<0,05
	3	24,22 ± 0,36	24,84 ± 0,26	24,31 ± 0,26	>0,05	>0,05	>0,05
NO _ε , мкмоль/л	1	37,38 ± 0,41	36,69 ± 0,32	36,83 ± 0,26	>0,05	>0,05	>0,05
	2	36,18 ± 0,27	<u>28,66 ± 0,28</u>	<u>25,48 ± 0,18</u>	>0,05	<0,05	<0,05
	3	35,20 ± 0,42	35,47 ± 0,31	34,52 ± 0,24	>0,05	>0,05	>0,05
Примітка 1. 1, 2, 3 – відповідно показники в групі контролю(здорові) та хворих на STEMI з МС і з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші (n=34) та аргінін-карнітинова суміш + ІНЗКТГ-2 (n=31).							
Примітка 2. p ₁ , p ₂ , p ₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами через 28 днів та 3 місяці лікування, через 3 і 6 місяців та через 6 місяців і 28 днів.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи контролю.							

6.5 Динаміка показників ліпідного обміну, редокс-системи у хворих, які перенесли STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом, під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та зворотнього інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу

Як було показано на рисунку 5.8 (з попереднього розділу), на 28 добу спостереження після проведеного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину та ІНЗКТГ-2 достовірно знижувались концентрації ТГ, ЛПНЩ та суттєво збільшувався рівень ЛПВЩ. При цьому зауважимо, що ці показники були нижчі, ніж у групі лише з додатковим призначенням L-аргініну та L-карнітину. Тобто, вживання ІНЗКТГ2 асоціювалось з додатковим зниженням рівня атерогенних ліпідів крові та зростанням рівня ХС-ЛПВЩ (рис. 6.2).

Однак через 3 і 6 місяців спостереження, у пацієнтів обох груп (дослідної та порівняння), не відмічено достовірної різниці між показниками ліпідного

обміну, що можна пояснити адекватною статино-терапією. Тому подальшу динаміку показників ліпідограми у пацієнтів цих груп було проводити недоцільно.

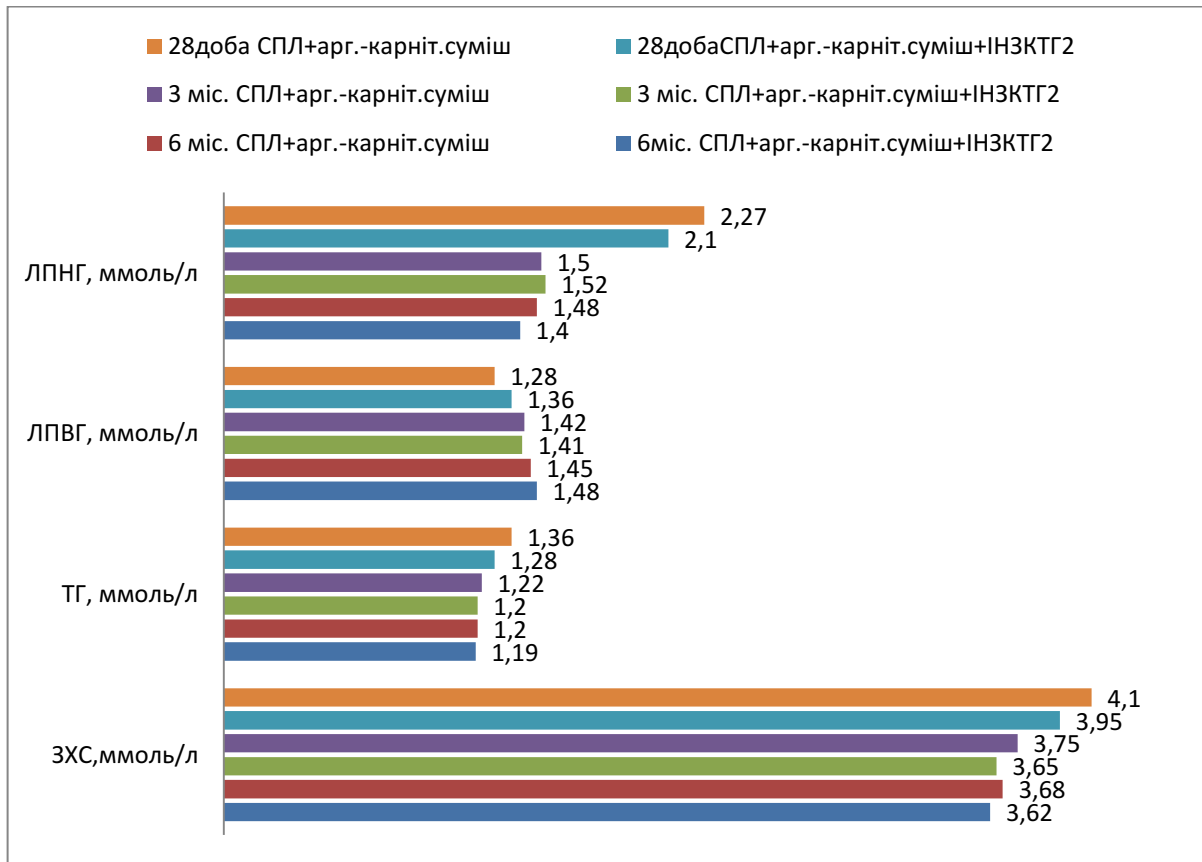


Рисунок 6.2 – Динаміка параметрів ліпідограми у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом запропонованих програм лікування через 1,3 та 6 місяців

Що ж стосується реакції показників редокс-системи на додатковий прийом ІНЗКТГ2 та аргінін/карнітинової суміші, то відмітимо, що у обох порівнюваних групах протягом 3 місяців лікування відмічено помірну активацію антиоксидантних ферментних систем – глутатіонової, каталази та супероксиддисмутази. Одночасно відмічена тенденція до зниження активності перекисного окислення ліпідів (табл. 6.6).

Проте вже на 6 місяць спостереження у групі порівняння виявлено пригнічення активності системи АОЗ, про що свідчило помірне зниження активності каталази, церулоплазміну, супероксиддисмутази та SH-груп, а також відбувалася активація ПОЛ (достовірне підвищення рівня МДА). Натомість, у

групі з додатковим призначенням ІНЗКТГ-2 всі досліджувані показники редокс-системи знаходилися в межах референтної норми.

Таблиця 6.6 – Динаміки показників редокс-системи у хворих на STEMI в поєднанні з МС під впливом комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 ($M \pm m$)

Показники		28 день	3 місяць	6 місяць	p ₁	p ₂	p ₃
Малоновий диальдегід, мкмоль/л	1	3,11 ± 0,12	3,14 ± 0,22	<u>4,32 ± 0,11</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	3,68 ± 0,14	3,52 ± 0,14	6,28 ± 0,11	>0,05	<0,05	<0,05
Церулоплазмін, мг/л	1	331,8 ± 2,4	325,4 ± 1,1	<u>322,4 ± 1,4</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	332,6 ± 2,1	328,3 ± 1,4	258,3 ± 1,2	>0,05	<0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль/100мл	1	44,56 ± 0,11	45,02 ± 0,11	45,36 ± 0,12	>0,05	>0,05	>0,05
	2	43,58 ± 0,12	44,26 ± 0,12	27,42 ± 0,12	>0,05	<0,05	<0,05
Каталаза, мккат/л	1	19,73 ± 0,12	19,64 ± 0,11	<u>19,13 ± 0,12</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	19,62 ± 0,11	19,10 ± 0,14	16,04 ± 0,18	>0,05	<0,05	<0,05
Супероксиддисмутаза, ум.од.	1	50,12 ± 0,16	51,12 ± 0,14	<u>50,42 ± 0,18</u>	>0,05	>0,05	>0,05
	2	49,28 ± 0,14	49,14 ± 0,12	38,14 ± 0,22	>0,05	<0,05	<0,05
Примітка 1. 1, 2 – відповідно показники хворих на STEMI з МС з додатковим призначенням аргінін-карнітонової суміші та ІНЗКТГ-2 (n=31) і аргінін-карнітонової суміші (n=34).							
Примітка 2. p ₁ , p ₂ , p ₃ – відповідно достовірність різниці між параметрами у 28-й день та 3 місяць лікування, у 3 і 6 місяць та у 6 місяць і 28 день.							
Примітка 3. Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи порівняння.							

Резюме. Підсумовуючи отримані віддалені результати лікування при застосуванні комплексної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину та ІНЗКТГ-2- дапагліфлозину у хворих на STEMI в поєднанні з МС слід відмітити виражену позитивну динаміку як клінічних проявів основного захворювання (STEMI), так і фонових метаболічних порушень. При цьому зауважимо, що клінічний та метаболічний ефекти від лікування L-аргініном та L-карнітином зберігались лише протягом 3-6 місяців, а пізніше відмічено розвиток ускладнень обох коморбідних патологій та погіршення якості життя у пацієнтів цієї групи.

Додаткове застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу в групі хворих на STEMI та МС призвело до статистично вірогідного зниження рівня HbA_{1c} та індексу НОМА. Через 3 місяці порівняно з вихідними значеннями рівень HbA_{1c} знизився на 13,9 %, а через 6 місяців – на 18,5 % (в групі порівняння HbA_{1c} знизився лише на 3,1 % через 3 місяці та на 1,6 % через 6 місяців).

Результати ехокардіографічного дослідження через 3 і 6 місяців засвідчили, що під впливом лікування дапагліфлозином 10 мг/добу достовірно зростає фракція викиду (на 3,2 % через 3 місяці і на 6,1 % через 6 місяців), тоді як у групі порівняння, фракція викиду помірно знижувалась і до кінця 6 місяця знизилась на 2,2 %.

Протягом 6-місячного періоду спостереження відмічено також погіршення ендотеліальної дисфункції судин та порушення рівноваги у функціонуванні редокс-системи, що проявлялося зростанням активності ендотеліну-1, зниженням в крові рівня метаболітів оксиду азоту, антиоксидантної системи захисту і активацією ПОЛ у пацієнтів, які додатково отримували курс лікування аргінін-карнітиновою сумішшю.

Таким чином, отримані результати запропонованого комплексного лікування хворих, які перенесли STEMI на фоні супутнього МС, дозволяють заключити, що проведена програма лікування забезпечує стабільний клінічний ефект у даних коморбідних хворих протягом 3-6 місяців. Погіршення якості життя, параметрів центральної та периферичної гемодинаміки, захисної здатності редокс-системи та збільшення ризику розвитку ускладнень даної коморбідної патології стали обґрунтуванням доцільності повторних курсів лікування аргінін-карнітиновою сумішшю через 3-6 місяців після перенесеної гострої коронарної події.

Результати досліджень, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [247, 261, 318, 319].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Потреба в фундаментальних і прикладних дослідженнях, спрямованих на розробку питань патогенезу, діагностики, профілактики та лікування ІХС залишається актуальною і на сьогодні. Встановлено безліч прогностичних факторів, що визначають несприятливий перебіг інфаркту міокарда, створені оціночні таблиці для визначення ризику смерті у хворих на ІМ та розроблено відповідні програми попередження, однак проблема розвитку ускладнень ІМ та кардіоваскулярних подій в госпітальному періоді, особливо при коморбідних з ГКС станах продовжує залишатися актуальною.

Вставлено значну роль МС у розвитку серцево-судинних подій [83, 134]. Доведено патофізіологічні механізми такої складової МС, як ІР в посиленні ендотеліальної дисфункції, неспецифічного запалення, атерогенезу, реплікації ДНК і незворотній гіпертрофії лівого шлуночка, артеріальній гіпертензії, гіперкоагуляції тощо [303], які виступають в ролі триггеру або прогресування ГКС та його ускладнень [20, 32]. Разом з тим, зауважимо, що на сьогодні наявність МС у пацієнтів з ІМ, як і раніше не входить до алгоритмів діагностики та лікування хворих на ІМ, а дослідження, присвячені поширеності МС у даної групи хворих поодинокі і їх недостатньо для розробки адекватної програми ведення таких коморбідних пацієнтів [57].

Залишаються недостатньо вивченими механізми взаємообтяжуючого впливу ГКС та МС, їх вплив на функціональний стан міокарда, а також на частоту розвитку життєвонебезпечних ускладнень інфаркту міокарда.

Вище наведені невирішені проблеми зумовили визначення мети дисертаційної роботи – підвищення ефективності раннього медикаментозного лікування хворих на ІМ, що розвився на тлі МС шляхом корекції метаболічних, гемодинамічних та ендотеліальних порушень застосуванням L-аргінін/L-карнітином та ІНЗКТГ-2 дапагліфлозином.

Для виконання поставлених завдань проведено комплексне клініко-

лабораторне та інструментальне обстеження 157 хворих на STEMI, яким проведено коронароангіографію та ангіопластику і стентування інфаркт-залежної судини. Серед відібраних згідно з критеріями включення-невключення у дослідження хворих з STEMI у 115 осіб діагностовано МС (основна досліджувана група). Решта 42 пацієнти, зі STEMI, без МС склали першу групу порівняння №1. Хворим цієї групи проведено перкутанне коронарне втручання з ангіопластикою інфаркт-залежної вінцевої артерії та її стентуванням, а також проведено курс підтримуючого медикаментозного лікування згідно з протоколом і рекомендаціями робочої групи Української асоціації кардіологів (2014, 2021) та Європейського товариства кардіологів (2017, 2021).

Всі хворі на ГІМ додатково проходили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження з метою підтвердження або виключення діагнозу STEMI та МС. Окрім клінічної та ЕКГ верифікації діагноз STEMI підтверджували результатами підвищеного рівня маркерів некрозу міокарда і ургентної коронароангіографії. Абдомінальне ожиріння діагностували згідно з критеріями IDF а також європейських рекомендацій щодо ведення пацієнтів з ожирінням [154]. У всіх пацієнтів визначали масу тіла (кг), ріст (м), індекс маси тіла – ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружність талії (ОТ) і окружність стегон (ОС), відношення ОТ/ОС. Розмір талії вимірювали у найтоншому місці, а розмір стегон – у найтовстішому. Критерієм АО для чоловіків вважали $\text{ОТ} \geq 94$ см, а для жінок ≥ 80 см. Також визначали показник співвідношення ОТ до ОС (межове значення – більше 0,95 у чоловіків і більше 0,8 у жінок).

Наявність та ступінь вираженості ІР оцінювали за рівнем індексу $\text{НОМА-IR} = \frac{\text{концентрація інсуліну} \times \text{глюкозу натще}}{22,5}$, чим вищий індекс НОМА тим нижча чутливість тканин до інсуліну і вища ІР. Зауважимо, що в усіх обстежених пацієнтів із супутнім МС діагностували виражену ІР.

В подальшому, згідно з дизайном дослідження, загальну когорту включених в дослідження хворих на ІМ в поєднанні з МС залежно від проведеної програми лікування розподілено на три групи: *1 дослідна група –*

38 хворих, які отримували стандартне протокольне лікування після ендovasкулярного втручання; 2 дослідна група – 39 хворих, яким до стандартної терапії додавали L-аргінін в дозі 4,2 г/д та L-карнітин в дозі 2 г; 3 дослідна група – 38 хворих, які отримували інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозин по 10 мг/д та курс терапії L-аргініном в дозі 4,2 г/д та L-карнітином в добовій дозі 2 г на фоні стандартної терапії.

Дослідження проведено як відкрите, контрольоване, порівняльне у паралельних групах. Усі хворі були обстежені на 1, 10 та 28 добу лікування, а також – через 3 та 6 місяців від початку захворювання.

При цьому встановлено, що частота розвитку ускладнень у хворих на ІМ, які мали МС, була істотно більшою порівняно з пацієнтами без коморбідної патології. Так, ГСН за Т. Killip ускладнювала перебіг ІМ у досліджуваних основної групи на 45,4 % частіше ніж у групі порівняння, відповідно епістенокардитичний перикардит – на 32,5 %, рання післяінфарктна стенокардія – на 16,3 % частіше діагностували у хворих з МС. Одночасно у групі хворих на ГІМ з МС значно частіше спостерігали розвиток таких порушень ритму та провідності, як синусна тахікардія (у 63,2%) та суправентрикулярна екстрасистоля (у 76,3 %), тоді як в групі порівняння вони становили відповідно 42,9 % та 50,0 %. Шлуночкова екстрасистоля у хворих групи порівняння зустрічалась у 2,3 рази рідше, ніж у основній (відповідно 38,1 % та 86,8 %), а такі аритмії як пароксизмальна форма фібриляції передсердь спостерігались у пацієнтів з МС на 17,0 % частіше, порушення AV-провідності – на 6,8 %, синусна брадикардія – на 4,4 %, блокади ніжок пучка Гіса – на 11,8 %. В гострому періоді STEMI фібриляція шлуночків розвинулась у 3 пацієнтів на ГІМ з МС і в жодному випадку ізольованого ІМ та ЧКВ.

При аналізі показників кардіогемодинаміки та процесів ремоделювання серця у пацієнтів різних досліджуваних груп встановлено, що вихідні параметри у хворих на STEMI без МС статистично достовірно відрізняються від показників основної групи, з наявністю МС. При цьому дані свідчать, що в першу добу від початку ІМ має місце ремоделювання лівого шлуночка із

збільшенням об'єму його камери та зниженням скоротливої і релаксаційної здатності. Вираженість післяінфарктного ремоделювання серця на початку лікування була суттєво більшою у хворих на ІМ з МС.

Важливе значення у патогенезі вищеописаних змін кардіогемодинаміки у хворих на STEMI, на нашу думку, крім наявності самої зони ішемії або некрозу, мають також порушення вуглеводного обміну, розлади перекисного окислення ліпідів та ендотеліальної функції, тощо. Дане припущення підтверджується даними інших науковців [114, 172] та результатами наших подальших досліджень. Так, у хворих на ІМ з МС до початку лікування виявлено достовірно вищі показники активації ПОЛ і нижчі можливості антиоксидантного захисту, відмічено також більш суттєву активацію параметрів системного запального процесу у хворих на STEMI з МС, на що вказували достовірно вищі параметри СРП, ФНП-α, фібриногену, лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів порівняно з хворими на ГІМ без МС.

Тому наступним завданням нашого дослідження було визначити ефективність стандартного медикаментозного лікування у хворих на STEMI залежно від наявності МС. При цьому зауважимо, що було виявлено позитивний ефект у динаміці клінічних проявів ГІМ у хворих без МС, яким проводили стандартну медикаментозну терапію згідно з протоколом. Зокрема в періоді до 10 доби спостерігали зменшення частоти таких ускладнень, як явищ гострої серцевої недостатності на 9,5 % та епістенокардитичного перикардиту на 4,8 %, тоді як у хворих на ГІМ з МС по закінченню курсу стандартного лікування у 13,2 % хворих зберігались симптоми ГСН та на 8,4 % частіше ніж у групі порівняння діагностували епістенокардитичний перикардит. У пацієнтів основної групи частіше діагностували розлади ритму та провідності, зокрема, синусну тахікардію у 16,3 %, що на 9,6 % більше ніж у групі порівняння, порушення провідності по ніжках пучка Гіса – у 11,6 % (відповідно на 4,9 % частіше), синусну брадикардію – на 6,7 %, шлуночкову та суправентрикулярну екстрасистолію – на 13 % частіше ніж у пацієнтів групи порівняння.

Літературні джерела свідчать про важливу роль надлишкової маси тіла

(ожиріння) у розладах адаптації організму до змін навколишнього середовища, до виникнення та поглиблення вегетативних і тривожно-депресивних станів, що стають все більш поширеними у сучасному світі [304]. Так, за результатами нашого дослідження при госпіталізації достовірно більше пацієнтів з МС відмічали наявність помірної тривоги або депресії порівняно з особами без МС ($p < 0,05$), на 10-й день спостереження достовірно більше пацієнтів без МС не відчували тривоги або депресії, порівняно з особами з МС ($p < 0,05$) і достовірно більше пацієнтів з МС відчували сильну тривогу або депресію, порівняно з особами без МС ($p < 0,05$).

При аналізі основних ФР ІХС у обстежених пацієнтів із STEMI нами встановлено, що найбільш поширеними з класичних факторів є АГ, дисліпідемія і куріння, незалежно від ІМТ. У пацієнтів з STEMI за наявності МС достовірно частіше виявляли дисліпідемію ($(87,36 \pm 5,63) \%$), порушення вуглеводного обміну ($(90,50 \pm 3,25) \%$) та ендотеліальну дисфункцію ($(86,42 \pm 6,51) \%$), порівняно з особами із STEMI без МС ($(52,28 \pm 5,64) \%$, $(69,1 \pm 3,42) \%$ та $(65,31 \pm 5,72) \%$ відповідно, $p < 0,05$). При цьому встановлено, що поєднання дисліпідемії, куріння та АГ підвищує ризик фатальних небажаних подій у пацієнтів із нормальною масою тіла в 5,5 рази, а в осіб із ожирінням – приблизно у 8 разів [264]. При підвищенні систолічного АГ на кожні 20 мм рт. ст. і діастолічного – на кожні 10 мм рт. ст. ризик фатальної коронарної події зростає удвічі [223]. Згідно з нашими результатами у пацієнтів із МС зниження артеріального тиску досягали комбінованою терапією і довше порівняно з групою хворих без супутнього МС.

Позитивна динаміка проявів гострої серцевої недостатності також була більш суттєвою у хворих на STEMI без МС. Так, на 10 добу частота ГСН у них зменшувалась на 31,0 %, а по закінченню курсу стандартного лікування явища ГСН залишались у 4,8 % хворих даної групи, в той же час у хворих на STEMI з МС динаміка проявів ГСН була менш значною і на 28 добу вони мали місце у 13,2 % випадків.

Курс стандартної терапії виявився недостатньо ефективним і для корекції

вуглеводного обміну у хворих на STEMI з MC. Так, по закінченню курсу стандартного лікування рівень індексу НОМА, за яким ми оцінювали ІР, знизився лише на 16,5 % і перевищував референтні дані на 64 %. У групі хворих на STEMI без MC індекс НОМА знизився на 26,5 % і досягав референтних значень. Тому порушення вуглеводного обміну у хворих на STEMI без супутнього MC, можна пояснити розвитком транзиторної гіперглікемія в гострому періоді ІМ, що обумовлена стресовою активацією симпатoadреналової системи, підвищенням викидом катехоламінів і кортизолу, посиленням процесів глікогеногенезу, глікогенолізу і ліполізу. Тому зниження активності симпатoadреналової системи в ранньому постінфарктному (або після реваскуляризаційному) періоді супроводжувалось очікуваним відновленням показників вуглеводного обміну, у пацієнтів без MC.

Отримані результати свідчать, що декомпенсація вуглеводного обміну у хворих зі STEMI та MC приводить до порушення метаболічних та енергетичних процесів в міокарді та сприяє розвитку таких життєво загрозливих ускладнень ІМ, як порушення ритму і провідності, рецидиву ІМ, ранньої постінфарктної стенокардії, аневризми ЛШ та гострої серцевої недостатності. Виявлену залежність дослідники пояснюють тим, що збільшення рівня глюкози крові та резистентність до інсуліну тканин (в т.ч. кардіоміоцитів) на фоні ішемії (гіпоксії) міокарду супроводжується переходом на анаеробний гліколіз, накопиченням молочної кислоти та підвищенням концентрації вільних жирних кислот, що, у свою чергу, поглиблює ішемію, призводить до електролітно-енергетичних порушень та зниження скоротливої функції шлуночків [35].

Наведені результатами цілком узгоджуються і частково пояснюються також станом кардіогемодинаміки у обстежених групах хворих. Так, у всіх хворих на STEMI діагностували явища патологічного постінфарктного ремоделювання ЛШ, які були значно більш виражені у осіб похилого віку, з великовогнищевим ІМ та MC або супутньою АГ. У хворих на STEMI з MC після завершення місячного стандартного лікування все ще залишались ознаки порушень показників кардіогемодинаміки, що проявлялось достовірним

збільшенням КДРЛШ, IVRT, DT та зменшенням E, E/A, ФВ та свідчило про порушення систолічної і діастолічної дисфункції серця та формування умов для розвитку ХСН. Отримані дані свідчать про недостатню ефективність стандартної медикаментозної та відновної терапії у хворих цієї групи. Разом з тим, у хворих на STEMI без МС після завершення курсу стандартного лікування відмітили відновлення систолічної функції серця, але залишались ознаки діастолічної дисфункції переважно за релаксаційним типом (достовірно зростали IVRT, DT, А та зменшувалися E, E/A).

У вихідному стані показники функціонального стану ендотелію як у хворих на STEMI в поєднанні з МС, так і без МС, були суттєво порушені. Так, при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на STEMI в поєднанні з МС був в 2,1 рази вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентного ЧКВ та в наступному стаціонарному етапі в процесі застосування загальноприйнятої в Україні медикаментозної програми лікування. У пацієнтів цієї групи і після одномісячного лікування активність ендотеліну-1 в плазмі крові була майже в 2 рази вище, ніж в осіб контрольної групи. На відміну від цього у пацієнтів на STEMI без супутнього МС у вихідному стані концентрація ендотеліну-1 також була високою і перевищувала норму в 1,9 рази, але в процесі лікування з використанням загальноприйнятих медикаментозних програм активність ET-1 знижувалась на 24 %, а до 28 доби лікування – ще на 19 % і суттєво не відрізнялася від показника у осіб контрольної групи.

Крім того, аналіз представлених результатів показав, що одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на STEMI в поєднанні з МС наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту, що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Концентрація нітратів у вихідному стані у хворих даної дослідної групи знижувалась в 2,0 рази, нітритів – в 2,35 рази, а загальний їх вміст в плазмі крові падав на 48,0 %. Відмітимо також, що застосування стандартних програм лікування пацієнтів цієї групи суттєво не впливали на концентрацію нітритів в плазмі

крові, в той же час рівень нітратів до 10 та 28 доби лікування достовірно зростав, але в жодному випадку не досягав норми. У хворих на STEMI без MC у вихідному стані відмічено також виражене зниження концентрації нітратів та нітритів (відповідно в 1,6 та 2,0 рази) в плазмі крові, але суттєве ($p < 0,05$) зростання їх вмісту в крові в процесі проведення курсу загальноприйнятої медикаментозної терапії. Разом з тим зауважимо, що така програма лікування не забезпечувала повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів з STEMI, загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 17 % нижчою референтного показника ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження стану ендотеліальної функції судин у обстежених груп хворих дозволяють заключити, що у хворих на ІМ розвиваються виражені порушення мікроциркуляції, які зумовлені достовірним зростанням активності ендотеліну-1 і зниженням рівня продукції оксиду азоту. При цьому у хворих на STEMI в поєднанні з MC порушення ендотеліальної дисфункції достовірно більш виражені, ніж в пацієнтів на STEMI без MC. Застосування загальноприйнятої медикаментозної програми у хворих на STEMI у відновний період після проведеного ЧКВ приводило до суттєвого відновлення ендотеліальної функції судин у хворих на STEMI без коморбідного MC, але були малоефективними у хворих на STEMI в поєднанні з MC, що обґрунтовує доцільність пошуку ефективніших програм медикаментозного лікування [305].

Загальновідомо, що порушення функціонального стану ендотелію тісно пов'язані з порушеннями ліпідного обміну та переокислення ліпідів, а дисліпідемії та гіпертригліцеридемія є маркерами MC та призводять до поглиблення окисних процесів [111, 131]. У вихідному стані (до початку лікування) нами виявлено помірні порушення показників ліпидограми у хворих на STEMI обох досліджуваних груп. При цьому зауважимо, що у пацієнтів з MC рівень загального холестерину був суттєво нижчим, а концентрація ТГ достовірно вищою ніж у хворих на STEMI без MC. Одночасно мала місце достовірно більша активність окисних процесів у хворих на STEMI з MC (рівень МДА становив $(7,26 \pm 0,24)$ мг/мл), яка, на нашу думку, була зумовлена відповіддю

на стрес та ішемію міокарда. В процесі стандартного лікування спостерігалось достовірне зниження концентрації МДА у хворих як основної, так і групи порівняння до 28 доби спостереження. Проте даний показник у хворих з МС був суттєво вищим ніж у групі порівняння. Таким чином, перебіг ІМ відбувався на фоні високої активності ПОЛ, а рівень МДА продовжував перевищувати норму і після завершення курсу стандартного лікування у хворих обох досліджуваних груп. Крім цього, у вихідному стані – в першу добу ІМ відмічали значне пригнічення активності системи АОЗ (про що свідчило суттєве зниження вмісту та активності каталази, церулоплазміну, супероксиддисмутази та SH-груп) у всіх досліджуваних пацієнтів. Однак зауважимо, що достовірно більш виражені зміни відмічено у хворих на STEMI в поєднанні з МС.

Слід відмітити, що показники системного запалення у хворих на STEMI з МС були достовірно вищі, а саме значення СРБ, α -ФНП, ШОЕ та лейкоцитів, ніж у групі порівняння, на всіх етапах дослідження. Це свідчить про достовірно більш значну активацію системної запальної відповіді у хворих з МС. По закінченні стандартного лікування показники СЗП нормалізувались лише у хворих на STEMI без МС.

Таким чином, застосування стандартної медикаментозної терапії забезпечує покращення клініко-лабораторних показників у хворих на STEMI, який протікав без МС. Проте така терапія була недостатньо ефективною у хворих на STEMI з супутнім МС, перебіг якого ускладнювався ГСН, аритміями таке лікування не коригувало змін таких важливих метаболічних складових, як дисфункція ендотелію, редокс-системи, системного запального процесу та вуглеводного обміну, в т.ч. величини індексу інсулінорезистентності. Вказані патологічні процеси обумовлюють ускладнений перебіг STEMI, що розвився на тлі МС, і є обґрунтуванням для включення в лікувальну програму комплексного препарату з кардіопротекторною дією.

З цією метою проведено дослідження щодо можливості підвищення ефективності лікування вказаних коморбідних хворих шляхом додавання до протокольного лікування 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину. До даної

дослідної групи увійшло 39 хворих на STEMI з супутнім МС. Групу порівняння для цієї дослідної групи склали 38 хворих на STEMI в поєднанні з МС, яким після коронарної реваскуляризації (ангіопластика інфаркт залежної вінцевої артерії з її стентуванням) проводили протокольну медикаментозну терапію.

У всіх 39 обстежених пацієнтів цієї групи виявлено абдомінальне ожиріння та ІР, які є ключовими критеріями МС, дисліпідемія зустрічалася у 36 хворих (92,3 %), артеріальна гіпертензія – у 36 (92,3 %), цукровий діабет 2 типу – у 6 (15,4 %). Суттєвої різниці антропометричних показників між порівнюваними групами не виявлено ($p>0,05$). У хворих на STEMI основної та порівнюваної груп з АГ в анамнезі не виявлено істотних відмінностей у величині САТ і ДАТ в 1-у добу лікування, проте на 5 добу у пацієнтів групи порівняння були достовірно вищими показники АТ ($p<0,05$), що вимагало додаткового застосування антигіпертензивних засобів для досягнення цільових рівнів САТ та ДАТ.

Під впливом комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих дослідної групи відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження, але в пацієнтів цієї групи достовірно вищими залишались частота синусної тахікардії та суправентрикулярної екстрасистоїї, що можна пояснити додатковим зниженням систолічного і діастолічного артеріального тиску внаслідок покращення мікроциркуляції під впливом L-аргініну. Разом з тим зауважимо, що по завершенні курсу запропонованого комплексного лікування (10 доба) частота порушень ритму і провідності у хворих цієї групи була достовірно нижчою порівняно з показниками групи порівняння.

У вихідному стані не виявлено різниці у частоті виникнення ускладнень між порівнюваними групами, але під впливом додаткового призначення до стандартної терапії L-аргініну та L-карнітину у дослідній вже через 10 днів лікування частота порушень ритму зменшилась у 2,7 рази, тоді як у групі з протокольним стандартним лікуванням лише у 1,5 рази ($p<0,05$). По завершенні 28 денного курсу стандартної терапії у 13,2 % хворих основної групи мали місце прояви СН, тоді як у групі з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші ознаки

СН реєстрували у 5,1 % досліджуваних ($p < 0,05$). На 28 добу у 13,2 % хворих при стандартному лікуванні діагностовано ЕП, тоді як у групі з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші лише у 2,6 % ($p < 0,05$). Рання післяінфарктна стенокардія не зустрічалася в жодного пацієнта у групі з додатковим призначенням L-аргініну та L-карнітину, тоді як в групі порівняння у 8 %.

Проводячи оцінку якості життя пацієнтів хворих на STEMI в поєднанні з МС за опитувальником EuroQol-5D-5L відмічено, що пацієнти обох груп при госпіталізації вказали на наявність проблем за всіма компонентами опитувальника і вони не відрізнялися між групами ($p > 0,05$). Проте вже на 10 добу у групі з додатковим призначенням L-аргініну та L-карнітину відмічено достовірне суб'єктивне покращення якості життя коморбідних хворих, за всіма критеріями опитувальника, хоча вони й не досягали референтних значень.

Під впливом запропонованої програми лікування рівень індексу НОМА протягом 10 днів лікування знижувався в 1,38 рази, а у хворих на STEMI групи порівняння він знизився в 1,20 рази. Одночасно у хворих дослідної групи під впливом даного лікування до 10 доби нормалізувались показники глікемії, в тому числі постпрандіальний її рівень. Вважають, що такий позитивний клінічний ефект досягають за рахунок впливу аргініну на ендотеліальну функцію мікросудин, відновлення оксигенації тканин і покращення умов метаболізму глюкози [290]. Окрім того, за результатами окремих рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів застосування карнітину істотно покращує засвоєння глюкози та знижує метаболізм жирних кислот у пацієнтів з ІР, що в кінцевому результаті нормалізує вуглеводний обмін, підвищує енергозабезпеченість метаболізму клітин, в тому числі кардіоміоцитів [132, 135].

Наведені результатами цілком узгоджуються і частково пояснюються станом кардіогемодинаміки у обстежених групах хворих. Зауважимо, що у вихідному стані у хворих на STEMI в поєднанні з МС діагностували систолічну та діастолічну дисфункцію ЛШ, про що свідчать збільшення показників КСОлш, Е,А, Е/А та зниження КДОлш, ФВ, IVRT та DT. При повторному обстеженні (на 10 добу) у хворих дослідної групи, яким до стандартної терапії

додавали аргінін-карнітинову суміш, відмічено достовірне збільшення ФВ та DTі зменшення КДОлш, IVRT та А, зміни решти показників гемодинаміки були несуттєвими порівняно з вихідними даними, проте відмічалась тенденція до зменшення післяінфарктного ремоделювання серця. Одночасно відмічено розвиток діастолічної дисфункції за релаксаційним типом. Так, на 28 добу застосованої терапії достовірно зростав показник E, DT та ФВ і зменшувалися КДОлш, КСОлш, IVRT, А та коефіцієнт E/A порівняно з вихідними значеннями. Таким чином, додавання до стандартного лікування L-аргініну та L-карнітину сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця, проявів післяінфарктного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ (на 11 %), покращенням скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції.

При оцінці ендотеліальної функції, встановлено, що при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на STEMI в поєднанні з МС був в 2,1 рази вище референтної норми і його активність суттєво не змінювалась безпосередньо після ургентної ангіопластики коронарної судини та її стентування. В наступні 10 діб терапії з включенням курсу L-аргініну та L-карнітину у пацієнтів цієї групи активність ET-1 знижувалась на 30 % ($p < 0,05$), а після одномісячного лікування його активність в плазмі крові достовірно знижувалась ще на 25 % і досягала рівня як в осіб контрольної групи ($p > 0,05$). Відмітимо також, що застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у цих пацієнтів суттєво впливало на концентрацію нітритів та нітратів в плазмі крові, їх рівень достовірно зростав вже до 10 доби лікування і по завершенні стаціонарного етапу лікування досягав референтної норми. При цьому зауважимо, що застосування стандартної медикаментозної програми лікування не забезпечувало повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів з STEMI в поєднанні з МС, загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові була на 34 % нижчою референтного показника ($p < 0,05$).

Відмітимо також ефективність запропонованого комплексного лікування у

хворих на STEMI з МС в плані нормалізації показників ліпідного обміну. Так, виявлені на початку лікування помірні порушення параметрів ліпідограми у хворих на STEMI з МС, що проявлялись достовірним підвищенням рівня ЗХС та ТГ, впродовж лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину достовірно знижувались ТГ, ЛПНЩ та суттєво збільшувався рівень ЛПВЩ на 10 та 28 добу терапії.

Одночасно застосування L-аргініну та L-карнітину мало позитивний ефект для відновлення рівноваги у функціонуванні редокс-системи. Так, в процесі лікування на 10 добу відмічено суттєве зниження рівня МДА у цих хворих та наближення його до норми до 28 доби лікування, а антиоксидантна активність каталази, супероксиддисмутази та вміст SH-груп достовірно зростали у всіх хворих вже на 10 добу лікування.

Позитивному клінічному ефекту у хворих на STEMI з МС сприяло і суттєве зниження показників активності системного запального процесу, зокрема, концентрації СРБ, рівня α -ФНП, ШОЕ, фібриногену, у процесі лікування з включенням в комплексну медикаментозну терапію L-аргініну та L-карнітину. Однак, і по закінченні стаціонарного етапу у хворих основної групи не досягнуто повної нормалізації досліджуваних показників системного запального синдрому.

Підсумовуючи отримані результати, слід зауважити, що при застосуванні комплексної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих на STEMI в поєднанні з МС досягнуто вираженої позитивної динаміки клінічних проявів не лише основного захворювання, а й метаболічних порушень, проте враховуючи недостатній вплив даного лікування на вуглеводний обмін та гемодинамічну функцію, нами запропоновано включити в лікувальну програму інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозін, ефективність якого досліджувалась у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю [38].

До даної дослідної групи увійшло 38 хворих на STEMI з супутнім МС, яким додатково до стандартної терапії призначено курс лікування L-аргінін-L-карнітиною сумішшю у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу

курсом 10 днів внутрішньовенно та ІНЗКТГ2 – дапагліфлозин 10 мг на добу. Групу порівняння склали 39 хворих на STEMI в поєднанні з МС, яким після коронарної реваскуляризації проводили медикаментозну терапію за стандартною програмою з додатковим призначенням лише аргінін-карнітинової суміші.

Досліджувані групи були співставимі за віком, статтю та частотою реєстрації основних ФР, а також супутніх коморбідних станів, як абдомінальне ожиріння та ІР, які виявлено у всіх 38 (100 %) обстежених першої групи. Дисліпідемія зустрічалася у 36 хворих (94,7 %), артеріальна гіпертензія – у 32 (84,2 %), цукровий діабет 2 типу діагностовано у 6 (15,8 %) пацієнтів.

Під впливом комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ2 у хворих цієї дослідної групи відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження. При цьому зауважимо, що на 8-10 добу лікування з додатковим використанням дапагліфлозину відмічено достовірне зниження частоти реєстрації таких порушень ритму, як синусна тахікардія та суправентрикулярна екстрасистолія ($p < 0,05$), частота яких через 10 днів зменшилась в 2,7 рази. Одночасно зауважимо, що по закінченню 28 денного курсу стандартної терапії у 10,3 % хворих першої дослідної групи мали місце прояви СН, тоді як у групі з додатковим призначенням ІНЗКТГ2 лише у 2,6 % досліджуваних ($p < 0,05$). При порівнянні частоти розвитку інших ускладнень на 28 добу лікування суттєвої різниці між порівнюваними групами не виявлено.

Під впливом комплексного лікування з додатковим призначенням аргінін-карнітинової суміші та ІНЗКТГ-2 суб'єктивні показники складових опитувальника достовірно відрізнялися від даних порівняння ($p < 0,05$). За усіма складовими опитувальника група хворих з додатковим призначенням дапагліфлозину досягала 100,0 % результату, окрім критерія «Звичайна повсякденна діяльність», де 100,0 % обстежуваних – виконуючи звичайну діяльність відчувають незначні труднощі.

У пацієнтів основної групи під впливом дапагліфлозину вже протягом першого тижня лікування суттєво покращувались показники вуглеводного

обміну, нормалізувався рівень глюкози сироватки крові натще та постпрандіальний рівень. Під впливом запропонованих методик лікування рівень індексу НОМА суттєво знижувався у пацієнтів обох досліджуваних груп ($p < 0,05$), проте у хворих на STEMI в поєднанні з МС з додатковим призначенням L-аргінін/L-карнітинового комплексу індекс НОМА знизився в 1,30 рази, а у пацієнтів з додатковим призначенням L-аргінін/L-карнітинового комплексу та ІНЗКТГ2 індекс НОМА знизився в 2 рази, і досяг референтних значень. Тобто, додаткове включення дапагліфлозину в комплексне лікування хворих на STEMI, що виник на тлі МС супроводжується не лише нормалізацією обміну глюкози, але й достовірним зниженням індексу інсулінорезистентності, як одного з тригерів загострення коронарної хвороби та її ускладненого перебігу.

При порівнянні показників центральної гемодинаміки після проведеного комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину у першій дослідній групі та L-аргініну та L-карнітину + дапагліфлозин у другій дослідній групі відмічено, що ФВ достовірно покращувалась у хворих обох груп, проте у осіб з додатковим включенням інгібітора НЗКТГ2 вона вже на 10 день лікування була достовірно вищою (на 1,2 %) і така тенденція зберігалась до 28 дня, ФВ зросла на 3,2 %. Одночасно у пацієнтів цієї групи відмічено зниження діастолічної дисфункції, зменшення частоти реєстрації псевдонормального типу розслаблення і збільшення гіпертрофічного (сповільненого розслаблення) пояснюють нормалізацією енергетичного обміну в кардіоміоцитах під впливом ІНЗКТГ2 – дапагліфлозину [36].

Щодо впливу проведено лікування на ендотеліальну функцію, то активність ET-1 знижувалась на 31,6 % ($p < 0,05$), а після одномісячного лікування його активність в плазмі крові достовірно знижувалась ще на 23 % і досягала рівня як в осіб контрольної групи ($p > 0,05$). Тобто, застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 у хворих на STEMI в поєднанні з МС сприяло швидкому зниженню (протягом 10 діб) і повному відновленню (протягом 28 діб) активності ендотеліну-1 в плазмі крові цих пацієнтів. Відмітимо також, що застосування

комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну/L-карнітину та ІНЗКТГ-2 у пацієнтів цієї групи суттєво впливало на концентрацію нітритів та нітратів в плазмі крові, їх рівень достовірно зростав вже до 10 доби лікування і по завершенні стаціонарного етапу комплексного медикаментозного з включенням L-аргініну та L-карнітину та ІНЗКТГ-2 досягав референтної норми і суттєво не відрізнявся від даних у осіб контрольної групи.

В процесі лікування зареєстровано тенденцію до покращення показників ендотеліальної функції. Відсутність достовірної різниці у показниках ендотеліальної функції у пацієнтів в процесі лікування дапагліфлозином можна пояснити нетривалим використанням ІНЗКТГ2 та швидким і вираженим впливом на ендотеліальну функцію L-аргініну, який входить в склад тіворелю.

Під впливом комплексного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину та інгібітора НЗКТГ-2 достовірно знижувались ТГ, ЛПНЩ та суттєво збільшувався рівень ЛПВЩ на 10 та 28 добу і їх рівень був значно нижчим, ніж у групі порівняння. Тобто, лікування інгібітором НЗКТГ2 асоціювалось з додатковим зниженням рівня атерогенних ліпідів крові та зростанням рівня ЛПВЩ.

Щодо реакції показників редокс-системи на додатковий прийом інгібітора НЗКТГ2, то відмітимо, що в процесі лікування дапагліфлозином відмічено помірну активацію антиоксидантних ферментних систем – глутатионової, каталази та супероксиддисмутази при одночасному зниженні концентрації малонового діальдегіду. Відновлення функціональної рівноваги в системі ПОЛ – АО захисту асоціювалось з відновленням ендотеліальної функції судин та зниженням активності низькоінтенсивного запального синдрому.

Так, при оцінці показників системного запального процесу у хворих на STEMI з МС з додатковим включенням в комплексну медикаментозну терапію інгібітора НЗКТГ-2 до 10 дня достовірно знижувалися показники ШОЕ, рівня СРБ, лейкоцитів, концентрація α -ФНП та фібриногену ($p < 0,05$). Описана тенденція змін вказаних показників зберігалась до закінчення стаціонарного курсу лікування.

В цілому слід зауважити, що при застосуванні комплексної терапії з

включенням L-аргініну та L-карнітину та інгібітора НЗКТГ2- дапагліфлозину у хворих на STEMI в поєднанні з МС досягнуто вираженої позитивної динаміки клінічних проявів не лише основного захворювання, а й метаболічних порушень, зумовлених наявністю МС. Застосована програма терапії зумовлювала значне підвищення скоротливої функції міокарда за рахунок нормалізації систолічної і діастолічної функції серця, зниження частоти життєвонебезпечних ускладнень STEMI (ГСН, порушень ритму і провідності і т.д.), а також нормалізувала вуглеводний обмін за рахунок зниження інсулінорезистентності тканин коморбідних хворих на STEMI та МС. Одночасно у цих коморбідних хворих відмічено зменшення активності системного запального процесу, нормалізацією функціонального стану редокс-системи та ендотеліальної функції мікросудин.

Підсумовуючи отримані віддалені результати лікування через 3 і 6 місяців при застосуванні комплексної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину та ІНЗКТГ2- дапагліфлозину у хворих на STEMI в поєднанні з МС слід відмітити виражену позитивну динаміку як клінічних проявів основного захворювання (STEMI), так і фонових метаболічних порушень. При цьому зауважимо, що клінічний та метаболічний ефекти від лікування L-аргініном та L-карнітином зберігались лише протягом 3-6 місяців, а пізніше відмічено розвиток ускладнень обох коморбідних патологій та погіршення якості життя у пацієнтів цієї групи. Додаткове застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу в групі хворих на STEMI та МС призвело до статистично вірогідного зниження рівня HbA_{1c} та індексу НОМА. Через 3 місяці порівняно з вихідними значеннями рівень HbA_{1c} знизився на 13,9 %, а через 6 місяців – на 18,5 % (в групі порівняння HbA_{1c} знизився лише на 3,1 % через 3 місяці та на 1,6 % через 6 місяців).

Результати ехокардіографічного дослідження через 3 і 6 місяців засвідчили, що під впливом лікування дапагліфлозином 10 мг/добу достовірно зростає фракція викиду (на 3,2 % через 3 місяці і на 6,1 % через 6 місяців), тоді як у групі порівняння, фракція викиду помірно знижувалась і до кінця 6 місяця знизилась на 2,2 %.

Протягом 6-місячного періоду спостереження відмічено також погіршення ендотеліальної дисфункції судин та порушення рівноваги у функціонуванні редокс-системи, що проявлялося зростанням ендотеліну-1, зниженням в крові рівня метаболітів оксиду азоту, антиоксидантної системи захисту і активацією ПОЛ у пацієнтів, які додатково отримували курс лікування аргінін-карнітиновою сумішшю.

Таким чином, отримані результати запропонованого комплексного лікування хворих, які перенесли STEMI на фоні супутнього МС, дозволяють заключити, що проведена програма лікування забезпечує стабільний клінічний ефект у даних коморбідних хворих протягом 3-6 місяців. Погіршення якості життя, параметрів центральної та периферичної гемодинаміки, захисної здатності редокс-системи та збільшення ризику розвитку ускладнень даної коморбідної патології стали обґрунтуванням доцільності повторних курсів лікування аргінін-карнітиновою сумішшю через 3-6 місяців після перенесеної гострої коронарної події.

Зазначено клінічного ефекту від додаткового застосованої медикаментозної терапії досягнуто завдяки особливим фармакологічним властивостям препаратів. Вищенаведені позитивні клінічні результати нашого дослідження в цілому співпадають з даними літератури [286]. При цьому зауважимо, що позитивні клінічні ефекти отримали в більшості проведених випробуваннях і дискусії йдуть лише щодо визначення оптимальної дози препарату та можливості комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів з коморбідною патологією [288]. В. Bednarz et al. (2004) встановили підвищення здатності переносити фізичні навантаження у пацієнтів з застійною СН II-III ФК після перорального прийому 9 г/добу L-аргініну протягом 7 днів. В іншому РКД (2005) автори досягли клінічного ефекту (зниження значних клінічних подій на 24 %) у хворих на ІМ з елевацією сегменту ST при прийомі L-аргініну в дозі 3,0 тричі на добу протягом 30 днів. J. George et al., дослідивши пацієнтів з нестабільною стенокардією, яким проведено ПКВ зі стентуванням, виявили зниження ознак системного запального синдрому і маркерів

оксидативного стресу при терапії L-аргініном у дозі 6 г/добу протягом місяця. В. А. Слободським проведено дослідження ефективності L-аргініну (тівортіну) в дозі 4 г/добу у 38 хворих на стенокардію і досягнуто покращення функції ендотелію, толерантності до фізичних навантажень та якості життя. Грунтуючись на вищенаведених та інших дослідженнях було встановлено, що L-аргінін у дозі понад 4,2 г/добу проявляє і кардіоцитопротекторні властивості [188].

Щодо дози L-карнітину, яка б забезпечувала енергетичні потреби міокарда, то думки дослідників більш однакові. Так, показано, що рівень L-карнітину в міокарді знижується при різних формах ІХС, ГКС(ІМ) і серцевій недостатності [287], а вживання L-карнітину в дозі 2 г/добу генерує позитивний клінічний ефект при ГКС(ІМ) [289]. При цьому підкреслюється, що антиангінальний і антиішемічний ефекти L-карнітину не пов'язані зі змінами артеріального тиску і частоти серцевих скорочень [286], а зумовлені лише покращенням метаболізму міокарда і збереженням запасів АТФ в період ішемії. Так, Zhao T. і співав. виявили, що введення L-карнітину протягом 8 годин після появи симптомів ГКС зменшує поширеність зони некрозу(ішемії) та попереджує патологічне ремоделювання лівого шлуночка [306] і, за результатами РКД CEDIM(2005), знижує летальність та частоту розвитку серцевої недостатності на 3,6 %.

Призначення ІНЗКТГ-2 має позитивний ефект на кардіогемодинаміку та вуглеводний обмін, що знижує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та розвитку хронічної СН. У дослідженні DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) призначення дапагліфлозину пацієнтам із ХСН та зниженою фракцією викиду призводило до зниження ризику серцево-судинної смертності на 18 % та госпіталізацій з приводу ХСН на 30 %.

Отже, дані наукової літератури та результати наших досліджень свідчать, що комбінація амінокислот L-аргініну в дозі 4,2 г/добу та L-карнітину в дозі 2,0 г/добу може успішно використовуватись як кардіоендотеліопротекторний метаболічний засіб при поєднаній патології (STEMI та МС), коли необхідно

одночасно підвищити енергозабезпеченість кардіоміоцитів та відновити ендотеліальну функцію судин організму. А додавання інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину в дозі 10мг/добу сприятливо впливає на порушення вуглеводного обміну у хворих з ІР та чинить сприятливу дію на скоротливу функцію міокарда, що покращує якість життя пацієнтів.

Отримані нами результати апробації ефективності комплексного лікування хворих на STEMI в поєднанні з МС з включенням L-аргініну та L-карнітину та дапагліфлозину, дозволяють запропонувати наступний діагностично-лікувальний алгоритм для таких коморбідних пацієнтів (рис. 7.1).

Суть його полягає в тому, що усім хворим на STEMI необхідно проводити додаткові обстеження для діагностики наявності чи відсутності центрального абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, що є ключовими критеріями МС.

Пацієнтам, у яких діагностують дані коморбідні захворювання і виявляють порушення вуглеводного обміну, необхідно додатково визначати ступінь ендотеліальної дисфункції та стан редокс-системи, а також ступінь порушень систоло-діастолічної функції серця. У разі надмірної активації ПОЛ та пригнічення САОЗ та/або порушення ендотеліальної функції судин та систоло-діастолічної функції серця – до стандартної(протокольної) медикаментозної терапії слід включати антиоксидантний і кардіоцитопротекторний препарат тіворель який нормалізує ендотеліальну функцію судин та забезпечує енергетичний обмін в кардіоміоцитах, та інгібітор НЗКТГ-2, який позитивно впливає на вуглеводний обмін та покращує скоротливу функцію міокарда. Отриманий клінічний ефект за рахунок зниження частоти життєзагрозливих ускладнень гострого періоду STEMI, в т.ч. реперфузійного синдрому, на фоні підвищення скоротливої функції серця та відновлення ендотеліальної функції судин та вуглеводного обміну, дозволяє покращити якість життя пацієнта та попереджує розвиток ускладнень, як у гострий період, так і у віддалені терміни, знижує ризик повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН.

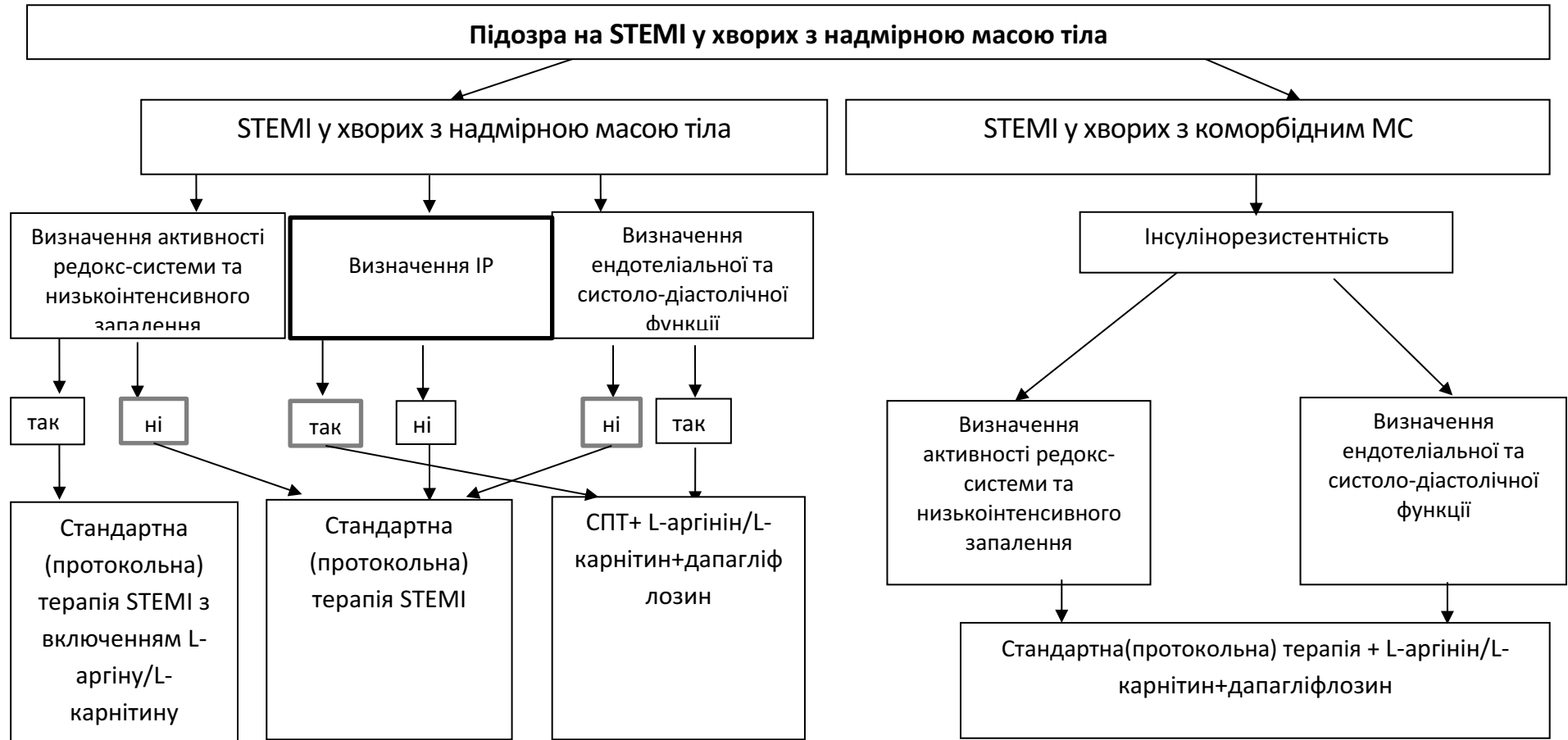


Рисунок 7.1 – Алгоритм тактики післяопераційного (ПКВ зі стентуванням) медикаментозного лікування хворих на STEMI в поєднанні з MC

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено клініко-патогенетичне обґрунтування та нове вирішення актуального завдання внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування гострого інфаркту міокарда з елевацією сегменту ST в поєднанні з метаболічним синдромом шляхом застосування комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну/L-карнітину та інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину, що дає змогу нормалізувати основні патогенетичні фактори прогресування даних патологічних процесів – порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, параметрів центральної гемодинаміки, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, системної запальної відповіді, які лежать в основі даної коморбідної патології.

1. Серед пацієнтів зі STEMI за наявності метаболічного синдрому достовірно більша частка осіб має атипові клінічні прояви розвитку ІМ (відсутність болю або його атипова локалізація/ірадіація, переважання ознак гострої серцевої недостатності, задишки, відчуття «нестачі повітря»), що затруднює своєчасну діагностику (час від болю до ЧКВ становить 6,54 год, в контролі – 6,18 год, $p < 0,05$) та своєчасність лікування. У таких пацієнтів відмічено частіше багатосудинні (у 3,3 рази) та гемодинамічно значимі (в 1,9 рази) ураження вінцевих артерій, що супроводжувалось достовірно частішим розвитком таких життєво загрозливих ускладнень як гостра СН III-IV ФК (на 45,4 %), критичні порушення ритму та провідності серця (на 44,3 %), гостра аневризма ЛШ (на 11,0 %), рання післяінфарктна стенокардія (на 16,3 %) та епістенокардитичний перикардит (на 32,5 %) ($p < 0,05$).

2. У хворих на STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом порівняно з пацієнтами з ізольованим ГКС відмічено достовірне зростання ІММлш та його об'єму за рахунок збільшення КСО та КДО, що свідчило про гіпертрофію ЛШ та його ремоделювання, а наслідком цих процесів стало суттєве порушення у них систоло-діастолічної функції серця (зниження ФВ та IVRT і зростання DT, E та A) і достовірно частіший (у 2,5 рази) розвиток ГСН III-IV. Тісний

прямий кореляційний зв'язок функціонального класу ГСН із вказаними параметрами кардіогемодинаміки ($r=0,383-0,764$) обґрунтовує доцільність призначення інгібітора НЗКТГ-2 та кардіоцитопротекторної терапії при даній коморбідній патології.

3. В усіх пацієнтів з МС та STEMI діагностували високий індекс інсулінорезистентності (понад 2,7), який асоціювався з більш вираженими проявами таких вуглеводних порушень як рівень глюкози та ІРІ, які були вищими на 18 % і 39 % відповідно, що в кінцевому результаті приводило до патологічних процесів в серці, ускладнювало перебіг основного захворювання та достовірно погіршувало показники якості життя, як «Рухливість» (на 10 добу лікування STEMI «не було проблем з пересуванням пішки» у 55,26 % хворих дослідної групи і у 90,48 % – в контролі), «Догляд за собою» («немає проблем з самостійним миттям та одяганням» у 65,79 % і 78,57 % відповідно), «Звичайна повсякденна діяльність» («виконуючи звичайну діяльність відчуває незначні труднощі» – 80,95 % хворих дослідної групи та 57,89 % контрольної групи), «Біль/дискомфорт» («не відчуває болю або дискомфорту» – 76,32 % хворих дослідної групи та 100,0 % – контрольної групи), «Занепокоєння/депресія» («не відчуває тривоги або депресії» – 73,68 % хворих дослідної групи та 95,24 % – контрольної групи).

4. STEMI в поєднанні з метаболічним синдромом призводять до прогресування порушень обміну ліпідів (атерогенна дисліпідемія діагностується у 97,1 % хворих при індексі атерогенності понад 4,0; діагностовано вищі показники : ЗХС на 13%, ЛПНЩ на 26%, ТГ на 16 % і нищі показники ЛПВЩ на 12 %) та надмірної активації процесів переокиснення ліпідів (рівень МДА зростає на 35 %) на фоні пригнічення активності ферментів системи антиоксидантного захисту (зниження рівня SH-груп на 39 %), що супроводжується виразною ендотеліальною дисфункцією судин (активність ендотеліну-1 зростає у 2,1 рази, концентрація нітратів- нітритів знижується у 2,0 і 2,35 рази відповідно) і активацією системної запальної відповіді (рівень

СРП зростає у 2,1 рази, ТНФ- α у 1,1 рази і фібриногену у 1,4 рази), що посилює обмінні порушення в організмі та поглиблює патологічні процеси в серці.

5. Застосування курсу стандартного(протокольного) ендovasкулярного та медикаментозного лікування інфаркту міокарда дозволяє досягнути позитивного результату лише у хворих з ізольованим ГКС(STEMI), у пацієнтів з коморбідним STEMI в поєднанні з МС під впливом такої терапії не досягнуто нормалізації клінічно-параклінічного перебігу хвороби, про що свідчили низькі показники якості життя, наявність гемодинамічних порушень (ремоделювання серця зі зниженням систоло-діастолічної функції), вища частота ускладненого перебігу ІМ на фоні високих рівнів активності ПОЛ, системного запального синдрому, вираженої ендотеліальної дисфункції і після лікування, тобто, у хворих цієї групи залишаються передумови до прогресування і ускладненого перебігу даної коморбідної патології.

6. Включення в програму лікування хворих на STEMI в поєднанні з МС L-аргінін-L-карнітинового комплексу забезпечує покращення клінічного перебігу коморбідної патології за рахунок їх ендотеліймодулюючої та кардіоцитопротекторної дії, що проявилось відновленням ендотеліальної функції судин (активність ендотеліну-1 знизилась у 1,9 рази, а рівень нітратів/нітритів в плазмі крові зріс у 2,0 та 2,12 рази відповідно), покращенням скоротливої функції серця (збільшення ФВ на 11 %, УО на 23 %) і зниженням проявів системного запального синдрому і нормалізацією функціональної здатності антиоксидантних систем захисту організму (зниження СРП у 3,3 рази, ТНФ- α на 30 %, фібриногену на 28 %, МДА у 2,2 рази, підвищення активності СОД у 1,6 рази та SH-груп у 2,9 рази), що в кінцевому результаті покращувало перебіг даної коморбідної патології та знижувало частоту розвитку реперфузійного синдрому та ускладнень.

7. Показаннями для додаткового включення в програму лікування інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину хворим на STEMI є діагностика у них МС та високого рівня індексу інсулінорезистентності (понад 2,7) з клінічними або лабораторно-інструментальними проявами систоло-діастолічної дисфункції

серця, ендотеліальної дисфункції та/або порушеннями функціонального стану редокс-системи. Застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу в групі хворих зі STEMI та МС призводило до статистично вірогідного зниження або нормалізації рівня HbA1c (на 13,9 % через 3 місяці та на 18,5 % через 6 місяців) та індексу НОМА (відповідно на 54 % і 55 %).

8. Результати повторних стандартизованих клініко-лабораторних та інструментальних обстежень пацієнтів, які перенесли STEMI на тлі МС, через 3 і 6 місяців засвідчили, що під впливом запропонованої комплексної диференційованої програми лікування L-аргініном/L-карнітином та дапагліфлозином спостерігалась стабілізація клінічного стану коморбідних пацієнтів та показників якості їх життя, що асоціювалось з компенсацією вуглеводного обміну і достовірним зниженням індексу інсулінорезистентності (на 53,0% порівняно з вихідним рівнем) та покращенням систоло-діастолічної функції серця (фракція викиду зростала на 3,2% через 3 місяці і на 6,1% через 6 місяців, тоді як у групі порівняння ФВ навпаки, помірно знижувалась на 2,2%). Разом з тим, у даних коморбідних пацієнтів через 6 місяців відмічено поступове зростання ендотеліальної дисфункції, рівнів активності ПОЛ на фоні зниженої антиоксидантної здатності, активація системного запального синдрому, тобто, у цих пацієнтів з'являлись передумови до прогресування або ускладненого перебігу коморбідної патології, що обґрунтовувало доцільність повторних курсів цитопротекторної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При верифікації діагнозу STEMI, що розвився на тлі метаболічного синдрому, та для диференційованого застосування адекватних лікувальних заходів доцільно використовувати запропонований діагностично-лікувальний алгоритм, який передбачає, окрім загальноприйнятого клінічного обстеження пацієнта, визначення показників кардіогемодинаміки, ступеня ендотеліальної дисфункції, активності перекисного окиснення ліпідів, маркерів системного запального процесу та вираженості порушень вуглеводного обміну та інсулінорезистентності.

2. Для попередження розвитку життєво загрозованих ускладнень в ранньому періоді STEMI та досягнення швидшого і більш повного відновлення функцій міокарда у хворих з метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю і вираженими змінами параметрів окисно-відновної рівноваги та ендотеліальної дисфункції судин, доцільним є включення в комплекс медикаментозного лікування інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину по 10 мг/д та кардіоцитопротекторного препарату L-аргініну та L-карнітину (Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) у дозі по 4,2 г L-аргініну і 2,0 г L-карнітину в 100 мл розчинника, внутрішньовенно крапельно, курсом 10 днів. Повторні курси лікування хворих, які перенесли STEMI на тлі метаболічного синдрому доцільно проводити через 6 місяців.

3. Включення інгібітора НЗКТГ-2 дапагліфлозину та L-аргінін/L-карнітинового комплексу до стандартної програми лікування даної коморбідної патології є не лише доцільними та безпечними, але й високоефективними засобами для патогенетичного лікування хворих з вираженими метаболічними порушеннями, які асоціюються з ускладненим та більш тяжким перебігом даної коморбідної патології. Препарати характеризуються доброю індивідуальною переносимістю та відсутністю побічних ефектів.

4. Анкетування якості життя пацієнтів за опитувачем EuroQol-5D-5L доцільно використовувати як об'єктивний критерій оцінки ефективності лікування та для своєчасної діагностики депресивних і тривожних розладів, що часто супроводжують перебіг STEMI за наявності метаболічного синдрому і вимагають додаткової адекватної корекції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Figtree, G. A., Vernon, S. T., Hadziosmanovic, N., Sundström, J., Alfredsson, J., Arnott, C., Delatour, V., Leósdóttir, M., & Hagström, E. (2021). Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data. *Lancet*, 397(10279), 1085-1094. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00272-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00272-5).
2. Singh, A., Gupta, A., DeFilippis, E. M., Qamar, A., Biery, D. W., Almarzooq, Z., ... Blankstein, R. (2020). Cardiovascular Mortality After Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction in Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(9), 1003-1013. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.052>.
3. Kayaert, P., Coeman, M., Demolder, A., Gevaert, S., Schaubroeck, H., Claeys, M. J., ... Taeymans, Y. (2022). Mortality in STEMI Patients With Cardiogenic Shock: Results From a Nationwide PCI Registry and Focus on Left Main PCI. *The Journal of invasive cardiology*, 34(2), E142-E148.
4. Ali, M., Lange, S. A., Wittlinger, T., Lehnert, G., Rigopoulos, A. G., & Noutsias, M. (2018). In-hospital mortality after acute STEMI in patients undergoing primary PCI. *Krankenhausmortalität nach akutem STEMI bei Patienten mit primärer PCI. Herz*, 43(8), 741–745. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4621-y>
5. Debrabant, B., Halekoh, U., Soerensen, M., Møller, J. E., Hassager, C., Frydland, M., ... Rasmussen, L. M. (2021). STEMI, Cardiogenic Shock, and Mortality in Patients Admitted for Acute Angiography: Associations and Predictions from Plasma Proteome Data. *Shock*, 55(1), 41–47. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001595>.
6. Ivanyuk, A., & Orlova, N. (2020). Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation. *Reports of Vinnytsia National Medical University* [Internet], 24(4), 694-699. DOI: 10.31393/reports-vnmedi-cal-2020-24(4)-24.
7. Лапшин, І. М. (2018). Аналіз рівня смертності населення в Україні. *Вісник Хмельницького національного університету. Економічні науки*, 3(1), 44-

47. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vchnu_ekon_2018_3\(1\)__11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vchnu_ekon_2018_3(1)__11).

8. Коваленко, В. М., & Корнацький, В. М. (ред.) (2020). *Регіональні особливості рівня здоров'я народу України*. Аналіт.-статист. посіб., Київ, 166 с.

9. Чепелевська, Л.А., & Кривенко, Є.М. (2021). Сучасні регіональні особливості смертності населення України. *Україна. Здоров'я нації*, 1(4), 28-34. DOI: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.4.1.2021.246998>

10. Leon, B., & Maddox, T. (2015). Diabetes and cardio-vascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World Journal Diabetes*, 6(13), 1246-1258. DOI: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.

11. Ojha, N., & Dhamoon, A. S. (2022). *Myocardial Infarction*. In StatPearls. StatPearls Publishing.

12. Zhang, Y., Cao, H., Jiang, P., & Tang, H. (2018). Cardiac rehabilitation in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention: A community-based study. *Medicine*, 97(8), e9785. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009785>

13. Ramachandra, C. J. A., Hernandez-Resendiz, S., Crespo-Avilan, G. E., Lin, Y. H., & Hausenloy, D. J. (2020). Mitochondria in acute myocardial infarction and cardioprotection. *EBioMedicine*, 57, 102884. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102884>

14. Ong, S. B., Hernández-Reséndiz, S., Crespo-Avilan, G. E., Mukhametshina, R. T., Kwek, X. Y., Cabrera-Fuentes, H. A., & Hausenloy, D. J. (2018). Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacology & therapeutics*, 186, 73-87. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.001>

15. Ma, C., Ma, X., & Guan, C. (2022). Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovasc. Diabetol.*, 21, 74. doi: 10.1186/s12933-022-01516-6.

16. Stuart, R., Khan, O., & Abeysuriya, R. (2020). Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv. Res.*, 20(1), 409. DOI: 10.1186/s12913-020-05261-y.

17. Zaatari, G., Fintel, D. J., Subacius, H., Germano, J. J., Shani, J., Goldberger, J. J., & Outcomes of Beta-blocker Therapy After myocardial INfarction (OBTAIN) Investigators (2021). Comparison of Metoprolol Versus Carvedilol After Acute Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology*, 147, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.010>.

18. Pryds, K., Hjortbak, M. V., & Schmidt, M. R. (2019). Influence of Cardiovascular Risk Factors, Comorbidities, Medication Use and Procedural Variables on Remote Ischemic Conditioning Efficacy in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *International journal of molecular sciences*, 20(13), 3246. <https://doi.org/10.3390/ijms20133246>

19. Patlolla, S. H., Ponamgi, S. P., Sundaragiri, P. R., Cheungpasitporn, W., Doshi, R. P., Alla, V. M., Nicholson, W. J., Jaber, W. A., & Vallabhajosyula, S. (2022). Influence of Body Mass Index on the Management and Outcomes of Acute Myocardial Infarction-Cardiogenic Shock in the United States, 2008-2017. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 36, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.04.028>

20. Zanolli, L., Di Pino, A., & Terranova, V. (2018). Inflammation and ventricular-vascular coupling in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 28, 1222-1229. DOI: 10.1016/j.num-ecd.2018.08.003.

21. Mohammad, G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.*, 20(2), 12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.

22. Flora, G. D., & Nayak, M. K. (2019). A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Current pharmaceutical design*, 25(38), 4063-4084. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190925163827>

23. Joseph, J. J., Deedwania, P., Acharya, T., Aguilar, D., Bhatt, D. L., Chyun, D. A., ... American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Clinical Cardiology; and Council on Hypertension (2022). Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With

Type 2 Diabetes. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 145(9), e722-e759. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001040>

24. Wereski, R., Kimenai, D. M., Bularga, A., Taggart, C., Lowe, D. J., Mills, N. L., & Chapman, A. R. (2022). Risk factors for type 1 and type 2 myocardial infarction. *European heart journal*, 43(2), 127-135. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab581>

25. Reaven, G. M. (2009). Insulin secretory function in type 2 diabetes: Does it matter how you measure it? *Journal of diabetes*, 1(3), 142-150. <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2009.00016.x>

26. Reaven, G., & Chen, Y. (1996). Insulin resistance, its consequences, and coronary heart disease. Must we choose one culprit? *Circulation*, 93, 1780-1783. DOI: 10.1161/01.cir.93.10.1780.

27. Prasun P. (2020). Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(10), 165838. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165838>

28. Hamid, A., Bashir, A., DilAfroze, A., & Wani. (2018). Evaluation of Proinflammatory Cytokines in Obese vs Non-obese Patients with Metabolic Syndrome. *Indian Journal Endocrinol. Metab.*, 22(6), 751-756. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_206_18.

29. Macut, D., Ognjanović, S., Ašanin, M., Krljanać, G., & Milenković, T. (2021). Metabolic Syndrome and Myocardial Infarction in Women. *Current pharmaceutical design*, 27(36), 3786-3794. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210610114029>

30. Sarafidis, P. A., & Nilsson, P. M. (2006). The metabolic syndrome: a glance at its history. *Journal of hypertension*, 24(4), 621-626. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000217840.26971.b6>

31. Petersen, M., & Shulman, G. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.*, 98, 2133-2223. DOI:10.1152/physrev.00063.2017.

32. Sinha, S., & Haque, M. (2022). Insulin Resistance Is Cheerfully Hitched with Hypertension. *Life (Basel)*, 12, 64-71. DOI: 10.3390/life12040564.

33. Bjornstad, P., & Eckel, R. (2018). Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr. Diab. Rep.*, 18, 127-133. DOI: 10.1007/s11892-018-1101-6.
34. Polidori, N., Mainieri, F., & Chiarelli, F. (2022). Early Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Treatment Op-tions in Childhood. *Horm. Res. Paediatr.*, 95, 149-166. DOI: 10.1159/000521515.
35. Thomas, D., Corkey, B., & Istfan, N. (2019). Hyper-insulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *Journal Endocr. Soc.*, 3, 1727-1747. DOI: 10.1210/js.2019-00065.
36. Rossing, P., Inzucchi, S. E., Vart, P., Jongs, N., Docherty, K. F., Jhund, P. S., ... DAPA-CKD and DAPA-HF Trial Committees and Investigators (2022). Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 10(1), 24–34. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00295-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00295-3)
37. Curtain, J. P., Docherty, K. F., Jhund, P. S., Petrie, M. C., Inzucchi, S. E., Køber, L., ... McMurray, J. J. V. (2021). Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *European heart journal*, 42(36), 3727–3738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab560>
38. Kaplinsky E. (2020). DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs in context*, 9, 2019-11-3. <https://doi.org/10.7573/dic.2019-11-3>
39. Milazzo, V., Cosentino, N., Genovese, S., Campodonico, J., Mazza, M., De Metrio, M., & Marenzi, G. (2021). Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and Long-Term Mortality. *Advances in experimental medicine and biology*, 1307, 153-169. https://doi.org/10.1007/5584_2020_481
40. Chen, S., Huang, Z., Chen, L., Zhao, X., Kang, Y., Lai, W., ... Chen, J. (2021). Does Diabetes Mellitus Increase the Short- and Long-Term Mortality in Patients With Critical Acute Myocardial Infarction? Results From American MIMIC-III and Chinese CIN Cohorts. *Frontiers in endocrinology*, 12, 797049.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.797049>

41. Buckman, M., Grant, A., Henson, S., Ribeiro, J., Roth, K., Stranton, D., Korvink, M., & Gunn, L. H. (2022). A review of socioeconomic factors associated with acute myocardial infarction-related mortality and hospital readmissions. *Hospital practice*, *50*(1), 1-8. <https://doi.org/10.1080/21548331.2021.2022357>

42. Alves, L., Ziegelmann, P. K., Ribeiro, V., & Polanczyk, C. (2022). Hospital Mortality from Myocardial Infarction in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. Mortalidade Hospitalar Por Infarto do Miocárdio na América Latina e no Caribe: Revisão Sistemática e Metanálise. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, *119*(6), 970-978. <https://doi.org/10.36660/abc.20220194>

43. Solomonchuk, A., Rasputina, L., & Didenko, D. (2022). Prevalence, clinical and functional characteristics of patients with acute myocardial infarction complicated by acute heart failure. *Wiadomosci lekarskie*, *75*(7), 1741-1746. <https://doi.org/10.36740/WLek202207124>

44. Hrebenyk, M. V., & Bidovanets, L. Y. (2020). Impact of different angiotensin-converting inhibitors on outcomes of post-myocardial infarction patients. *Wiadomosci lekarskie*, *73*(3), 555-560.

45. Ruddox, V., Sandven, I., Munkhaugen, J., Skattebu, J., Edvardsen, T., & Otterstad, J. E. (2017). Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*, *24*(14), 1555-1566. <https://doi.org/10.1177/2047487317715769>

46. Smit, M., Coetzee, A. R., & Lochner, A. (2020). The Pathophysiology of Myocardial Ischemia and Perioperative Myocardial Infarction. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, *34*(9), 2501-2512. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.10.005>

47. Katz, D., & Gavin, M. C. (2019). Stable Ischemic Heart Disease. *Annals of internal medicine*, *171*(3), ITC17-ITC32. <https://doi.org/10.7326/AITC201908060>

48. Johansson, S., Rosengren, A., Young, K., & Jennings, E. (2017). Mortality

and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC cardiovascular disorders*, 17(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0482-9>

49. Gandziuk, V., Dyachuk, D., & Kondratyuk, N. (2017). Dynamics of morbidity and mortality due to diseases of the circulatory system in Ukraine (regional aspect). *Bulletin of Biology and Medicine*, 2(136), 319-322.

50. Лоскутов О.А., Марков Ю.І., & Поліщук В.О. (2020). Інфаркт міокарда в молодих осіб. *Медицина неотложных состояний*, 16(3), 32-36. DOI: 10.22141/2224-0586.16.3.2020.203163

51. Смірнова, В. Л., Дністрянський, Б. В., Панчишин, Н. Я. (2023). Аналіз та оцінка захворюваності на інфаркт міокарда у місті Вінниці. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*, (4), 33-36. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.4.13679>

52. Масловський, В. І. (2022). Гендерно-вікові особливості та можливості прогнозування якості життя у пацієнтів з інфарктом міокарда без елевації ST-сегмента. *Вісник медичних і біологічних досліджень*, (1), 118-121. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12744>

53. Циганенко І. В., & Овчаренко Л. К. (2020). Причини розвитку коронарного синдрому у жінок. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник української медичної стоматологічної академії*, 20(3(71)), 148-152. DOI: 10.31718/2077-1096.20.3.148.

54. Malakar, A. K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A., & Chakraborty, S. (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*, 234(10), 16812-16823. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>.

55. Milutinović, A., Šuput, D., & Zorc-Pleskovič, R. (2020). Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 20(1), 21-30. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4320>.

56. Stone, P. H., Libby, P., & Boden, W. E. (2023). Fundamental Pathobiology

of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management-The Plaque Hypothesis: A Narrative Review. *JAMA cardiology*, 8(2), 192–201. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3926>.

57. Fan, J., & Watanabe, T. (2022). Atherosclerosis: Known and unknown. *Pathology international*, 72(3), 151-160. <https://doi.org/10.1111/pin.13202>

58. Wadström, B. N., Wulff, A. B., Pedersen, K. M., Jensen, G. B., & Nordestgaard, B. G. (2022). Elevated remnant cholesterol increases the risk of peripheral artery disease, myocardial infarction, and ischaemic stroke: a cohort-based study. *European heart journal*, 43(34), 3258-3269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab705>

59. Узун, К. С., Батушкін. В. В., Гнилорибов, А. М., Узун, Д. Ю., & Кузеванова, М. В. (2021). Ішемічні та неішемічні ураження серця у хворих на ревматоїдний артрит. і. клінічні і субклінічні зміни у міокарді, поширеність та тяжкість атеросклерозу, особливості впливу традиційних факторів ризику, роль системного запалення. *Український ревматологічний журнал*, 86(4), 46-51. DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16483>.

60. Doi, T., Langsted, A., & Nordestgaard, B. G. (2022). Elevated Remnant Cholesterol Reclassifies Risk of Ischemic Heart Disease and Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(24), 2383-2397. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.384>

61. Бедзай, А. О. (2018). Фактори ризику нестабільної стенокардії у жінок-курців. *Клінічна та експериментальна патологія*, 17(1), 7-12. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2018_17_1_4.

62. Соломенчук, Т. М., Бедзай, А. О., Луцька, В. Л., Кузь, Н. Б., & Ващишин, К. Л. (2020) Особливості морфофункціонального стану міокарда у пацієнок з нестабільною стенокардією в залежності від звички куріння. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 1, 173-180. DOI 10.11603/1811-2471.2020.v.i1.11084.

63. Соломенчук Т. М., Луцька В. Л., & Кузь Н. Б. (2020). Ефективність

кардіореабілітаційного лікування пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому залежно від статусу курця. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 3, 148-157. DOI 10.11603/1811-2471.2020.v.i3.11597.

64. Соломенчук Т. М., Луцька В. Л., & Процько В. В. (2022). Динаміка морфофункціонального стану міокарда у кардіореабілітаційних пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому в залежності від статусу курця. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 1, С. 148-156. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.12933.

65. Зербіно, Д. Д., Соломенчук, Т. М., & Топілко, О. Ю. (2003). Ксенобіотики в сигаретах і сигаретному диму: куріння легких сигарет не знижує ризик надходження в організм людини важких металів. *Український медичний часопис*, 4(36), 79-83.

66. Зербіно, Д. Д., Соломенчук, Т. М., & Скибчик, В. А. (2003) Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі). *Український кардіологічний журнал*, 1, 14-21.

67. Pettersson, H., Olsson, D., & Järvholm, B. (2020). Occupational exposure to noise and cold environment and the risk of death due to myocardial infarction and stroke. *International archives of occupational and environmental health*, 93(5), 571-575. <https://doi.org/10.1007/s00420-019-01513-5>.

68. Santos Ruybal, M. C. P., Gallego, M., Sottani, T. B. B., Medei, E. H., Casis, O., & Nascimento, J. H. M. (2020). Methylmercury Poisoning Induces Cardiac Electrical Remodeling and Increases Arrhythmia Susceptibility and Mortality. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3490. <https://doi.org/10.3390/ijms21103490>

69. Wolf, M. B., & Baynes, J. W. (2007). Cadmium and mercury cause an oxidative stress-induced endothelial dysfunction. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, 20(1), 73-81. <https://doi.org/10.1007/s10534-006-9016-0>.

70. Skovby F. (1989). Inborn errors of metabolism causing homocysteinemia and related vascular involvement. *Haemostasis*, 19(1), 4-9.

<https://doi.org/10.1159/000216088>

71. Gambhir, D. S. (2000). Homocysteinemia and risk for cardiovascular disease. *Indian heart journal*, 52(7 Suppl), S2-S4.

72. Palma Reis, R. (2022). Homocysteinemia and vascular disease: Where we stand in 2022. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 41(10), 821-822. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2022.06.005>

73. Wang, Y., Zhang, S., Ma, Y., Xiang, A., Sun, H., Song, J., Yang, W., Li, X., & Xu, H. (2022). Melatonin protected against myocardial infarction injury in rats through a Sirt6-dependent antioxidant pathway. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 31(3), 277-284. <https://doi.org/10.17219/acem/112060>

74. Filonenko, M., Zhuravlyova, L., & Sokolnikova, N. (2022). Correlation of cardiac biomarkers with the levels of selenium and antioxidant enzymes in patients with acute myocardial infarction and a history of hypertension. *Wiadomosci lekarskie*, 75(2), 362-365.

75. Lorenzon Dos Santos, J., Quadros, A. S., Weschenfelder, C., Garofallo, S. B., & Marcadenti, A. (2020). Oxidative Stress Biomarkers, Nut-Related Antioxidants, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 12(3), 682. <https://doi.org/10.3390/nu12030682>.

76. Udaya, R., & Sivakanesan, R. (2022). Synopsis of Biomarkers of Atheromatous Plaque Formation, Rupture and Thrombosis in the Diagnosis of Acute Coronary Syndromes. *Current cardiology reviews*, 18(5), 53-62. <https://doi.org/10.2174/1573403X18666220411113450>

77. Kounis, N. G., Koniari, I., Plotas, P., Soufras, G. D., Tsigkas, G., Davlouros, P., & Hahalis, G. (2021). Inflammation, Thrombosis, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes. *Angiology*, 72(1), 6-8. <https://doi.org/10.1177/0003319720946213>

78. Hulshoff, M. S., Xu, X., Krenning, G., & Zeisberg, E. M. (2018).

Epigenetic Regulation of Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Chronic Heart Disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 38(9), 1986-1996. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311276>

79. Fan, M., Yang, K., Wang, X., Chen, L., Gill, P. S., Ha, T., Liu, L., ... Li, C. (2023). Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition via Snail1 lactylation after myocardial infarction. *Science advances*, 9(5), eadc9465. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adc9465>

80. Liu, S., Chen, J., Shi, J., Zhou, W., Wang, L., Fang, W., ... Liu, S. (2020). M1-like macrophage-derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment. *Basic research in cardiology*, 115(2), 22. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-0781-7>

81. Dikalova, A. E., Pandey, A., Xiao, L., Arslanbaeva, L., Sidorova, T., Lopez, M. G., ... Dikalov, S. I. (2020). Mitochondrial Deacetylase Sirt3 Reduces Vascular Dysfunction and Hypertension While Sirt3 Depletion in Essential Hypertension Is Linked to Vascular Inflammation and Oxidative Stress. *Circulation research*, 126(4), 439–452. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315767>.

82. Sagris, M., Antonopoulos, A. S., Theofilis, P., Oikonomou, E., Siasos, G., Tsalamandris, S., ... Tousoulis, D. (2022). Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. *Cardiovascular research*, 118(10), 2281–2292. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab264>

83. Avogaro, A., Bonora, E., Consoli, A., Del Prato, S., Genovese, S., & Giorgino, F. (2019). Glucose-lowering therapy and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Diabetes & vascular disease research*, 16(5), 399-414. <https://doi.org/10.1177/1479164119845612>

84. Jortveit, J., Pripp, A. H., Langørgen, J., & Halvorsen, S. (2020). Incidence, risk factors and outcome of young patients with myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(18), 1420-1426. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316067>

85. Sandoval, Y., & Thygesen, K. (2017). Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clinical chemistry*, 63(1), 101-107.

<https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.255521>

86. Samsky, M. D., Morrow, D. A., Proudfoot, A. G., Hochman, J. S., Thiele, H., & Rao, S. V. (2021). Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction: A Review. *JAMA*, 326(18), 1840-1850. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18323>

87. Vahdatpour, C., Collins, D., & Goldberg, S. (2019). Cardiogenic Shock. *Journal of the American Heart Association*, 8(8), e011991. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.011991>

88. Jiménez-Méndez, C., Díez-Villanueva, P., & Alfonso, F. (2021). Non-ST segment elevation myocardial infarction in the elderly. *Reviews in cardiovascular medicine*, 22(3), 779-786. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203084>

89. Kapur, N. K., Thayer, K. L., & Zweck, E. (2020). Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 16(1), 16-21. <https://doi.org/10.14797/mdcj-16-1-16>

90. Bekele, B. B., Manzar, M. D., Alqahtani, M., & Pandi-Perumal, S. R. (2021). Diabetes mellitus, metabolic syndrome, and physical activity among Ethiopians: A systematic review. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(1), 257-265. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.031>

91. Alloubani, A., Saleh, A., & Abdelhafiz, I. (2018). Hypertension and diabetes mellitus as a predictive risk factors for stroke. *Diabetes & metabolic syndrome*, 12(4), 577-584. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.009>

92. Oza, C., Karguppikar, M., Khadilkar, V., Gondhalekar, K., & Khadilkar, A. (2022). A pilot study to determine association of parental metabolic syndrome with development of metabolic risk in Indian children, adolescents and youth with Type-1 diabetes. *Diabetes & metabolic syndrome*, 16(4), 102453. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102453>

93. Adeva-Andany, M. M., Martínez-Rodríguez, J., González-Lucán, M., Fernández-Fernández, C., & Castro-Quintela, E. (2019). Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(2), 1449-1455. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.023>

94. Mancía, G. (2016). Total cardiovascular risk: a new treatment concept.

Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension, 24(2), S17-S24. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000220099.12154.c1>

95. Tan, Q., Chen, M., Hao, J., & Wei, K. (2021). Impact of Hyperinsulinemia on Long-Term Clinical Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Patients without Diabetes Who Have Acute Myocardial Syndrome. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 14, 3949-3957. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S318852>

96. Hu, B., Xiao, C., Wang, Z., Jia, D., Yang, S., Jia, S., ... Zhou, Y. (2022). Relationship between Metabolic Syndrome and Clinical Outcome in Patients Treated with Drug-Eluting Stenting after Rotational Atherectomy for Complex Calcified Coronary Lesions. *Journal of clinical medicine*, 11(14), 4192. <https://doi.org/10.3390/jcm11144192>

97. Okadome, Y., Morinaga, J., & Fukami, H. (2021). Hyperglycemia and Thrombocytopenia – Combinatorially Increase the Risk of Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Circ. Rep.*, 3(12), 707-715. DOI: 10.1253/circrep.CR-21-0043.

98. Kim, G., Divers, J., Fino, N. F., Dabelea, D., Lawrence, J. M., Reynolds, K., ... Liu, L. (2019). Trends in prevalence of cardiovascular risk factors from 2002 to 2012 among youth early in the course of type 1 and type 2 diabetes. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatric diabetes*, 20(6), 693-701. <https://doi.org/10.1111/pedi.12846>

99. Yao, F., Bo, Y., Zhao, L., Li, Y., Ju, L., Fang, H., ... Lao, X. (2021). Prevalence and Influencing Factors of Metabolic Syndrome among Adults in China from 2015 to 2017. *Nutrients*, 13(12), 4475. <https://doi.org/10.3390/nu13124475>.

100. Sorber, R., Lehman, A., Alshaikh, H. N., Abularrage, C. J., Black, J. H., 3rd, & Lum, Y. W. (2019). Metabolic syndrome is associated with increased cardiac morbidity after infrainguinal bypass surgery irrespective of the use of cardiovascular risk-modifying agents. *Journal of vascular surgery*, 69(1), 190-198. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.239>.

101. Herningtyas, E. H., & Ng, T. S. (2019). Prevalence and distribution of

metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC public health*, 19(1), 377. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6711-7>

102. Qin, X., Qiu, L., Tang, G., Tsoi, M. F., Xu, T., Zhang, L., ... Cheung, B. M. Y. (2020). Prevalence of metabolic syndrome among ethnic groups in China. *BMC public health*, 20(1), 297. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8393-6>

103. Tabatabaei-Malazy, O., Djalalinia, S., Asayesh, H., Shakori, Y., Esmaeili Abdar, M., Mansourian, M., ... Qorbani, M. (2018). Menopause and metabolic syndrome in the Middle East countries; a systematic review and meta-analysis study. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 17(2), 357-364. <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0375-1>

104. Farmanfarma, K. K., Kaykhaei, M. A., Mohammadi, M., Adineh, H. A., & Ansari-Moghaddam, A. (2020). The Prevalence and Trend of Metabolic Syndrome in the South-East of Iran. *Journal of medicine and life*, 13(4), 587-599. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0052>

105. Shin, S., & Jee, H. (2020). Prevalence of metabolic syndrome in the Gulf Cooperation Council countries: meta-analysis of cross-sectional studies. *Journal of exercise rehabilitation*, 16(1), 27-35. <https://doi.org/10.12965/jer.1938758.379>

106. Kalan Farmanfarma, K., Kaykhaei, M. A., Adineh, H. A., Mohammadi, M., Dabiri, S., & Ansari-Moghaddam, A. (2019). Prevalence of metabolic syndrome in Iran: A meta-analysis of 69 studies. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(1), 792-799. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.055>

107. Mumusoglu, S., & Yildiz, B. O. (2019). Metabolic Syndrome During Menopause. *Current vascular pharmacology*, 17(6), 595-603. <https://doi.org/10.2174/1570161116666180904094149>

108. Amowitz, L. L., Ridker, P. M., Rifai, N., Loughrey, C. M., & Komaroff, A. L. (2004). High prevalence of metabolic syndrome among young women with nonfatal myocardial infarction. *Journal of women's health*, 13(2), 165-175. <https://doi.org/10.1089/154099904322966146>

109. Turhan, H., & Yetkin, E. (2006). Poor in-hospital outcome in young women with acute myocardial infarction. Does metabolic syndrome play a role?

International journal of cardiology, 112(2), 257-258.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.07.058>.

110. Krysinski, A., Russo, C., John, S., Belsey, J. D., Campagna, D., Caponnetto, P., ... DIASMOKE collaborators (2021). International randomised controlled trial evaluating metabolic syndrome in type 2 diabetic cigarette smokers following switching to combustion-free nicotine delivery systems: the DIASMOKE protocol. *BMJ open*, 11(4), e045396. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045396>

111. Dugani, S. B., Moorthy, M. V., Li, C., Demler, O. V., Alsheikh-Ali, A. A., Ridker, P. M., Glynn, R. J., & Mora, S. (2021). Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers With Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. *JAMA cardiology*, 6(4), 437-447. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7073>

112. Salonen, J. T., Seppänen, K., Rauramaa, R., & Salonen, R. (1989). Risk factors for carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Annals of medicine*, 21(3), 227-229. <https://doi.org/10.3109/07853898909149939>

113. Tajik, B., Voutilainen, A., Kauhanen, J., Mazidi, M., Lip, G. Y. H., Tuomainen, T. P., & Isanejad, M. (2022). Lipid profile, lipid ratios, apolipoproteins, and risk of cardiometabolic multimorbidity in men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Lipids*, 57(2), 141-149. <https://doi.org/10.1002/lipd.12337>

114. Jia, G., Aroor, A. R., Jia, C., & Sowers, J. R. (2019). Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1865(7), 1802-1809. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.008>

115. Xu, S., Ilyas, I., Little, P. J., Li, H., Kamato, D., Zheng, X., ... Weng, J. (2021). Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacological reviews*, 73(3), 924-967. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096>

116. Janus, A., Szahidewicz-Krupska, E., Mazur, G., & Doroszko, A. (2016). Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic

Target in Cardiometabolic Disorders. *Mediators of inflammation*, 2016, 3634948. <https://doi.org/10.1155/2016/3634948>

117. Yang, G. R., Dye, T. D., & Li, D. (2019). Association between diabetes, metabolic syndrome and heart attack in US adults: a cross-sectional analysis using the Behavioral Risk Factor Surveillance System 2015. *BMJ open*, 9(9), e022990. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022990>.

118. Gulati, R., Behfar, A., Narula, J., Kanwar, A., Lerman, A., Cooper, L., & Singh, M. (2020). Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clinic proceedings*, 95(1), 136-156. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.001>

119. Henning, R. J. (2018). Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future cardiology*, 14(6), 491-509. <https://doi.org/10.2217/fca-2018-0045>

120. Ahmadi, A., Argulian, E., Leipsic, J., Newby, D. E., & Narula, J. (2019). From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(12), 1608-1617. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.012>

121. Räber, L., Ueki, Y., Otsuka, T., Losdat, S., Häner, J. D., Lonborg, J., ... PACMAN-AMI collaborators (2022). Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 327(18), 1771-1781. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>

122. Kubota, A., & Frangogiannis, N. G. (2022). Macrophages in myocardial infarction. *American journal of physiology. Cell physiology*, 323(4), C1304-C1324. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00230.2022>

123. Henein, M. Y., Vancheri, S., Longo, G., & Vancheri, F. (2022). The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 12906. <https://doi.org/10.3390/ijms232112906>

124. Wolf, D., & Ley, K. (2019). Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation research*, 124(2), 315-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>

125. Raggi, P., Genest, J., Giles, J. T., Rayner, K. J., Dwivedi, G., Beanlands, R. S., & Gupta, M. (2018). Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*, 276, 98-108. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014>

126. Di Pino, A., & DeFronzo, R. (2019). Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocr. Rev.*, 40, 1447-1467. DOI: 10.1210/er.2018-00141.

127. Förstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ. Res.*, 120(4), 713-735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.

128. Ambrose, J. A., & McEnroe, D. J. (2022). In Search of Coronary Thrombosis as the Cause of Myocardial Infarction: Unraveling a 20th-Century Mystery. *The American journal of medicine*, 135(5), 560-565. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.12.007>

129. Su, W., Zhao, Y., Wei, Y., Zhang, X., Ji, J., & Yang, S. (2021). Exploring the Pathogenesis of Psoriasis Complicated With Atherosclerosis via Microarray Data Analysis. *Frontiers in immunology*, 12, 667690. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.667690>

130. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2021) Особливості порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму у хворих на гострий інфаркт міокарда з нормальною і підвищеною масою тіла. *Медична та клінічна хімія*, 23(3), 57-62. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i3.12582>

131. Busquets-Cortés, C., López, C., Paublini, H., Arroyo Bote, S., López-González, Á. A., & Ramírez-Manent, J. I. (2022). Relationship between Atherogenic Dyslipidaemia and Lipid Triad with Different Scales of Overweight and Obesity in 418,343 Spanish Workers. *Journal of nutrition and metabolism*, 2022, 9946255. <https://doi.org/10.1155/2022/9946255>

132. Samulak, J. J., Sawicka, A. K., Hartmane, D., Grinberga, S., Pugovics, O., Lysiak-Szydłowska, W., & Olek, R. A. (2019). L-Carnitine Supplementation Increases Trimethylamine-N-Oxide but not Markers of

Atherosclerosis in Healthy Aged Women. *Annals of nutrition & metabolism*, 74(1), 11-17. <https://doi.org/10.1159/000495037>

133. Du, J., Miao, M., Lu, Z., Chen, H., Bao, A., Che, B.,... Zhong, C. (2022). Plasma l-carnitine and risks of cardiovascular events and recurrent stroke after ischemic stroke: A nested case-control study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 32(11), 2579-2587. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.08.016>

134. Andreadou, I., Daiber, A., Baxter, G. F., Brizzi, M. F., Di Lisa, F., Kaludercic, N., ... Ferdinandy, P. (2021). Influence of cardiometabolic comorbidities on myocardial function, infarction, and cardioprotection: Role of cardiac redox signaling. *Free radical biology & medicine*, 166, 33-52. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.012>

135. Ma, D., Wang, L., Xu, C., Yue, L., Zhang, J., & Hao, J. (2022). Effect of L-carnitine on left ventricular remodeling and cardiac function after PCI in patients with acute myocardial infarction. *Minerva surgery*, 77(4), 403-406. <https://doi.org/10.23736/S2724-5691.21.09194-2>

136. Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. Nature reviews. *Disease primers*, 5(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>

137. Kobiyama, K., & Ley, K. (2018). Atherosclerosis. *Circulation research*, 123(10), 1118-1120. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816>

138. Xu, S., Pelisek, J., & Jin, Z. G. (2018). Atherosclerosis Is an Epigenetic Disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 29(11), 739-742. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.04.007>

139. Liang, Y., Wang, M., Wang, C., Liu, Y., Naruse, K., & Takahashi, K. (2021). The Mechanisms of the Development of Atherosclerosis in Prediabetes. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 4108. <https://doi.org/10.3390/ijms22084108>

140. Zhu, Y., Xian, X., Wang, Z., Bi, Y., Chen, Q., Han, X., Tang, D., & Chen, R. (2018). *Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and*

Inflammation. Biomolecules, 8(3), 80. <https://doi.org/10.3390/biom8030080>

141. Pedro-Botet, J., Climent, E., & Benaiges, D. (2020). Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches. *Arteriosclerosis e inflamación. Nuevos enfoques terapéuticos. Medicina clinica*, 155(6), 256-262. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.024>

142. Tabares-Guevara, J. H., Villa-Pulgarin, J. A., & Hernandez, J. C. (2021). Atherosclerosis: immunopathogenesis and strategies for immunotherapy. *Immunotherapy*, 13(14), 1231–1244. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0009>

143. Wang, Y., Jasper, H., Toan, S., Muid, D., Chang, X., & Zhou, H. (2021). Mitophagy coordinates the mitochondrial unfolded protein response to attenuate inflammation-mediated myocardial injury. *Redox biology*, 45, 102049. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102049>

144. Feyen, D. A. M., Perea-Gil, I., Maas, R. G. C., Harakalova, M., Gavidia, A. A., Arthur Ataam, J., ... Karakikes, I. (2021). Unfolded Protein Response as a Compensatory Mechanism and Potential Therapeutic Target in PLN R14del Cardiomyopathy. *Circulation*, 144(5), 382-392. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049844>

145. Tsuda, T. (2021). Clinical Assessment of Ventricular Wall Stress in Understanding Compensatory Hypertrophic Response and Maladaptive Ventricular Remodeling. *Journal of cardiovascular development and disease*, 8(10), 122. <https://doi.org/10.3390/jcdd8100122>

146. Ruparelia, N., & Choudhury, R. (2020). Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon? *Heart (British Cardiac Society)*, 106(1), 80-85. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314230>

147. Khosravi, M., Poursaleh, A., Ghasempour, G., Farhad, S., & Najafi, M. (2019). The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. *Biological chemistry*, 400(6), 711-732. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0397>

148. Umbarkar, P., Singh, A. P., Tousif, S., Zhang, Q., Sethu, P., & Lal, H. (2021). Repurposing Nintedanib for pathological cardiac remodeling and dysfunction. *Pharmacological research*, 169, 105605. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105605>

149. Zhu, Y., Wang, Q., Lin, H., Chen, K., Zheng, C., Chen, L., ... Liao, Y. (2021). Characterizing a long-term chronic heart failure model by transcriptomic alterations and monitoring of cardiac remodeling. *Aging*, *13*(10), 13585-13614. <https://doi.org/10.18632/aging.202879>
150. Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Paiva, S. A., & Zornoff, L. A. (2016). Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, *106*(1), 62-69. <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>
151. Wang, X., Guo, Z., Ding, Z., & Mehta, J. L. (2018). Inflammation, Autophagy, and Apoptosis After Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, *7*(9), e008024. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008024>
152. Broch, K., Anstensrud, A. K., Woxholt, S., Sharma, K., Tøllefsen, I. M., Bendz, B., ... Gullestad, L. (2021). Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, *77*(15), 1845-1855. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.049>
153. Wang, X. Y., Zhang, F., Zhang, C., Zheng, L. R., & Yang, J. (2020). The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *BioMed research international*, *2020*, 2018035. <https://doi.org/10.1155/2020/2018035>
154. Berezin, A. E., & Berezin, A. A. (2020). Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Disease markers*, *2020*, 1215802. <https://doi.org/10.1155/2020/1215802>
155. Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, İ., & Yardim, M. (2019). Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular health and risk management*, *15*, 1–10. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S166157>
156. Li, J., Li, H., Xu, J., Zhao, X., Song, S., & Zhang, H. (2022). Myocardial infarction biomarker C-reactive protein detection on nanocomposite aptasensor. *Biotechnology and applied biochemistry*, *69*(1), 166-171. <https://doi.org/10.1002/bab.2093>
157. Holzknrecht, M., Tiller, C., Reindl, M., Lechner, I., Troger, F., Hosp, M.,

... Reinstadler, S. J. (2021). C-reactive protein velocity predicts microvascular pathology after acute ST-elevation myocardial infarction. *International journal of cardiology*, 338, 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.06.023>

158. Gao, S., Ma, W., & Huang, S. (2021). Impact of pre-diabetes on long-term cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 13, 103-109. DOI: 10.1186/s13098-021-00721-9.

159. Szeiffova, B., Viczenczova, C., & Andelova, K. (2020). Antiarrhythmic Effects of Melatonin and Omega-3 Are Linked with Protection of Myocardial Cx43 Topology and Suppression of Fibrosis in Catecholamine Stressed *Normotensive and Hypertensive Rats. Antioxidants (Basel)*, 9(6), 546-551. DOI: 10.3390/antiox9060546.

160. Penna, C., Andreadou, I., & Aragno, M. (2020). Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br. J. Pharmacol.*, 177, 5312-5335. DOI: 10.1111/bph.14993.

161. McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., ... DAPA-HF Committees and Investigators (2019). A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *European journal of heart failure*, 21(5), 665–675. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1432>

162. Solomon, S. D., Jhund, P. S., Claggett, B. L., Dewan, P., Køber, L., Kosiborod, M. N., ... McMurray, J. J. V. (2020). Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC. Heart failure*, 8(10), 811–818. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.008>

163. Макуха, Ю. М. (2022) Клінічні особливості та удосконалення підходів до лікування хворих на інфаркт міокарда у молодому віці: автореф. дис.... д-ра філософ : 222 – Медицина. Київ. 18 с.

164. Sans, S. (2018). Metabolic syndrome and diabetes in post-acute

myocardial infarction patients. *European journal of preventive cardiology*, 25(8), 826-829. <https://doi.org/10.1177/2047487318772394>

165. Zhang, Y., Ding, X., Hua, B., Liu, Q., Gao, H., Chen, H., ... Li, H. (2021). Predictive effect of triglyceride-glucose index on clinical events in patients with type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction: results from an observational cohort study in China. *Cardiovascular diabetology*, 20(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01236-3>

166. DeFronzo, R. A., Inzucchi, S., Abdul-Ghani, M., & Nissen, S. E. (2019). Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diabetes & vascular disease research*, 16(2), 133-143. <https://doi.org/10.1177/1479164118825376>

167. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Попередження ускладнень у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(4), 101–107.

168. Commandeur, F., Slomka, P. J., Goeller, M., Chen, X., Cadet, S., Razipour, A., ... Dey, D. (2020). Machine learning to predict the long-term risk of myocardial infarction and cardiac death based on clinical risk, coronary calcium, and epicardial adipose tissue: a prospective study. *Cardiovascular research*, 116(14), 2216-2225. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz321>.

169. Guo, J., Chen, J., Wang, G., Liu, Z., Niu, D., Wu, Y., ... Li, J. (2021). Plaque characteristics in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and early spontaneous reperfusion. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 17(8), e664-e671. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-20-00812>

170. Agha, G., Mendelson, M. M., Ward-Caviness, C. K., Joehanes, R., Huan, T., Gondalia, R., ... Baccarelli, A. A. (2019). Blood Leukocyte DNA Methylation Predicts Risk of Future Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease. *Circulation*, 140(8), 645-657. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039357>

171. Manning, J. T., Bundred, P. E., Kasielska-Trojan, A., Smith-Straney, T., & Mason, L. (2019). Digit ratio (2D:4D), myocardial infarction and fibrinogen in men. *Early human development*, 133, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.04.008>
172. Medina-Leyte, D. J., Zepeda-García, O., Domínguez-Pérez, M., González Acute Myocardial Infarction in Young -Garrido, A., Villarreal-Molina, T., & Jacobo-Albavera, L. (2021). Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *International journal of molecular sciences*, 22(8), 3850. <https://doi.org/10.3390/ijms22083850>
173. Pei, J., Cai, L., Wang, F., Xu, C., Pei, S., Guo, H., ... Chen, X. (2022). LPA2 Contributes to Vascular Endothelium Homeostasis and Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation research*, 131(5), 388-403. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.321036>
174. Matsuzawa, Y., & Lerman, A. (2014). Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coronary artery disease*, 25(8), 713-724. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000178>.
175. Reboll, M. R., Klede, S., Taft, M. H., Cai, C. L., Field, L. J., Lavine, K. J., ... Wollert, K. C. (2022). Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase. *Science*, 376(6599), 1343-1347. <https://doi.org/10.1126/science.abn3027>.
176. Libby, P., Pasterkamp, G., Crea, F., & Jang, I. K. (2019). Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circulation research*, 124(1), 150-160. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311098>
177. Balta, S. (2021). Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Current vascular pharmacology*, 19(3), 243-249. <https://doi.org/10.2174/1570161118666200421142542>
178. Jamwal, S., & Sharma, S. (2018). Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflammation research*, 67(5), 391-405. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1129-8>

179. Nguyen, H. C., Qadura, M., & Singh, K. K. (2020). Role of the Fatty Acid Binding Proteins in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 9(11), 3390. <https://doi.org/10.3390/jcm9113390>
180. Yao, Y., Li, B., Liu, C., Fu, C., Li, P., Guo, Y., ... Chao, J. (2018). Reduced Plasma Kallistatin Is Associated With the Severity of Coronary Artery Disease, and Kallistatin Treatment Attenuates Atherosclerotic Plaque Formation in Mice. *Journal of the American Heart Association*, 7(21), e009562. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009562>
181. Cyr, A. R., Huckaby, L. V., Shiva, S. S., & Zuckerbraun, B. S. (2020). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical care clinics*, 36(2), 307-321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
182. Tenopoulou, M., & Doulias, P. T. (2020). Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-1190. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19998.1>
183. de la Riva, P., Rodríguez-Antigüedad, J., Gómez, V., Arenaza, G., Gorostidi, A., Díez, N., ... Sobrino, T. (2022). Endothelial NO synthase 786T/T polymorphism increases hemorrhagic transformation after endovascular thrombectomy. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 129, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.08.006>.
184. Ramírez, C. M., Zhang, X., Bandyopadhyay, C., Rotllan, N., Sugiyama, M. G., Aryal, B., ... Fernández-Hernando, C. (2019). Caveolin-1 Regulates Atherogenesis by Attenuating Low-Density Lipoprotein Transcytosis and Vascular Inflammation Independently of Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation. *Circulation*, 140(3), 225-239. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038571>.
185. Incalza, M. A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., & Giorgino, F. (2018). Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*, 100, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
186. Fleissner, F., & Thum, T. (2011). Critical role of the nitric oxide/reactive

oxygen species balance in endothelial progenitor dysfunction. *Antioxidants & redox signaling*, 15(4), 933-948. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3502>

187. Suvorava, T., Metry, S., Pick, S., & Kojda, G. (2022). Alterations in endothelial nitric oxide synthase activity and their relevance to blood pressure. *Biochemical pharmacology*, 205, 115256. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115256>.

188. Rajapakse, N. W., Giam, B., Kuruppu, S., Head, G. A., & Kaye, D. M. (2019). Impaired l-arginine-nitric oxide pathway contributes to the pathogenesis of resistant hypertension. *Clinical science*, 133(20), 2061-2067. <https://doi.org/10.1042/CS20190851>

189. Kosmas, C. E., Bousvarou, M. D., Kostara, C. E., Papakonstantinou, E. J., Salamou, E., & Guzman, E. (2023). Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Journal of international medical research*, 51(3), 3000605231164548. <https://doi.org/10.1177/03000605231164548>

190. Zhang J. (2022). Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Reviews in cardiovascular medicine*, 23(2), 73. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2302073>

191. da Silva, G. M., da Silva, M. C., Nascimento, D. V. G., Lima Silva, E. M., Gouvêa, F. F. F., de França Lopes, L. G., ... de Queiroz, T. M. (2021). Nitric Oxide as a Central Molecule in Hypertension: Focus on the Vasorelaxant Activity of New Nitric Oxide Donors. *Biology*, 10(10), 1041. <https://doi.org/10.3390/biology10101041>

192. Janaszak-Jasiecka, A., Siekierzycka, A., Płoska, A., Dobrucki, I. T., & Kalinowski, L. (2021). Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. *Biomolecules*, 11(7), 982. <https://doi.org/10.3390/biom11070982>.

193. Yuan, T., Yang, T., Chen, H., Fu, D., Hu, Y., Wang, J., Yuan, Q., Yu, H., Xu, W., & Xie, X. (2019). New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox biology*, 20, 247-260. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.025>

194. Król, M., & Kepinska, M. (2020). Human Nitric Oxide Synthase-Its

Functions, Polymorphisms, and Inhibitors in the Context of Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 56. <https://doi.org/10.3390/ijms22010056>

195. Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Jeddi, S., Carlström, M., Azizi, F., & Ghasemi, A. (2019). Circulating markers of nitric oxide homeostasis and cardiometabolic diseases: insights from population-based studies. *Free radical research*, 53(4), 359–376. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1587168>

196. Leite-Almeida, L., Morato, M., Cosme, D., Afonso, J., Areias, J. C., Guerra, A., ... Correia-Costa, L. (2021). Impact of physical activity on redox status and nitric oxide bioavailability in nonoverweight and overweight/obese prepubertal children. *Free radical biology & medicine*, 163, 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.005>

197. Hill, M. A., Yang, Y., Zhang, L., Sun, Z., Jia, G., Parrish, A. R., & Sowers, J. R. (2021). Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism: clinical and experimental*, 119, 154766. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154766>

198. Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>

199. Galili, O., Versari, D., Sattler, K. J., Olson, M. L., Mannheim, D., McConnell, J. P., ... Lerman, A. (2007). Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 292(2), H904–H911. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00628.2006>

200. Marzoug B. A. (2022). Recent advances in molecular biology of metabolic syndrome pathophysiology: endothelial dysfunction as a potential therapeutic target. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 21(2), 1903–1911. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01088-y>

201. Shayo, S. C., Kawade, S., Ogiso, K., & Yoshihiko, N. (2019). Strategies

to ameliorate endothelial dysfunction associated with metabolic syndrome, where are we?. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(3), 2164-2169. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.005>

202. Tran, V., De Silva, T. M., Sobey, C. G., Lim, K., Drummond, G. R., Vinh, A., & Jelinic, M. (2020). The Vascular Consequences of Metabolic Syndrome: Rodent Models, Endothelial Dysfunction, and Current Therapies. *Frontiers in pharmacology*, 11, 148. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00148>

203. Hayden M. R. (2020). Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *The Journal of international medical research*, 48(7), 300060520939746. <https://doi.org/10.1177/0300060520939746>

204. Kumar, P., Liu, C., Hsu, J. W., Chacko, S., Minard, C., Jahoor, F., & Sekhar, R. V. (2021). Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) supplementation in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, genotoxicity, muscle strength, and cognition: Results of a pilot clinical trial. *Clinical and translational medicine*, 11(3), e372. <https://doi.org/10.1002/ctm2.372>

205. Konijnenberg, L. S. F., Damman, P., Duncker, D. J., Kloner, R. A., Nijveldt, R., van Geuns, R. M., ... van Royen, N. (2020). Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular research*, 116(4), 787-805. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301>

206. Rush, C. J., Berry, C., Oldroyd, K. G., Rocchiccioli, J. P., Lindsay, M. M., Touyz, R. M., ... Petrie, M. C. (2021). Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA cardiology*, 6(10), 1130-1143. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1825>

207. Pedralli, M. L., Marschner, R. A., Kollet, D. P., Neto, S. G., Eibel, B., Tanaka, H., & Lehnen, A. M. (2020). Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or

hypertension: a randomized clinical trial Exercise, endothelium and blood pressure. *Scientific reports*, 10(1), 7628. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64365-x>

208. Godo, S., Suda, A., Takahashi, J., Yasuda, S., & Shimokawa, H. (2021). Coronary Microvascular Dysfunction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 41(5), 1625–1637. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.121.316025>

209. Poredos, P., Poredos, A. V., & Gregoric, I. (2021). Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*, 72(7), 604-615. <https://doi.org/10.1177/0003319720987752>

210. Tetlow, S., Segiet-Swiecicka, A., O’Sullivan, R., O’Halloran, S., Kalb, K., Brathwaite-Shirley, C., ... Roberts, P. (2021). ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and endothelial injury in COVID-19. *Journal of internal medicine*, 289(5), 688-699. <https://doi.org/10.1111/joim.13202>

211. Fortini, F., Vieceli Dalla Sega, F., Marracino, L., Severi, P., Rapezzi, C., Rizzo, P., & Ferrari, R. (2021). Well-Known and Novel Players in Endothelial Dysfunction: Updates on a Notch(ed) Landscape. *Biomedicines*, 9(8), 997. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080997>.

212. Hartopo, A. B., Fachiroh, J., Puspitawati, I., & Dewi, F. S. T. (2021). Serum endothelin-1 level positively correlates with waist and hip circumferences in stable coronary artery disease patients. *Reviews in cardiovascular medicine*, 22(3), 919-924. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203099>

213. Hartopo, A. B., Sukmasari, I., Puspitawati, I., & Setianto, B. Y. (2020). Serum Endothelin-1 Correlates with Myocardial Injury and Independently Predicts Adverse Cardiac Events in Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *International journal of vascular medicine*, 2020, 9260812. <https://doi.org/10.1155/2020/9260812>.

214. Jankowich, M., & Choudhary, G. (2020). Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends in cardiovascular medicine*, 30(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.007>

215. Jukema, R. A., de Winter, R. W., van Diemen, P. A., Driessen, R. S., Danser, A. H. J., Garrelds, I. M., ... de Waard, G. A. (2022). The relation of RAAS

activity and endothelin-1 levels to coronary atherosclerotic burden and microvascular dysfunction in chest pain patients. *Atherosclerosis*, 347, 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.017>

216. Umnyagina, I. A., Blinova, T. V., Strakhova, L. A., Ivanova, Y. V., Troshin, V. V., Kolesov, S. A., & Fomina, Y. N. (2021). Endothelin-1 and nitrogen oxide metabolites in risk diagnostics of arterial hypertension in persons of young and middle ages occupied in harmful working conditions. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika*, 66(9), 525-532. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-525-532>

217. Ning, X., Yang, Z., Ye, X., Si, Y., Wang, F., Zhang, X., & Zhang, S. (2019). Big endothelin-1 as a clinical marker for ventricular tachyarrhythmias in patients with post-infarction left ventricular aneurysm. *Anatolian journal of cardiology*, 22(5), 256-261. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.67862>

218. Chan, X. Y., Volkova, E., Eoh, J., Black, R., Fang, L., Gorashi, R., ... Gerecht, S. (2021). HIF2A gain-of-function mutation modulates the stiffness of smooth muscle cells and compromises vascular mechanics. *iScience*, 24(4), 102246. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102246>

219. Wei, N., Yan, R., Lang, L., Wei, Y., Li, J., Yang, H., Wu, S., Boileau, P. É., Yan, M., & Chen, Q. (2021). Local vibration induced vascular pathological structural changes and abnormal levels of vascular damage indicators. *Microvascular research*, 136, 104163. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104163>

220. Ai, W., Zhang, M., & Hu, J. (2022). Effects of Endothelin-1 and nitric oxide levels on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Annals of translational medicine*, 10(24), 1309. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4998>

221. Zanolini, L., Lentini, P., Briet, M., Castellino, P., House, A. A., London, G. M., Malatino, L., McCullough, P. A., Mikhailidis, D. P., & Boutouyrie, P. (2019). Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(6), 918-928. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019020117>.

222. Tesauro, M., Schinzari, F., Rovella, V., Di Daniele, N., Lauro, D., Mores, N., Veneziani, A., & Cardillo, C. (2009). Ghrelin restores the endothelin 1/nitric oxide balance in patients with obesity-related metabolic syndrome.

- Hypertension*, 54(5), 995-1000.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137729>
223. Brown, J., Gerhardt, T., & Kwon, E. (2022). Risk Factors For Coronary Artery Disease. *Trea-sure Island (FL): StatPearls Publishing*, 14, 3658-3665.
224. Inzucchi, S., Khunti, K., & Fitchett, D. (2020). Car-diovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J. Clin. Endocrinol.Metab.*, 105(9), 3025-3035. DOI: 10.1210/clinem/dgaa321.
225. Lemkes, B. A., Hermanides, J., Devries, J. H., Holleman, F., Meijers, J. C., & Hoekstra, J. B. (2010). Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *Journal of thrombosis and haemostasis*, 8(8), 1663-1669. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x>
226. Picard, F., Adjedj, J., & Varenne, O. (2017). Le diabète, une pathologie prothrombotique [Diabetes Mellitus, a prothrombotic disease]. *Annales de cardiologie et d'angiologie*, 66(6), 385-392. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2017.10.011>
227. Ruberg, F. L., & Loscalzo, J. (2002). Prothrombotic determinants of coronary atherothrombosis. *Vascular medicine*, 7(4), 289-299. <https://doi.org/10.1191/1358863x02vm448ra>
228. Baviera, M., Foresta, A., & Colacioppo, P. (2022). Effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists ver-sus SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: an Italian cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 21, 162-169. DOI: 10.1186/s12933-022-01572-y.
229. Kim, G. H., Uriel, N., & Burkhoff, D. (2018). Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nature reviews. Cardiology*, 15(2), 83-96. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.139>.
230. Albalawi, M., Ahmad, S., Nasef, M. A., Alotay, A., Rajaa, N. A., Alsahari, A., Saleem, I., & Abudlhamed, J. M. (2022). Mid-Term Outcome of Left Ventricle Reverse Remodeling After Atrial Septal Defect Closure: A Comparison Between Surgical and Device Groups. *Pediatric cardiology*, 43(7), 1530-1538.

<https://doi.org/10.1007/s00246-022-02879-z>

231. Iyer, R. P., Jung, M., & Lindsey, M. L. (2016). MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, *311*(1), H190-H198.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00243.2016>

232. Menicanti, L. A. (2022). Postinfarction left ventricle remodeling surgical treatment, different ways to get same result. *Journal of cardiac surgery*, *37*(2), 415-417. <https://doi.org/10.1111/jocs.16148>

233. Bhatt, A. S., Ambrosy, A. P., & Velazquez, E. J. (2017). Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Current cardiology reports*, *19*(8), 71. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0876-4>

234. Wu, Q. Q., Xiao, Y., Yuan, Y., Ma, Z. G., Liao, H. H., Liu, C., Zhu, J. X., Yang, Z., Deng, W., & Tang, Q. Z. (2017). Mechanisms contributing to cardiac remodelling. *Clinical science*, *131*(18), 2319-2345. <https://doi.org/10.1042/CS20171167>.

235. Santens, B., Helsen, F., Van De Bruaene, A., De Meester, P., Budts, A. L., Troost, E., ... Budts, W. (2022). Adverse functional remodelling of the subpulmonary left ventricle in patients with a systemic right ventricle is associated with clinical outcome. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, *23*(5), 680-688. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab086>

236. Hage, F., Hage, A., Manian, U., Tzemos, N., & Chu, M. W. A. (2019). Left ventricular remodeling after mini-mitral repair-does the complexity of mitral disease matter? *Journal of cardiac surgery*, *34*(10), 913-918. <https://doi.org/10.1111/jocs.14146>

237. Dubes, V., Benoist, D., Roubertie, F., Gilbert, S. H., Constantin, M., Charron, S., ... Bernus, O. (2018). Arrhythmogenic Remodeling of the Left Ventricle in a Porcine Model of Repaired Tetralogy of Fallot. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, *11*(10), e006059. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.006059>

238. Komai, K., Kawasaki, N. K., Higa, J. K., & Matsui, T. (2022). The Role of Ferroptosis in Adverse Left Ventricular Remodeling Following Acute *Myocardial*

Infarction. Cells, 11(9), 1399. <https://doi.org/10.3390/cells11091399>

239. Talman, V., & Ruskoaho, H. (2016). Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell and tissue research*, 365(3), 563-581. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2431-9>

240. Dutka, M., Bobiński, R., & Korbecki, J. (2019). The relevance of microRNA in post-infarction left ventricular remodelling and heart failure. *Heart failure reviews*, 24(4), 575–586. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09770-9>

241. Li, W. (2020). Biomechanics of infarcted left Ventricle-A review of experiments. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 103, 103591. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103591>

242. Mouton, A. J., Rivera, O. J., & Lindsey, M. L. (2018). Myocardial infarction remodeling that progresses to heart failure: a signaling misunderstanding. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 315(1), H71-H79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00131.2018>.

243. Tenkorang, M. A. A., Chalise, U., Daseke Ii, M. J., Konfrst, S. R., & Lindsey, M. L. (2019). Understanding the mechanisms that determine extracellular matrix remodeling in the infarcted myocardium. *Biochemical Society transactions*, 47(6), 1679–1687. <https://doi.org/10.1042/BST20190113>

244. Prasad, S. B., Lin, A., Kwan, C., Sippel, J., Younger, J. F., Hammett, C., Thomas, L., & Atherton, J. J. (2020). Determinants of Diastolic Dysfunction Following Myocardial Infarction: Evidence for Causation Beyond Infarct Size. *Heart, lung & circulation*, 29(12), 1815-1822. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.04.016>

245. Zhang, F., Wang, J., Shao, X., Xu, M., Chen, Y., Fan, S., ... Wang, Y. (2022). Longitudinal evaluation of diastolic dyssynchrony by SPECT gated myocardial perfusion imaging early after acute myocardial infarction and the relationship with left ventricular remodeling progression in a swine model. *Journal of nuclear cardiology*, 29(4), 1520-1533. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02483-9>

246. Wakabayashi, H., Taki, J., Inaki, A., Hiromasa, T., Yamase, T., Akatani, N., ... Kinuya, S. (2019). Prognostic Value of Early Evaluation of Left

Ventricular Dyssynchrony After Myocardial Infarction. *Molecular imaging and biology*, 21(4), 654-659. <https://doi.org/10.1007/s11307-018-1279-7>.

247. Shved, M., Dobrianskyi, T., Yastremska, I., Heriak, S., Liakhovych, R., Kitsak, Ya., & Kyrychok, I. (2022). Treatment-Induced Changes in the Quality of Life of Patients with Myocardial Infarction Combined with Comorbid Critical Ischemia of Lower Extremities. *Journal of International Dental and Medical Research*, 15(3), 1113-1121.

248. Швед, М. І., & Ястремська І. О. (2022) Корекція інсулінорезистентності у хворих на інфаркт міокарда з надлишковою масою тіла та коморбідним метаболічним синдромом. *Art of Medicine*, 2(22), 113-119.

249. Швед, М. І., Добрянський, Т. О., & Ястремська, І. О. (2022). Динаміка показників якості життя у хворих на інфаркт міокарда з критичною ішемією нижніх кінцівок під впливом комплексного лікування з використанням аргінін-карнітинової суміші та стандартного протокольного лікування. *Львівський клінічний вісник*, 1(37)-2(38). 8-13.

250. Shved, M., & Yastremska, I. (2021) Special characteristics of the course of myocardial infarction in patients with insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders. *Pharmacology OnLine*, 3, 2099-2108.

251. Shved, M. I., Yastremska, I. O., Martyniuk, L.P., Yastremska, S. O., & Dobrianskyi, T. O. (2021). Management of central hemodynamic and endothelial function disturbances in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Polski merkuriusz lekarski*, XLIX(293), 325-328.

252. Швед, М. І., Ястремська. І. О., & Добрянський, Т.О. (2021) Частота порушень ритму і провідності та антиаритмічна ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом та ендотеліальною дисфункцією судин. *Львівський клінічний вісник*, 1(33)-2(34), 8-13.

253. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих з метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 195–201.

<https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11343>

254. Shved, M. I., Yastremska, I. O., & Dobransky, T.O. (2019). The role of cardioprotection in the prevention of complications progression in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *The Pharma Innovation Journal*, 8(11), 145-151.

255. Швед, М. І., Ястремська, І. О., Овсійчук, Р. М. (2023). Інсулінорезистентність та гіперглікемія – основні предиктори ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих із коморбідним метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2-го типу: (огляд літератури та власні дані). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 42-52. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13496>.

256. Giroux, E. (2008). Enquête de cohorte et analyse multivariée : une analyse épistémologique et historique du rôle fondateur de l'étude de Framingham [Cohort study and multivariate analysis: an epistemological and historical analysis of the Framingham heart study]. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*, 56(3), 177-188. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2008.02.110>

257. DIABetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium, Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Nex-generation sequencing in muylti-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium, Mahajan, A., Go, M. J., Zhang, W., Below, J. E., Gaulton, K. J., Ferreira, T., ... Morris, A. P. (2014). Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nature genetics*, 46(3), 234-244. <https://doi.org/10.1038/ng.2897>

258. Chen, S., Miki, T., Fukunaga, A., Eguchi, M., Kochi, T., Nanri, A., Kabe, I., & Mizoue, T. (2022). Associations of serum amino acids with insulin resistance among people with and without overweight or obesity: A prospective study in Japan. *Clinical nutrition*, 41(8), 1827-1833. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.06.039>

259. Liu, G., Tao, L., Zhu, Q., Jiao, X., Yan, L., & Shao, F. (2022). Association between the metabolic score for insulin resistance (METS-IR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) among health check-up population in Japan: A retrospective cross-sectional study. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1027262. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1027262>
260. Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., & Després, J. P. (2014). Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*, 56(4), 369-381. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.10.016>
261. Shved, M., Yastremska, I., & Ovsichuk, R. (2023). Correction of changes in lipid metabolism and redox system in patients with stemi in the setting of insulin resistance. *Art of Medicine*, 25(1), 77-82. <https://doi.org/10.21802/artm.2023.1.25.77>
262. Katta, N., Loethen, T., Lavie, C. J., & Alpert, M. A. (2021). Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Current problems in cardiology*, 46(3), 100655. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100655>
263. Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2021). *Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 143(8), e254-e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
264. Kachur, S., Lavie, C. J., de Schutter, A., Milani, R. V., & Ventura, H. O. (2017). Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva medica*, 108(3), 212-228. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05022-4>
265. Zheng, J., Cheng, J., & Wang, T. (2017). Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Under-going Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Re-view and Meta-Analysis. *Int. J. Endocrinol.*, 17, 1537-1542. DOI: 10.1155/2017/1537213.
266. Hinton, W., Feher, M., & Munro, N. (2018). Does Real World Use of

Liraglutide Match its Use in the LEADER Cardiovascular Outcome Trial? Study Protocol. *Diabetes Ther.*, 9(3), 1397-1402. DOI: 10.1007/s13300-018-0390-8

267. Husain, M., Bain, S., & Jeppesen, O. (2020). Sema-glutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes. Metab.*, 22, 442-451. DOI: 10.1111/dom.13955.

268. Sharma, V. K., & Singh, T. G. (2020). Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies. *Current diabetes reviews*, 16(6), 546-556. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191111152248>

269. Papazoglou, I., Lee, J. H., Cui, Z., Li, C., Fulgenzi, G., Bahn, Y. J., ... Rane, S. G. (2022). A distinct hypothalamus-to- β cell circuit modulates insulin secretion. *Cell metabolism*, 34(2), 285-298.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.020>.

270. Пархоменко, О. М., & Кожухов, С. М. (2014) Гостра серцева недостатність у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST на ЕКГ. *Медицина неотложных состояний*, 3, 28-34.

271. Kloner, R. A., King, K. S., & Harrington, M. G. (2018). No-reflow phenomenon in the heart and brain. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 315(3), H550-H562. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00183.2018>

272. Annibali, G., Scrocca, I., Aranzulla, T. C., Meliga, E., Maiellaro, F., & Musumeci, G. (2022). "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review. *Journal of clinical medicine*, 11(8), 2233. <https://doi.org/10.3390/jcm11082233>

273. Ng, F. C., Churilov, L., Yassi, N., Kleinig, T. J., Thijs, V., Wu, T., ... Campbell, B. (2022). Prevalence and Significance of Impaired Microvascular Tissue Reperfusion Despite Macrovascular Angiographic Reperfusion (No-Reflow). *Neurology*, 98(8), e790-e801. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013210>

274. Cohen, M. V., & Downey, J. M. (2020). What Are Optimal P2Y12 Inhibitor and Schedule of Administration in Patients With Acute Coronary Syndrome?. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 25(2), 121-130. <https://doi.org/10.1177/1074248419882923>.

275. Yu, X. L., Zhao, Q., Liu, F., Yuan, Y. J., Fang, B. B., Zhang, X. H., ... Yang, Y. N. (2022). Long-term prognostic value of macrophage migration inhibitory factor in ST-segment elevation myocardial infarction patients with metabolic syndrome after percutaneous coronary intervention. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 947395. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.947395>.

276. Mora, S., Glynn, R. J., Hsia, J., MacFadyen, J. G., Genest, J., & Ridker, P. M. (2010). Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*, 121(9), 1069–1077. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906479>

277. Kones, R. (2010). Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease--a perspective. *Drug design, development and therapy*, 4, 383–413. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S10812>.

278. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1998). *Lancet*, 352(9131), 837–853.

279. Humos, B., Mahfoud, Z., Dargham, S., Al Suwaidi, J., Jneid, H., & Abi Khalil, C. (2022). Hypoglycemia is associated with a higher risk of mortality and arrhythmias in ST-elevation myocardial infarction, irrespective of diabetes. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 940035. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.940035>

280. Qiao, Z., Sidorenko, J., Revez, J. A., Xue, A., Lu, X., Pärna, K., ... Yengo, L. (2023). Estimation and implications of the genetic architecture of fasting and non-fasting blood glucose. *Nature communications*, 14(1), 451. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36013-1>

281. Marso, S. P., Poulter, N. R., Nissen, S. E., Nauck, M. A., Zinman, B., Daniels, G. H., ... Buse, J. B. (2013). Design of the liraglutide effect and action in

diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *American heart journal*, 166(5), 823-830.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.012>

282. Shaman, A. M., Bain, S. C., Bakris, G. L., Buse, J. B., Idorn, T., Mahaffey, K. W., ... Perkovic, V. (2022). Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation*, 145(8), 575-585. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459>

283. Fitchett, D., Inzucchi, S. E., Cannon, C. P., McGuire, D. K., Scirica, B. M., Johansen, O. E., ... Zinman, B. (2019). Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*, 139(11), 1384-1395. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778>

284. Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., ... Packer, M. (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 396(10254), 819-829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9).

285. Fritzen, K., Stautner, C., & Schnell, O. (2019). Patient-centred care in type 2 diabetes mellitus – Key aspects of PDM-ProValue are reflected in the 2018 ADA/EASD consensus report. *Diabetes research and clinical practice*, 158, 107897. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107897>

286. Virmani, M. A., & Cirulli, M. (2022). The Role of L-Carnitine in Mitochondria, Prevention of Metabolic Inflexibility and Disease Initiation. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2717. <https://doi.org/10.3390/ijms23052717>

287. Pekala, J., Patkowska-Sokoła, B., Bodkowski, R., Jamroz, D., Nowakowski, P., Lochyński, S., & Librowski, T. (2011). L-carnitine--metabolic functions and meaning in humans life. *Current drug metabolism*, 12(7), 667-678. <https://doi.org/10.2174/138920011796504536>

288. Dinicolantonio, J. J., Niazi, A. K., McCarty, M. F., Lavie, C. J.,

Liberopoulos, E., & O'Keefe, J. H. (2014). L-carnitine for the treatment of acute myocardial infarction. *Reviews in cardiovascular medicine*, 15(1), 52–62. <https://doi.org/10.3909/ricm0710>

289. DiNicolantonio, J. J., Lavie, C. J., Fares, H., Menezes, A. R., & O'Keefe, J. H. (2013). L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*, 88(6), 544–551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>

290. Bath, P. M., Krishnan, K., & Appleton, J. P. (2017). Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD000398. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000398.pub2>

291. Sepandi, M., Abbaszadeh, S., Qobady, S., & Taghdir, M. (2019). Effect of L-Arginine supplementation on lipid profiles and inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*, 148, 104407. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104407>

292. Барна, О. (2018) L-аргинин: новые возможности применения. *Ліки України*, 3(219), 20-24.

293. Вакалюк, И. В. (2016) Результаты исследования эффективности и переносимости препарата Тиворель в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией. *Здоровье Украины*, 4, 50-51.

294. Abukhodair, A. W., Abukhudair, W., & Alqarni, M. S. (2021). The Effects of L-Arginine in Hypertensive Patients: A Literature Review. *Cureus*, 13(12), e20485. <https://doi.org/10.7759/cureus.20485>

295. Шумаков, В. А., Малиновская, И. Э., Терешкевич, Л. П., Терещенко, Н. М., & Волошина, О. В. (2019) Эффективность комбинированного препарата L-аргинина и L-карнитина в терапии пациентов с острым инфарктом миокарда. *Український кардіологічний журнал*, 26(5), 53-63. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.5.5363>

296. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C.,

Bueno, H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 39(2), 119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

297. Zhu, L., Spence, C., Yang, J. W., & Ma, G. X. (2020). The IDF Definition Is Better Suited for Screening Metabolic Syndrome and Estimating Risks of Diabetes in Asian American Adults: Evidence from NHANES 2011-2016. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 3871. <https://doi.org/10.3390/jcm9123871>

298. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*, 41(1), 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

299. Гонський, Я. І. (2001). *Біологічна хімія: Лабораторний практикум*. Тернопіль: Укрмедкнига.

300. Mitchell, C., Rahko, P. S., Blauwet, L. A., Canaday, B., Finstuen, J. A., Foster, M. C., ... Velazquez, E. J. (2019). Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 32(1), 1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>

301. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

302. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., ... Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex.:*

1979), 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

303. Suzuki, K., Hatzikotoulas, K., Southam, L., Taylor, H. J., Yin, X., Lorenz, K. M., ... Zeggini, E. (2023). Multi-ancestry genome-wide study in >2.5 million individuals reveals heterogeneity in mechanistic pathways of type 2 diabetes and complications. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2023.03.31.23287839. <https://doi.org/10.1101/2023.03.31.23287839>

304. Blasco, B. V., García-Jiménez, J., Bodoano, I., & Gutiérrez-Rojas, L. (2020). Obesity and Depression: Its Prevalence and Influence as a Prognostic Factor: A Systematic Review. *Psychiatry investigation*, 17(8), 715–724. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0099>

305. Yastremska, I. O. (2021). Endothelial dysfunction and its management in patients with acute myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 6(2), 37–43. <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2020.2.12012>

306. Zhao, T., Chen, S., Wang, B., & Cai, D. (2020). L-Carnitine Reduces Myocardial Oxidative Stress and Alleviates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Activating Nuclear Transcription-Related Factor 2 (Nrf2)/Heme Oxygenase-1 (HO-1) Signaling Pathway. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 26, e923251. <https://doi.org/10.12659/MSM.923251>

307. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2022). Методика діагностики інсулінорезистентності у хворих на гострий інфаркт міокарда з метаболічним синдромом. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів*, Тернопіль, 93-94.

308. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Особливості змін скоротливої функції міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти: матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю*. Чернівці, 94-95.

309. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Особливості порушень ритму і провідності у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Український кардіологічний журнал*, 27(дод. 2), 62-63.

310. Yastremska, I. O., & Dobrianskyi, T.O. (2021). Distinctive clinical and cardio-metabolic characteristics of acute myocardial infarction in patients with comorbid metabolic syndrome. *Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives: Proceedings of the I International scientific and theoretical conference*, Vilnius, 11-13.

311. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2021). Клінічні та кардіо-метаболічні особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих з коморбідним метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції*, Тернопіль: «Укрмедкнига», 61-62.

312. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2022). Вплив інсулінорезистентності та порушень вуглеводного обміну на перебіг гострого інфаркту міокарда. *Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України*, Київ, 37.

313. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Шляхи корекції порушень ритму і провідності у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції. Галицькі читання II*, Тернопіль, 109-111.

314. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю*, Запоріжжя, 253-254.

315. Shved, M. I., Yastremska, I. O., & Dobrianskyi, T. O. (2021). Ways to improve hemodynamic disorders and endothelial dysfunction in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Proceedings of the 8th*

International Scientific and Practical Conference Scientific research in XXI century, Ottawa, 498-501.

316. Ястремська, І. О., Швед, М. А., & Коваль, А.-М. (2021). Ендотеліальна дисфункція та шляхи її корекції у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, Тернопіль, 23-24.

317. Швед, М. І., Ястремська, І. О., & Добрянський, Т. О. (2021). Профілактика реперфузійних порушень у хворих на гострий коронарний синдром з абдомінальним ожирінням. *Український кардіологічний журнал*, 28(дод. 1), 42-43.

318. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2021). Шляхи корекції інсулінорезистентності у хворих на гострий інфаркт міокарда з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції*, Тернопіль: «Укрмедкнига», 39-40.

319. Ястремська, І. О., & Овсійчук, Р. М. (2023). Оцінка якості життя у хворих на STEMI з супутнім метаболічним синдромом під впливом лікування зворотнім інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). *Майбутнє за наукою: матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених*, Тернопіль, «Укрмедкнига», 17.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача за темою дисертації:

1. Shved, M. I., Yastremska, I. O., & Dobransky, T.O. (2019). The role of cardioprotection in the prevention of complications progression in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *The Pharma Innovation Journal*, 8(11), 145-151.
2. Yastremska, I. O. (2021). Endothelial dysfunction and its management in patients with acute myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 6(2), 37-43.
3. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих з метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 195–201.
4. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Попередження ускладнень у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(4), 101–107.
5. Швед, М. І., Ястремська, І. О., & Добрянський, Т.О. (2021). Частота порушень ритму і провідності та антиаритмічна ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом та ендотеліальною дисфункцією судин. *Львівський клінічний вісник*, 1(33)-2(34), 8-13
6. Shved, M. I., Yastremska, I. O., Martyniuk, L.P., Yastremska, S. O., & Dobrianskyi, T. O. (2021). Management of central hemodynamic and endothelial function disturbances in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Polski merkuriusz lekarski*, XLIX (293), 325-328. **SCOPUS**
7. Shved, M., & Yastremska, I. (2021) Special characteristics of the course of myocardial infarction in patients with insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders. *Pharmacology OnLine*, 3, 2099-2108. **SCOPUS**

8. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2021). Особливості порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму у хворих на гострий інфаркт міокарда з нормальною і підвищеною масою тіла. *Медична та клінічна хімія*, 23(3), 57-62.

9. Швед, М. І., Добрянський, Т. О., & Ястремська, І. О. (2022). Динаміка показників якості життя у хворих на інфаркт міокарда з критичною ішемією нижніх кінцівок під впливом комплексного лікування з використанням аргінін-карнітинової суміші та стандартного протокольного лікування. *Львівський клінічний вісник*, 1(37)-2(38), 8-13.

10. Швед, М. І., Ястремська, І. О., Овсійчук, Р. М. (2023). Інсулінорезистентність та гіперглікемія – основні предиктори ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих із коморбідним метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2-го типу: (огляд літератури та власні дані). *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (4), 42-52.

11. Швед, М. І., & Ястремська І. О. (2022). Корекція інсулінорезистентності у хворих на інфаркт міокарда з надлишковою масою тіла та коморбідним метаболічним синдромом. *Art of Medicine*, 2 (22),113-119.

12. Shved, M., Yastremska, I., & Ovsichuk, R. (2023). Correction of changes in lipid metabolism and redox system in patients with stemi in the setting of insulin resistance. *Art of Medicine*, 25(1), 77-82.

13. Shved, M., Dobrianskyi, T., Yastremska, I., Heriak, S., Liakhovych, R., Kitsak, Ya., & Kyrychok, I. (2022). Treatment-Induced Changes in the Quality of Life of Patients with Myocardial Infarction Combined with Comorbid Critical Ischemia of Lower Extremities. *Journal of International Dental and Medical Research*, 15(3), 1113-1121. **SCOPUS**

14. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Особливості змін скоротливої функції міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти: матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю*. Чернівці, 94-95.

15. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Особливості порушень ритму і провідності у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Український кардіологічний журнал*, 27(дод. 2), 62-63.

16. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Шляхи корекції порушень ритму і провідності у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XII Всеукраїнської науково-практичної конференції. Галицькі читання II*, Тернопіль, 109-111.

17. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2020). Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Актуальні питання клінічної медицини: матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю*, Запоріжжя, 253-254.

18. Shved, M. I., Yastremska, I. O., & Dobrianskyi, T. O. (2021). Ways to improve hemodynamic disorders and endothelial dysfunction in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference Scientific research in XXI century*, Ottawa, 498-501.

19. Yastremska, I. O., & Dobrianskyi, T.O. (2021). Distinctive clinical and cardio-metabolic characteristics of acute myocardial infarction in patients with comorbid metabolic syndrome. *Interdisciplinary research: scientific horizons and perspectives: Proceedings of the I International scientific and theoretical conference*, Vilnius, 11-13.

20. Ястремська, І. О., Швед, М. А., & Коваль, А.-М. (2021). Ендотеліальна дисфункція та шляхи її корекції у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, Тернопіль, 23-24.

21. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2021). Клінічні та кардіо-метаболічні особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих з

коморбідним метаболічним синдромом. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції*, Тернопіль: «Укрмедкнига», 61-62.

22. Швед, М. І., Ястремська, І. О., & Добрянський, Т. О. (2021). Профілактика реперфузійних порушень у хворих на гострий коронарний синдром з абдомінальним ожирінням. *Український кардіологічний журнал*, 28(дод. 1), 42-43.

23. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2021). Шляхи корекції інсулінорезистентності у хворих на гострий інфаркт міокарда з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції*, Тернопіль: «Укрмедкнига», 39-40.

24. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2022). Методика діагностики інсулінорезистентності у хворих на гострий інфаркт міокарда з метаболічним синдромом. *Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів*, Тернопіль, 93-94.

25. Швед, М. І., & Ястремська, І. О. (2022). Вплив інсулінорезистентності та порушень вуглеводного обміну на перебіг гострого інфаркту міокарда. *Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України*, Київ, 37.

26. Ястремська, І. О., & Овсійчук, Р. М. (2023). Оцінка якості життя у хворих на STEMI з супутнім метаболічним синдромом під впливом лікування зворотнім інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). *Майбутнє за наукою: матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених*, Тернопіль, «Укрмедкнига», 17.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XX Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 25-27 вересня 2019 р.) (*стендова доповідь*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання фармакології та фармакотерапії» (м. Тернопіль, 26-27 вересня 2019 р.) (*усна доповідь*);
- науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Ожиріння та метаболічний синдром: міждисциплінарні аспекти» (м. Чернівці, 25-26 червня 2020 р.) (*публікація*);
- XXI Національний конгрес кардіологів в онлайн-режимі (22-25 вересня 2020р.) (*стендова доповідь і публікація*);
- XII науково-практична конференція. Галицькі читання II «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020р.) (*усна доповідь і публікація*);
- XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 р.) (*публікація*);
- 8th International Scientific and Practical Conference Scientific research in XXI century (Ottawa, march 6-8, 2021) (*публікація*);
- XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) (*усна доповідь і публікація*);
- XI науково-практична конференція асоціації аритмологів України (м. Київ, 20-21 травня 2021 р.) (*стендова доповідь*);
- підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) (*публікація*);
- XXII Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 21-24 вересня 2021р.) (*стендова доповідь і публікація*);

- XI чемпіонат бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги Тернопільської області (22 жовтня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
- науковий симпозіум з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.) *(стендова доповідь)*;
- підсумкова LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної і експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль, 23-24 червня 2022 р.) *(усна доповідь)*;
- пленум Українського наукового товариства патофізіологів «Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19» (м. Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.) *(публікація)*;
- XXIII Національний конгрес кардіологів України (м.Київ, 20-23 вересня 2022р.) *(стендова доповідь і публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги» (м. Тернопіль, 29-30 вересня 2022 р.) *(усна доповідь)*;
- XXVII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) *(публікація)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з науково-педагогічної роботи

Василюк Ігор Петрович



2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Особливості перебігу інфаркту міокарда у хворих з інсулінорезистентністю та порушенням вуглеводного обміну.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Ястремська І.О.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: Shved M, Yastremska I. Special characteristics of the course of myocardial infarction in patients with insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders // Pharmacology OnLine. - 2021. - № 3. - 2099-2108.

4. Впроваджено в: навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 01.2022 - 01.2023 рр.
6. **Заключення** : Наявність інсулінорезистентності та декомпенсації вуглеводного обміну у хворих на інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом є незалежним предиктором гіршого функціонального стану організму та може виступати тригером розвитку таких життєво загрозливих ускладнень як порушення ритму і провідності, гострої серцевої недостатності та прогресування коронарної хвороби.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри, професор Сердюк Н.М.

«31» 01 2023р.

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор з науково-педагогічної роботи

Львівського національного медичного

Університету імені Данила Галицького

Солонинко Ірина Іллівна



«31» 01 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування гострого інфаркту міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Ястремська І.О.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** М.І. Швед, І.О. Ястремська. Корекція інсулінорезистентності у хворих на інфаркт міокарда з надлишковою масою тіла та коморбідним метаболічним синдромом. – 2(22).- 2022.- с.113-119.

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з 07.2022 - 01.2023 рр.
6. **Заключення :** Спосіб діагностики і лікування хворих на ГКС з метаболічним синдромом – ефективний метод стратифікації прогнозу та скорочення термінів стаціонарного лікування ГКС з метаболічним синдромом, шлягом включення в комплексне лікування аргінін - карнітинової суміші та дапагліфозину.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, професор Соломенчук Т.М., проф. Скибчик В.А.

«31» 01 «2023» р.



ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 проректор з науково-педагогічної роботи
 Поговорілий Василь Васильович

« 02 » _____ 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування гострого інфаркту міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом

 Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра невідкладної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
 46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
 Швед М.І., Ястремська І.О.

 Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. Джерело інформації: М.І. Швед, І.О. Ястремська. Корекція інсулінорезистентності у хворих на інфаркт міокарда з надлишковою масою тіла та коморбідним метаболічним синдромом. // Art of Medicine. 2(22).- 2022.- с.113-119.
4. Впроваджено в: навчальний процес кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

 Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з 07.2022 - 02.2023 рр.
6. Заключення : Спосіб діагностики і лікування хворих на ГКС з метаболічним синдромом – ефективний метод стратифікації прогнозу та скорочення термінів стаціонарного лікування ГКС з метаболічним синдромом, шляхом включення в комплексне лікування аргінін - карнітинової суміші та дапагліфлозину.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри, професор Іванов В.П.

« 02 » _____ « 2023 » р.

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи,Ігор ГЕРУШ
«31» 01 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування гострого інфаркту міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Ястремська І.О.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: М.І. Швед, І.О. Ястремська. Корекція інсулінорезистентності у хворих на інфаркт міокарда з надлишковою масою тіла та коморбідним метаболічним синдромом. – 2(22).- 2022.- с.113-119.

4. Впроваджено в: навчальний процес кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 07.2022 - 01.2023 рр.
6. Заключення : Спосіб діагностики і лікування хворих на ГКС з метаболічним синдромом – ефективний метод стратифікації прогнозу та скорочення термінів стаціонарного лікування ГКС з метаболічним синдромом, шляхом включення в комплексне лікування аргінін - карнітинової суміші та дапагліфлозину.
7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальні за впровадження: завідувач кафедри, професор Віктор ТАЩУК

«31» 01 «2023» р.

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Тернопільська обласна
клінічна лікарня» ТОР
В.С.Бліхар
2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування гострого інфаркту міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Ястремська І.О., Добрянський Т.О.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: The role of cardioprotection in the prevention of complications progression in the treatment of patients with acute myocardial infarction/ Shved MI, Yastremaska IO, Dobransky TO// The Pharma Innovation Journal 2019; 8(11): 145-151

4. Впроваджено в: КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з 01.2021 - 12.2021 рр.
6. Загальна кількість спостережень: 83
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3): Покращення прогнозу у хворих на ГКС в поєднанні з метаболічним синдромом, скорочення терміну стаціонарного лікування на 3 ± 1 дні.
8. Заключення : Спосіб діагностики і лікування хворих на ГКС з метаболічним синдромом – ефективний метод стратифікації прогнозу та скорочення термінів стаціонарного лікування ГКС з метаболічним синдромом, шляхом включення в комплексне лікування аргінін- карнітинової суміші.
9. Зауваження, пропозиції: немає. побічних ефектів не зафіксовано.

Відповідальні за впровадження: зав. відділення кардіології к.м.н. Вівчар Н.М.

«23» _____ 11 _____ «2021» р.

ДОДАТОК В.6


 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги»
 Я.Ф. Чайківський
 «19» 11 2021р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом та ендотеліальною дисфункцією судин.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Ястремська І.О., Добрянський Т.О.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Швед М.І., Ястремська І.О., Добрянський Т.О. Частота порушень ритму і провідності та антиаритмічна ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом та ендотеліальною дисфункцією судин // Lviv Clinical Bulletin. – 2020. - Vol. 1(29). – P. 8-10.

4. **Впроваджено в:** КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги»

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з 09.2020- 12. 2021 рр.

6. **Загальна кількість спостережень:** 52

7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними розробника	Установа, яка проводила впровадження
Зниження частоти розвитку аритмій та блоkad в гострий період ІМ	на 75,03 %	на 72,5 %
Зменшення активності ET -1	на 34,50 %	на 35,50 %
Зменшення вмісту метаболітів оксиду азоту	на 45,0 %	на 44,50 %

8. **Зауваження, пропозиції:** немає, побічних ефектів лікування не зафіксовано.

Відповідальні за впровадження: Зав. відділення невідкладних терапевтичних станів
Ковальська Л.Й.

«19» 11 «21» р.

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Тернопільська комунальна
міська лікарня №2»
Р.Д. Левчук
2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом та ендотеліальною дисфункцією судин.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі, 1

Швед М.І., Ястремська І.О., Добрянський Т.О.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: Швед М.І., Ястремська І.О., Добрянський Т.О. Частота порушень ритму і провідності та антиаритмічна ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом та ендотеліальною дисфункцією судин // Lviv Clinical Bulletin. – 2020. - Vol. 1(29). – P. 8-10.

4. Впроваджено в: КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2»

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: 3
6. Загальна кількість спостережень: 65
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Показники	За даними розробника	Установа, яка провела впровадження
Зниження частоти розвитку аритмій та блоkad в гострий період ІМ	на 75,03 %	на 71,5 %
Зменшення активності ET -1	на 34,50 %	на 33,50 %
Зменшення вмісту метаболітів оксиду азоту	на 45,0 %	на 45,50 %

8. Зауваження, пропозиції: немає, побічних ефектів лікування не зафіксовано.

Відповідальні за впровадження: Зав. відділення кардіології Орищин Л.Ю.

«19» 11 «21» р.

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Національного інституту хірургії
та трансплантології імені С.П.Тимова

« 30 »



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування гострого інфаркту міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України»
46001, м.Тернопіль, Майдан Волі,1
Швед М.І., Ястремська І.О., Добрянський Т.О.

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** The role of cardioprotection in the prevention of complications progression in the treatment of patients with acute myocardial infarction/ Shved MI, Yastremska IO, Dobransky TO// The Pharma Innovation Journal 2019; 8(11): 145-151

4. **Впроваджено в:** КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з 09.2020 - 12.2021 рр.
6. **Загальна кількість спостережень:** 47
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):** Покращення прогнозу у хворих на ГКС в поєднанні з метаболічним синдромом, скорочення терміну стаціонарного лікування на 3 ± 1 дні.
8. **Заключення :** Спосіб діагностики і лікування хворих на ГКС з метаболічним синдромом – ефективний метод стратифікації прогнозу та скорочення термінів стаціонарного лікування ГКС з метаболічним синдромом, шляхом включення в комплексне лікування аргінін - карітінової суміші.
9. **Зауваження, пропозиції:** немає, побічних ефектів не зафіксовано.

Відповідальні за впровадження: Зав. відділення трансплантації та хірургії серія
Габріелян А.В.

«30» 12 «2021» р.