УДК 616.127–005.8–053.9–085
https://doi.org/10.30702/card:sp.2019.08.037/0283555

Батушкін В. В.[1], д-р мед. наук, професор
Ашдарі М. Х.[2], лікар-кардіолог
[1]ВПНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна
[2]Київська міська клінічна лікарня № 5, м. Київ, Україна

Запобігання розвитку серцевої недостатності та покращення прогнозу у хворих після первинної транскутанної ангіопластики шляхом додавання L-карнітину в гострій стадії інфаркту міокарда

Резюме. Завдяки проведенню активної тактики своєчасної доставки інфарктних хворих на реваскуляризацію за останні роки в нашій клініці зменшилася частка хворих із найтяжчою формою інфаркту міокарда (ІМ) – Q-інфарктом – на 15,7 %. Було зареєстровано істотне зниження однорічної летальності від гострого ІМ (ГІМ) з 4,2 % у 2016 до 2,53 % у 2018 році.

Метою нашої роботи було оцінювання госпітального перебігу та запобігання розвитку післяінфарктної серцевої недостатності (СН) протягом перших 6 місяців з моменту ГІМ у хворих після первинної транскутанної ангіопластики під впливом кардіоцитопротекторної терапії L-карнітином.

Нами проведено обстеження та лікування 97 хворих з ГІМ віком 52–76 років (середній вік 66,3 ± 7,2 року), які були госпіталізовані в першу добу захворювання. За випадковим вибором усі пацієнти були розділені на 2 групи. До першої групи ввійшли 47 хворих, які в перші 3 години від госпіталізації отримували L-карнітин в/в 3,0 г у першу добу захворювання та 2,0 г на 2–10-й день лікування. В основу групи порівняння покладено результати обстеження 50 хворих, середній вік яких становив 64,6 року і які з першої доби після стентування отримували загальноприйняту терапію (група II), згідно з Національними рекомендаціями лікування хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST (2018).

Кардіоцитопротекторна терапія L-карнітином достовірно запобігала розвитку СН після ГІМ та істотно покращувала прогноз у хворих після первинної транскутанної ангіопластики, зменшувала відносний ризик розвитку життєзагрожуючих аритмій протягом 6-місячного спостереження незалежно від локалізації вогнища ураження.

Раннє додавання L-карнітину в гострій стадії інфаркту міокарда сприяла більш ранньому (10-й день спостереження) та повному (у 1-й місяць) відновленню функції вегетативної нервової системи. Зокрема у хворих, які отримували карнітин, значення стандартного відхилення різниць між суміжними NN-інтервалами (SDNN) на 10-у добу лікування зросло на 67,6 %, квадратного кореня із середньої суми квадратів різниць між суміжними NN-інтервалами (RMSSD) – на 33,4 %, тоді як у групі контролю вони ледве досягли меж норми. У процесі проведення метаболічної терапії відсоток різниці між суміжними NN-інтервалами, що відрізняються більш ніж на 50 мс (PNN50), зростав більше ніж у 4 рази. У групі

© Батушкін В. В., Ашдарі М. Х., 2019

контролю зміни зазначених вище показників були менш суттєвими, а PNN50 навіть зменшився, виходячи за нижню межу норми. Значення рівня ентропії на 10-у добу лікування L-карнітином достовірно знижувалося на 65,4 % ($p < 0,05$), що свідчило про стабілізацію процесів адаптації міокарда.

Серед інших системних показників регуляції гомеостазу цікавим, на наш погляд, було достовірне зростання загального рівня біоенергетики під впливом покращення стану резервів судинної регуляції та оперативного контролю вегетосудинної регуляції.

Курсове призначення карнітину достовірно покращувало функціональний клас (ФК) СН за результатами 6-хвилинного тесту ходьби вже через 1 місяць спостереження. Так, при задньому інфаркті кількість хворих із СН I–II ФК зростала на 45,5 % – із 37,5 до 68,8 %, у групі контролю – тільки на 19,8 % ($p < 0,05$). Відповідно, кількість хворих із СН III–IV ФК зменшувалася в групі L-карнітину майже вдвічі ($p = 0,033$). При передній локалізації інфаркту група хворих із СН I–II ФК, які отримували метаболічну терапію, через 1 місяць спостереження зростала в 2,12 раза (з 34,7 до 73,7 %) ($p = 0,02$), тоді як у групі контролю – лише на 46,2 % ($p = 0,7$). Одночасно кількість хворих із СН III–IV ФК зменшувалася більш виражено в групі L-карнітину – майже в 2,5 раза (з 65,3 до 26,3 %), у контрольній групі – з 68,2 до 40,8 %.

Призначення L-карнітину в гострому періоді запобігало прогресуванню патологічного ремоделювання лівого шлуночка – кількість хворих з критичним приростом кінцево-систолічного індексу та кінцево-діастолічного індексу була в 2,8 раза меншою ($p = 0,015$). Водночас спостерігалося суттєве покращення насосної функції серця, повне відновлення глобальної скоротливості (фракція викиду лівого шлуночка > 50 %) відзначалося у 25,5 % хворих уже через 1 місяць після ІМ.

Під впливом метаболічної терапії визначалося на 35,7 % менше зростання значення NT-proBNP на 10-й день спостереження, що свідчило про достовірно менший об'єм некротизованого міокарда. Швидше зниження рівня NT-proBNP до субнормальних значень на 30-й день після лікування в групі L-карнітину вказувало на сприятливіший перебіг післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда після первинної транскутанної ангіопластики, L-карнітин, серцева недостатність, прогноз.

Своєчасне виконання коронарографії зі встановленням стента в інфаркт-залежну вінцеву артерію дозволяє поліпшити госпітальний перебіг, віддалений прогноз [1, 2].

Реалізація державної програми «Стент для життя» в Україні та м. Києві дала змогу направляти більшу кількість хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST у ранній термін розвитку хвороби (до 6-годинного утворення) на первинну черезшкірну ангіопластику та стентування [3].

Згідно з даними нашої клініки, протягом останніх кількох років значно зростала частота проведених агіографічних втручань як в Україні, так і в м. Києві (рисунок 1) [3, 4]. Так, за 12 місяців 2018 року 182 (34,7 %) хворим, доставленим у нашу клініку, було проведено балонну дилатацію та стентування з приводу інфаркту міокарда (ІМ) з елева-

цією сегмента ST, що в 2 рази перевищувало показник у 2016 році та на 8,2 %, ніж у 2017 році. Відповідно зменшилася абсолютна кількість випадків тромболітичної терапії (у 2018 році лише 31 процедура порівняно з 2012 роком, коли було проведено 120 таких процедур). Слід мати на увазі, що наша лікарня не має своєї катетерної лабораторії. Завдяки проведенню активної тактики своєчасної доставки інфарктних хворих на реваскуляризацію, за останні роки в нашій клініці зменшилася частка хворих із найтяжчою формою ІМ – Q-інфарктом – на 15,7 %, було зареєстровано істотне зниження однорічної летальності від ГІМ з 4,2 % у 2016 до 2,53 % у 2018 році [5]. Водночас виконання ургентної перкутанної ангіопластики не вирішує всіх проблем оптимізації прогнозу.

Tseluiko V., Doloh M., Leonenko O. (2019), аналізуючи стан міокардіальної перфузії в пацієнтів з ГІМ після первинної транскутанної ангіопластики, дійшли висновку, що в 17,1 % пацієнтів ступінь відновлення кровотоку на рівні мікроциркуляції залишався незадовільним [6].

Згідно з Jernberg T. та співавторами (2015), серед 97 254 хворих з ГІМ, виписаних з лікарні, упродовж першого року 12,3 % помирає, у 10 % виникає повторний інфаркт, у 2,4 % – інсульт [7].

За результатами дослідження Єпачінцевої О. А. (2019), протягом 2 років і більше лише у 34,7 % хворих після хірургічної реваскуляризації з вихідною фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) 40–49 % відзначалося її відновлення [8].

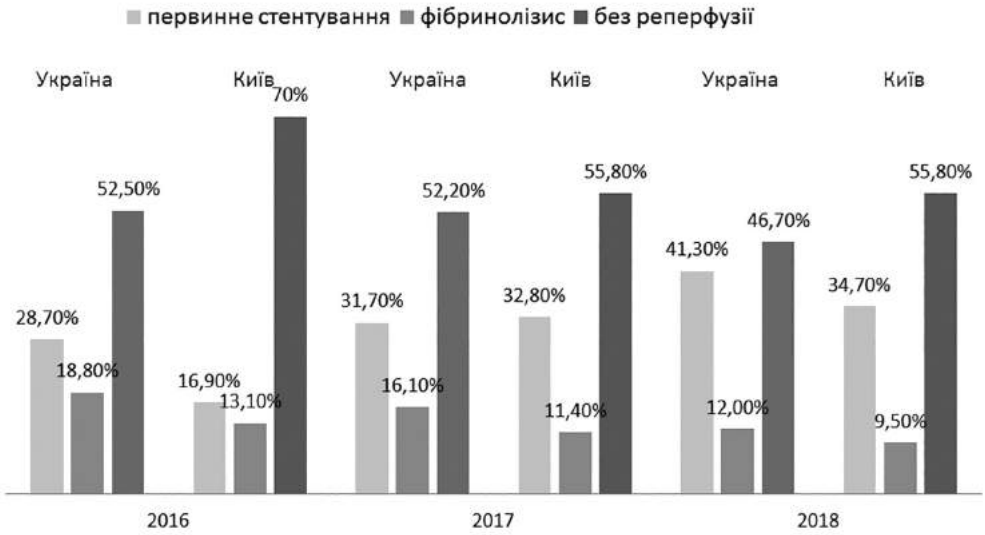

Рисунок 1. Частотний аналіз реперфузійної терапії у хворих з ГІМ з підйомом сегмента ST в Україні та м. Києві (дані КМКЛ № 5) за 2016–2018 рр. (Соколов М. Ю., 2017, 2018, 2019; Батушкін В. В., 2019)

Патогенетично серцева недостатність (СН) розвивається тим частіше і більшою мірою виражена, чим більша втрата кардіоміоцитів унаслідок некрозу [9]. З часом у процес компенсації часткової втрати скорочувальної здатності серця вступає неушкоджена частина міокарда. Недостатня скоротливість міокарда компенсується симпатичною стимуляцією здорової частини міокарда. Вагосимпатичні впливи на серцевий м'яз у перші тижні після інфаркту мають визначальне значення для прогнозу [10].

Робота в умовах тахікардії та посилення напруження стінки лівого шлуночка серця сприяє розтягуванню міокардіальних волокон у неушкодженій зоні серця. Так починається процес ремоделювання лівого шлуночка після ІМ.

Зважаючи на зазначене вище, оптимізація медикаментозної терапії із залученням метаболічних препаратів, що покращують функціональний стан міокардіоцитів в умовах критичної ішемії, може дати змогу швидко стабілізувати загальний стан хворих з ГІМ, поліпшити перебіг захворювання та покращити прогноз розвитку СН [9, 11].

L-карнітин – з'єднання, близьке до вітамінів групи В. Він бере активну участь у виробленні енергії в мітохондріях [12].

L-карнітин контролює швидкість окиснення довголанцюгових жирних кислот, відіграє роль специфічного кофактора, що поліпшує їх перенесення через внутрішню мембрану мітохондрій. Він також бере участь у видаленні їх надлишку з мітохондрій, а потім і з цитоплазми. Ці ефекти запобігають розвитку цитотоксичного ефекту [13, 14].

Є достатня літературна база, заснована на результатах експериментальних досліджень (як правило, з позитивним ефектом, у тому числі при експериментальній ішемії/реперфузії). Також проведені клінічні дослідження з достовірним позитивним ефектом, але, з точки зору сучасної доказової медицини, вони не відповідають її критеріям (здебільшого через відсутність подвійних сліпих рандомізованих досліджень з включенням достатньої кількості хворих, тривалим терміном спостереження).

Більш ніж в 11 статтях, присвячених ГІМ, представлені дані щодо летальності під впливом L-карнітину порівняно з плацебо або контролем (загальна кількість хворих 3579). Загальна летальність під впливом L-карнітину виявилася достовірно зниженою на 27 % ($p < 0,001$) [15, 16].

У 5 наукових роботах (загальна кількість хворих 829) вивчали частоту повторних ІМ. Спостерігалось зниження частоти повторних ІМ на 22 %, але різниця між групами виявилася недостовірною ($p = 0,45$) [17, 18]. У 261 хворого з хронічною ішемічною хворобою серця (ІХС) автори досліджували вплив L-карнітину на частоту нападів стенокардії. Спостерігалося зниження частоти нападів на 40 % ($p < 0,0001$).

DiNicolantonio J. J., Lavie C. J., Fares H. та співавтори (2013) опублікували великий метааналіз, використавши дані 3214 пацієнтів у гострому періоді ГІМ, і показали, що L-карнітин у хворих із ГІМ при-

зводить до достовірного зниження на 65 % частоти виникнення шлуночкових аритмій [19].

Результати єдиного подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження CEDIM з використання L-карнітину було опубліковано в 1996 році [20]. На матеріалі аналізу 2330 хворих з ГІМ протягом 6 місяців автори дійшли абсолютно обґрунтованого висновку про можливість запобігання ремоделюванню лівого шлуночка серця після перенесеного ГІМ, якщо хворий у ранні терміни гострого періоду хвороби отримуватиме природний біологічний агент L-карнітин.

Зменшення обсягу некротизованої тканини в процесі розвитку некрозу та збереження більшої кількості кардіоміоцитів сприяє збереженню функціональної здатності серця і запобіганню розвитку й прогресування хронічної СН (ХСН). У цьому дослідженні випадки ХСН визначалися в 1,7 % хворих основної та у 4,2 % контрольної груп [21].

Більш пізні наукові публікації свідчили про меншу ефективність препарату в запобіганні СН. Метааналіз, проведений DiNicolantonio J. J. (2013), засвідчив, що терапія L-карнітином лише на 15 % знижувала частоту розвитку СН (відносний ризик (ВР) 0,85; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,67–1,09; p = 0,21) [18]. Основним недоліком цих наукових робіт вважається відсутність ургентної реваскуляризаційної терапії ГІМ, яка нині є загальноприйнятою.

Метою нашої роботи було оцінювання госпітального перебігу та запобігання розвитку післяінфарктної СН протягом перших 6 місяців з моменту ГІМ у хворих після первинної транскутанної ангіопластики під впливом кардіоцитопротекторної терапії L-карнітином.

Нами проведено обстеження та лікування 97 хворих з ГІМ віком 52–76 років (середній вік 66,3 ± 7,2 року), які були госпіталізовані в першу добу захворювання. Після підписання інформаційної згоди (дозвіл ЛЕК (локального етичного комітету) № 16-к від 18.10.2017 р.), за випадковим вибором усі пацієнти були розділені на 2 групи. До першої групи ввійшли 47 хворих, які в перші 3 години від госпіталізації отримували L-карнітин (Метакартин, World Medicine) в/в 3,0 г у першу добу захворювання та 2,0 г на 2–10-й день лікування. В основу групи порівняння покладено результати обстеження 50 хворих, середній вік яких становив 64,6 року і які з першої доби після стентування отримували загальноприйняту терапію (II група), згідно з Національними рекомендаціями лікування хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST (2018) [22].

Ударний об’єм лівого шлуночка у хворих з ГІМ, ускладнений СН будь-якого класу, залежить не тільки від функції самого міокарда, а й від типу вегетативної регуляції [23]. З іншого боку, рівень вагосимпатичного балансу вегетативної нервової системи (ВНС) вважається високочутливим, швидко реагуючим показником стану міокарда в умовах гострої ішемії/реперфузії. Він характеризується багаторівневим механізмом регуляції. Перший рівень охоплює збудження власних

серцевих хемо-, баро-, механо- і терморецепторів. Другий – ґрунтується на церебральних надсегментарних структурах вегетативної нервової системи та елементах сегментарно-периферичної взаємодії, що утворюють систему вегетативно-гуморального регулювання [24].

Вегетативні показники варіабельності серцевого ритму (SDNN, RMSSD, PNN50) в обох групах спостереження були суттєво нижчими за норму, що свідчило про значну вегетативну дисфункцію в першу добу ГІМ (таблиця 1).

На тлі застосовуваного L-карнітину відновлення балансу ВНС у ранній період ГІМ спостерігалося швидше й повніше. Зокрема серед хворих першої групи значення SDNN (стандартне відхилення різниць між суміжними NN-інтервалами) на 10-у добу лікування зросло на 67,6 %, RMSSD (квадратний корінь із середньої суми квадратів різниць між суміжними NN-інтервалами) – на 33,4 %, тоді як у групі контролю їхні значення ледве досягли меж норми. Найвищий приріст продемонстрував показник PNN50 (відсоток різниці між суміжними NN-інтервалами, що відрізняються більш ніж на 50 мс), який вважається найпотужнішим маркером стану парасимпатичної ланки ВНС і, на відміну від інших, менш пов'язаний з дихальними флуктуаціями. Протягом проведення метаболічної терапії він зростав більше ніж у 4 рази. У групі контролю зміни зазначених вище показників були менш суттєвими, а PNN50 навіть зменшився, виходячи за нижню межу норми.

Таблиця 1. Зміни показників балансу ВНС у хворих з ГІМ на 10-у добу під впливом лікування карнітином

Показник	Групи дослідження					
	Група I (n = 47)			Група II (n = 50)		
	Лікування					
	1-а доба	10-а доба	30-а доба	1-а доба	10-а доба	30-а доба
Статистичні показники						
SDNN, мс	76,3 ± 7,7	125,4 ± 14,1*†	168 ± 15,8†	71,5 ± 7,3	92,9 ± 10,8†	160 ± 16,2†
RMSSD, мс	51,2 ± 5,8	68,2 ± 6,5	110 ± 10,4†	62,0 ± 7,8	68,7 ± 7,8	108 ± 11,0†
HRV – тріангулярний індекс	26,4 ± 2,3	18,2 ± 1,7†	16,4 ± 1,4†	25,2 ± 1,3	20,3 ± 1,2	18,2 ± 1,4†
PNN50, %	1,5 ± 0,1	6,2 ± 0,8*†	2,2 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,2	2,0 ± 0,2
Хвильові показники						
HF/LF	3,2 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,2	3,4 ± 0,4	1,2 ± 0,1*†	1,8 ± 0,1*

Примітка. * – $p < 0,05$ між групами; † – $p < 0,05$ по відношенню до вихідного показника після 2 тижнів лікування.

Характерною рисою вегетативного забезпечення серцевого ритму в гострому періоді ІМ вважається домінування низькочастотного компонента спектра [18]. Додавання L-карнітину сприяло фізіологічним коливанням у межах норми співвідношення хвильового компонента серцевого ритму – HF/LF – у групі І, тоді як у групі контролю значення цього показника були нестабільні й навіть наприкінці дослідження наближалися в бік переважання симпатичної ланки ВНС. Зазначені зміни HF/LF протягом перших 10 днів узгоджувалися з динамікою HRV – тріангулярного індексу. Він відображає інтеграл відношення щільності гістограми RR до її амплітуди. Ранні зміни HRV – тріангулярного індексу свідчили про численні порушення серцевого ритму у хворих з ІМ. На відміну від контрольної групи, під впливом кардіопротекторної терапії його значення достовірно зменшилося на 32,1 % і становило 18,2 ± 1,7. На думку Shaffer F., Ginsberg J. P. (2017), підвищення значень HRV – тріангулярного індексу більше 20,42 вважається небезпечним унаслідок загрози виникнення фатальних аритмій [25].

Шлуночкові аритмії, особливо шлуночкові екстрасистолії, при ГІМ з підйомом сегмента ST трапляються у 80–90 % випадків. Rizzon P. та співавтори (1998) у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з оцінювання впливу метаболічної терапії на порушення ритму серця в пацієнтів у гострому періоді ІМ додавали L-карнітин до стандартної терапії інфаркту та продемонстрували достовірне зниження на 80 % кількості епізодів шлуночкової тахікардії та ранніх екстрасистол [26].

Прийнято вважати, що основним механізмом антиаритмічного ефекту L-карнітину є позитивний вплив на процеси реполяризації міокардіоцитів. Підвищену дисперсію коригованого інтервалу Q–T слід розглядати як ознаку несприятливого прогнозу в значної категорії хворих з ГІМ як предиктора раптової смерті та інших аритмічних подій [27]. У своїй роботі Глезер М. Г. і співавтори (2015) показали, що додавання L-карнітину до стандартної терапії ГІМ на 27,6 % достовірно знижує дисперсію коригованого інтервалу Q–T протягом перших 12–14 днів [28]. Важливо, що ранній ефект відновлення регіональної однорідності реполяризації шлуночків відбувається вже з другого дня лікування. Швидкість відновлення цих процесів тісно корелює зі змінами балансу ВНС. Обидві ланки, які контролюють основні іонні потоки та вагосимпатичну регуляцію діяльності серця, визначають не тільки короткостроковий, а й довготривалий прогноз у постінфарктному періоді [29].

Дисперсія коригованого інтервалу Q–T та порушення варіабельності серцевого ритму є високочутливими предикторами ризику життєзагрожуючих аритмій. На думку Aziz F. та співавторів (2010), є достовірна залежність між збільшеною величиною коригованого ін-

тервалу Q–T і порушеннями системних показників регуляції гомеостазу в госпітальний період ІМ [30].

У нашому дослідженні інтегральний показник вегетативного балансу послідовно зменшувався до норми в обох групах наприкінці спостереження (таблиця 2). Однак у перші 10 днів у групі контролю його повільна динаміка свідчила про недостатність процесів вегетативного контролю на ранніх етапах ГІМ.

Рівень ентропії як важливий показник теорії хаосу в описі змін варіабельності серцевого ритму, як і фрактальний індекс, вважається високочутливим компонентом оцінювання стійкості вазомоторних реакцій в організмі людини насамперед при дослідженні стабільності серцево-судинної системи. Зміни фрактального індексу в групах порівняння безпосередньо залежали від призначення метаболічної терапії та мали різноспрямований характер. Так, значення цього показника на 10-у добу лікування L-карнітином достовірно знижувався на 65,4 % ($p < 0,05$), що свідчило про стабілізацію процесів адаптації міокарда. У групі контролю визначалося парадоксальне зростання цього показника на 11 % ($p = 0,7$), що пов'язано з подальшим негативним формуванням ригідних варіантів регуляції серцевого ритму. Цей феномен був відносно короткочасним – починаючи з 2–3-го тижня відбувалося відновлення адаптивних процесів у хворих з ГІМ, і показники на 30-й день та 3-й місяць були майже однаковими незалежно від попереднього проведення метаболічної терапії.

Динаміка комплексного показника регуляції гомеостазу та стану резервів регуляції під впливом L-карнітину демонструвала достовірне зростання до меж норми, що узгоджувалося з гальмуванням активності вазомоторного центру регуляції судинного тонусу (зменшення на 16,4 %). У контрольній групі таких змін системних показників регуляції гомеостазу не спостерігалося.

Активність підкіркових рівнів регуляції майже не змінювалася.

На нашу думку, у хворих у гострій стадії ІМ спостерігається зниження варіабельності серцевого ритму та перерозподілення активності регулюючих факторів у бік гуморально-метаболічних впливів. Під час першої фази гальмуються реципрокні впливи рецепторів легеневої паренхіми на синусний вузол при кожному вдиху і видиху та знижується активність ацетилхоліну й холінестераз у вузлові тканини. Під час наступної – зміщується симпато-парасимпатичні взаємодії на синаптичному рівні в синусному вузлі за законом «акцентованого антагонізму» [31].

Серед інших системних показників регуляції гомеостазу цікавим, на наш погляд, було достовірне зростання загального рівня біоенергетики під впливом покращення стану резервів судинної регуляції та оперативного контролю вегетосудинної регуляції.

Більш пізні, після 1 місяця спостереження, зміни системних показників регуляції гомеостазу вказували на поступове відновлення загальних резервів регуляції зі стабілізацією комплексних показників регуляції гомеостазу та посиленням оперативного контролю нейрогуморальної регуляції незалежно від виду терапії (таблиця 3). Водночас у групі II (контролю) зміни були більш повільними.

Таблиця 2. Динаміка інтегральних показників балансу ВНС при додаванні L-карнітину хворим з ІМ після ангіопластики

Інтегральний показник	Група хворих	Вихідний рівень	10-й день	30-й день	6-й місяць	Межі норми
Інтегральний показник вегетативного балансу	I (n = 47)	180 ± 24,7	289,2 ± 26	286 ± 32,5*	340,0 ± 34,8	200–350
	II (n = 50)	177,23,8	228,7 ± 31,6	224,1 ± 24,1	328,8 ± 33.0	
Активність вазомоторного центру регуляції	I (n = 47)	38,2 ± 3,9	30,1 ± 3,6	28,0 ± 2,5	26,2 ± 2,1	0–35
	II (n = 50)	38,1 ± 3,9	34,6 ± 3,4	34,4 ± 3,8	27,1 ± 2,2	
Активність підкіркових рівнів регуляції	I (n = 47)	3 ± 0,3	2,9 ± 0,2	2,7 ± 0,3	2,7 ± 0,3	3–3
	II (n = 50)	3 ± 0,3	3 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,3	
Фрактальний індекс	I (n = 47)	1,07 ± 0,03	0,7 ± 0,03†	0,7 ± 0,03†	0,6 ± 0,04†	0,6–1,0
	II (n = 50)	1,0 ± 0,03	1,1 ± 0,04	0,8 ± 0,04	0,6 ± 0,04 †	

Примітка. * – p < 0,05 між групами порівняння; † – p < 0,05 по відношенню до вихідного показника.

Таблиця 3. Динаміка системних показників регуляції гомеостазу під впливом карнітину

Показник	Групи дослідження			
	I (n = 47)		II (n = 50)	
	До	Після	До	Після
Загальний рівень біоенергетики	648,3 ± 67	951,3 ± 82*†	662,5 ± 67	746,5 ± 54
Ентропія	0,36 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,39 ± 0,04
Стан резервів регуляції	60,3 ± 7,2	75,3 ± 8,4*	56,8 ± 6,0	61,0 ± 5,7
Комплексні показники регуляції	65,8 ± 6,2	79,3 ± 6,8*	65,2 ± 6,4	58,5 ± 6,1
Оперативний контроль регуляції	66,4 ± 7,0	81,5 ± 8,2*†	72,1 ± 7,4	62,7 ± 7,6

Примітка. * – p < 0,05 між групами I та II; † – p < 0,05 по відношенню до вихідного показника після 4 тижнів лікування.

Слід зазначити, що маніфестація симптомів СН протягом періоду спостереження відзначалася у 19 (20,6 %) досліджуваних пацієнтів.

Важливість корекції клінічних симптомів СН у ранній термін ГІМ за допомогою метаболічних препаратів привертає пильну увагу кардіологів та широко дискутується в сучасній літературі [8, 11, 13]. На думку деяких провідних фахівців, вони мають визначальний характер для прогнозу у хворих з ГІМ, яким було проведено реваскуляризацію міокарда [25, 32].

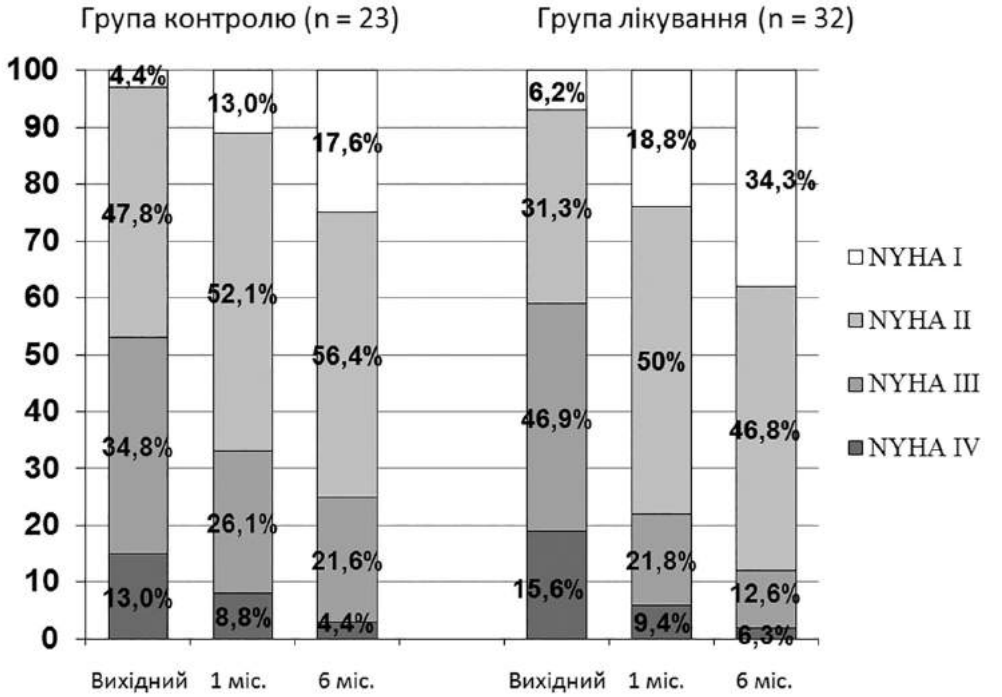

Рисунок 2. Вплив метаболічної терапії L-карнітином на функціональний клас СН у 55 хворих з ГІМ задньої локалізації після реваскуляризації

У своїй роботі ми проаналізували особливості перебігу СН залежно від локалізації інфаркту міокарда.

Як видно з рисунка 2, призначення L-карнітину у хворих із задньою локалізацією ІМ протягом 1 місяця спостереження достовірно покращувало функціональний стан СН за результатами 6-хвилинного тесту ходьби. Так, у групі І кількість хворих із СН І–ІІ ФК зростала на 45,5 % – з 37,5 до 68,8 %, у групі контролю – тільки на 19,8 % ($p < 0,05$). Відповідно, кількість хворих із СН ІІІ–IV ФК зменшувалася в групі L-карнітину майже вдвічі ($p = 0,033$).

Серед хворих із передньою локалізацією вогнища ураження ми отримали ще суттєвіші відмінності (рисунок 3). Зокрема група хворих із СН I–II ФК, яка отримувала метаболічну терапію, через 1 місяць спостереження збільшувалася в 2,12 раза (з 34,7 до 73,7 %) (p = 0,02), тоді як у групі контролю – тільки на 46,2 % (p = 0,7). При цьому кількість хворих із СН III–IV ФК зменшувалася більш виражено в групі L-карнітину – майже в 2,5 раза (з 65,3 до 26,3 %), у контрольній групі – з 68,2 до 40,8 %. Аналогічні результати отримали Kobulia B., Chapichadze Z., Andriadze G. та співавтори (2002) при лікуванні L-карнітином хворих з ГІМ передньої локалізації [21]. Розвиток СН відбувався на 43,7 % рідше, ніж у групі плацебо. Цікаво, що й кількість померлих протягом 6 місяців з моменту інфаркту була меншою в групі карнітину (9,7 проти 12,4 % у групі контролю (p < 0,05)).

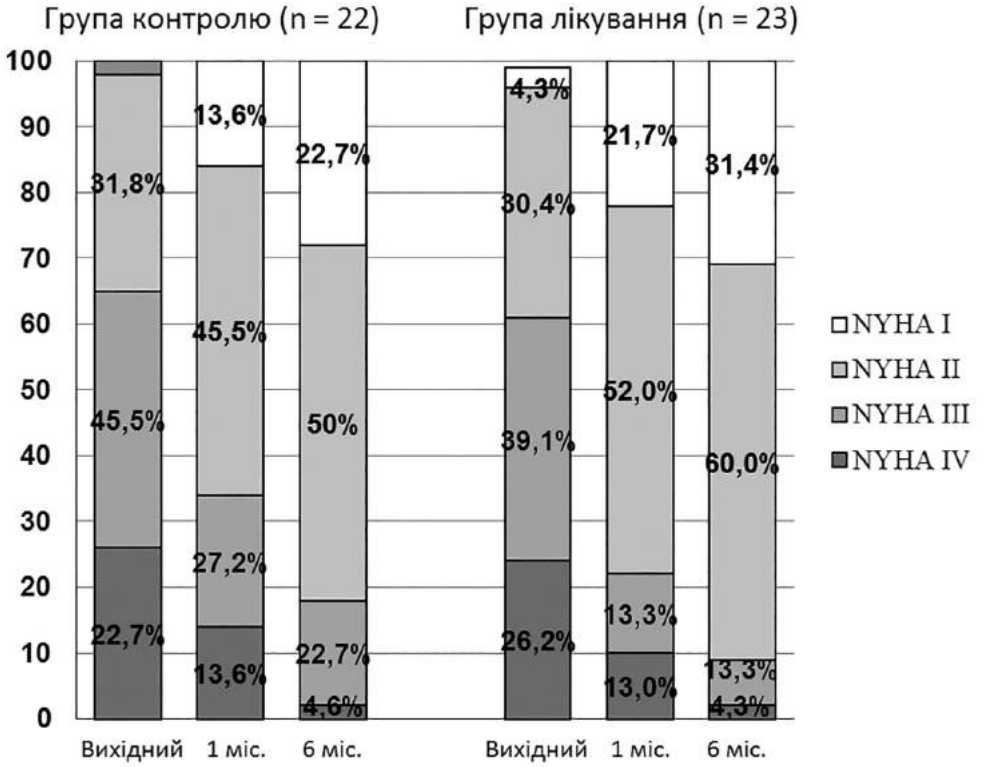

Рисунок 3. Вплив метаболічної терапії L-карнітином на ФК СН у 45 хворих з ГІМ передньої локалізації після реваскуляризації

Клінічні результати нашого дослідження відповідали змінам показників ехокардіографії (ЕхоКГ) внутрішньосерцевої гемодинаміки

(таблиця 4). Загалом ознаки дилатації порожнини лівого шлуночка вважаються основними маркерами післяінфарктного ремоделювання, які формуються протягом перших тижнів і спостерігаються при ГІМ незалежно від призначеної терапії [1, 4, 17]. Водночас головне завдання лікування полягає в зменшенні цих процесів шляхом призначення відповідних метаболічних препаратів.

Тотальна дилатація порожнини лівого шлуночка протягом 1-місячного терміну спостереження характеризувалася збільшенням, відповідно за групами терапії, кінцево-систолічного індексу (КСІ) на 8,6 та 11,9 %, кінцево-діастолічного індексу (КДІ) на 8 та 12,1 % по відношенню до вихідного значення. Відповідно, кардіопротекторний ефект препарату метакартин протягом перших 30 днів ГІМ виражався в гальмуванні дилатації порожнини лівого шлуночка, що визначалося в менших порівняно з плацебо кінцево-систолічному об'ємі лівого шлуночка на 27,8 %, кінцево-діастолічному – на 33,8 %.

Результати багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження CEDIM у групі L-карнітину були менш значущі – об'єми серця в кінці діастоли і систоли у хворих групи L-карнітину були на 16 і 15 % менше, ніж у хворих контрольної групи [20]. Слід наголосити, що дослідження проводилося на початку 90-х років минулого століття, де була використана базова терапія, яка істотно відрізняється від сучасних підходів до лікування. Так, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту отримували 6,7 і 8,4 % хворих в основній і контрольній групах, бета-блокатори – 32,2 і 38,1 % хворих. Статини не застосовувалися зовсім. Нітрати отримували близько 60 % хворих, що побічно свідчить про значне поширення стенокардії серед пацієнтів. І головне – швидке відкриття інфаркт-залежної вінцевої артерії за допомогою ургентної черезшкірної коронарної ангіопластики майже не проводилося [20].

У нашому дослідженні ми не отримали достовірної різниці в прирості абсолютних значень показників внутрішньосерцевої гемодинаміки серед досліджуваних груп, однак кількість хворих з більш фізіологічним ремоделюванням лівого шлуночка (приріст КСІ та КДІ менше 10 %) ми достовірно частіше спостерігали в групі І – 34 (72,3 %), ніж у групі контролю – 24 (48 %). Відношення шансів (ВШ) 2,83; 95 % ДІ 1,22–6,61; p = 0,015. Схожі результати опублікували Brass E. P., Koster D., Hiatt W. R. та співавтори в 2013 році, коли додавали L-карнітин до стандартної терапії гострого коронарного синдрому [27]. Автори вже на 12–15-у добу госпіталізації спостерігали достовірне збільшення ФВ ЛШ на 5 %, зниження кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка – на 4,6 %, зниження кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка – на 3,6 % по відношенню до контролю.

Таблиця 4. Зміни показників лівого шлуночка у хворих з ГІМ при лікуванні L-карнітином за даними ЕхоКГ

Група хворих	Час спостереження	Розміри лівого шлуночка		ФВ, %	ММЛШ, г
		КСІ, мл/м^2	КДІ, мл/м^2		
І група (n = 47)	Вихідний рівень	37,8 ± 3,4	68,7 ± 6,4	40,5 ± 4,1	274,6 ± 17,6
	1-й місяць	41,2 ± 4,0*	74,6 ± 6,3*	44,7 ±4,4*	275,1 ± 18,4
	6-й місяць	42,8± 4,2	78,1± 6,4	45,3± 4,4	276,1 ± 18,4
ІІ група (n = 50)	Вихідний рівень	39,2 ± 3,5	67,0 ± 6,0	39,6 ± 4,0	277,5 ± 18,2
	1-й місяць	44,0 ± 4,3**	76,2 ± 7,3**	42,3 ± 4,1	279,5 ± 19,3
	6-й місяць	45,2 ± 4,5	80,7 ± 8,4	44,0 ± 4,0	278,1 ± 18,4

Примітка. *p < 0,05 у зіставленні з аналогічними показниками групи контролю; **p < 0,05 у зіставленні з аналогічним вихідним показником; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка.

Протягом наступних 5 місяців спостереження ми визначали однотипну динаміку досліджуваних показників лівошлуночкової гемодинаміки по групах у вигляді подальшої, хоч і уповільненої, дилатації порожнин лівого шлуночка. Водночас у групі L-карнітину визначався істотно менший приріст КСІ та КДІ (11,7, 12,1 % та 14,3, 17 % відповідно в групі ІІ). Цей факт свідчив про відносно більшу дилатацію порожнини лівого шлуночка при стандартному лікуванні без додавання метаболічної терапії на 6-й місяць ГІМ. Iliceto S., Scrutinio D., Bruzzi P. та співавтори (1995) у своїй публікації звертали увагу, що протягом першого року після ГІМ призначення карнітину сприяло достовірному зменшенню прогресування дилатації лівого шлуночка [20].

У 6-місячний термін інфаркту відновлення систолічної функції лівого шлуночка у хворих з ГІМ, як і очікувалося, було неповним. Ми не спостерігали різниці в прирості фракції викиду між групами (10,6 та 10 % відповідно) у пізньому післяінфарктному періоді. Разом із тим, на більш ранньому етапі спостереження – 1-й місяць з моменту ГІМ – відносно більший приріст визначався в групі L-карнітину, ніж серед хворих групи ІІ. Важливо, що повне відновлення глобальної скоротливості (ФВ ЛШ > 50 %) відзначалося у 12 (25,5 %) хворих з групи І та в 9 (18 %) хворих, які отримували базову терапію (ВШ 1,8; 95 % ДІ 0,66–4,89; p = 0,24). Маса міокарда лівого шлуночка протягом дослідження змінювалася несуттєво (таблиця 4).

Перевага кардіопротекторних властивостей карнітину у випадках лівошлуночкової дисфункції внаслідок ГІМ пов'язана з добре вивченою дією останнього в умовах ішемії. Spagnoli L. G., Corsi M., Villaschi S. та співавтори (1982) показали, що і в ішемізованому, і в інфарційованому міокарді відзначається швидке зниження запасів L-карнітину і при-

значення останнього позитивно впливає як на механічні, так і на електричні властивості міокарда [14]. Крім того, у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні CEDIM було продемонстровано, що призначення L-карнітину перешкоджає прогресуванню ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів з переднім ГІМ [19]. Corbucci G. G. та співавтори в 1993 році довели, що карнітин ефективно захищає серце від дегенеративних змін, що призводять до прогресування ХСН та смерті [33]. Покращення функціонального стану кардіоміоцитів сприяє зменшенню вираженості процесів післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка, клінічними проявами якого є СН [34, 35].

Підвищення при СН медіаторів запалення тісно корелює з погіршенням прогнозу. Їх негативна дія у хворих з ГІМ опосередкована через активацію процесів ремоделювання [36].

Останнім часом усе більшу увагу кардіологів привертають дослідження мозкових натрійуретичних пептидів (BNP і NT-proBNP) через велике прогностичне значення розвитку та прогресування СН на ранніх її стадіях [1, 7]. За сучасними рекомендаціями, NT-proBNP вважається високочутливим показником ішемічного ушкодження при гострому коронарному синдромі і, зокрема, ГІМ [1, 13]. На думку багатьох провідних фахівців, ці показники перевершують діагностичну цінність тропоніну [36].

У своїй роботі ми визначали динаміку рівня NT-proBNP у 27,8 % досліджених хворих (рисунок 4).

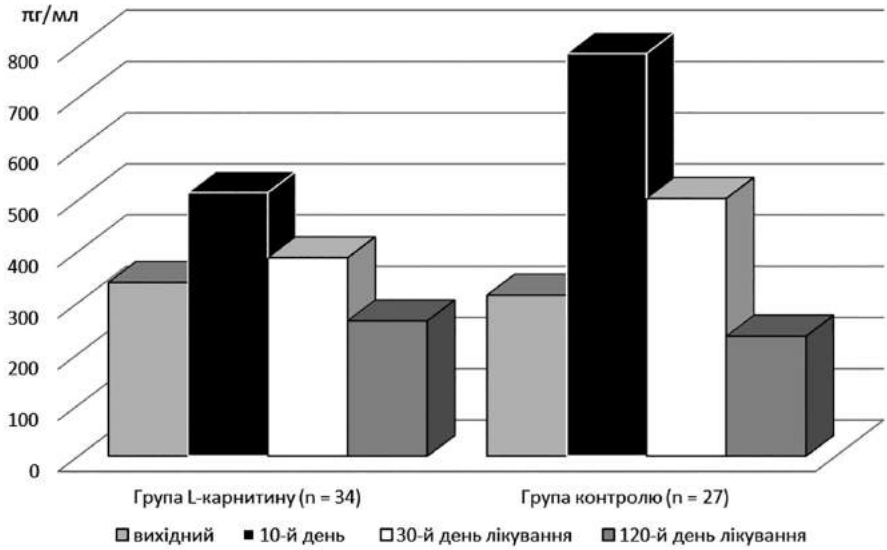

Рисунок 4. Зміни рівня NT-proBNP у процесі лікування ГІМ L-карнітином

Як видно на рисунку 4, вихідні рівні NT-proBNP майже в 1,5 раза були вище від верхньої межі норми (до 200 пг/мл). Цікаво, що проведення успішної реваскуляризації в гострій стадії ІМ сприяє вищому значенню цього показника, ніж у хворих, які перебувають на консервативній терапії. У нашому дослідженні його рівень зазвичай підвищувався на 10-у добу в обох групах спостереження. Водночас рівень цього маркера на 35,7 % був нижчий у групі L-карнітину, ніж у контрольній.

На думку Devlin G., Gore J. M., Elliott J. та співавторів (2008), високий рівень NT-proBNP свідчить про тяжкий рівень СН (клас Killip), істотне пригнічення систолічної функції серця (ФВ ЛШ), вираженість мультифокального атеросклерозу [37]. При аналізі за групами лікування, необхідно відзначити, що після першого місяця спостереження його рівень на 35 % був нижчим за контроль.

Результати нещодавніх досліджень незмінно вказують на те, що підвищені концентрації N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) виявляють хворих з несприятливим перебігом післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка, у тому числі з підвищеним ризиком смерті [38]. У ході подальшого спостереження (2–6-й місяць з моменту ГІМ) рівень NT-proBNP поступово знижувався в групах I та II. Однак у групі контролю його зниження мало характер тенденції (було не дуже вираженим). Таким чином, ми спостерігали позитивний факт більшої динаміки NT-proBNP серед хворих, які лікувалися карнітином. Наші дані узгоджувалися з результатами Singh R. B., Niaz M. A., Agarwal P. та співавторів (1996), які описували достовірно менший об'єм некротизованого міокарда (7,4 ± 1,2 проти 10,7 ± 2,0 у групі контролю, $p < 0,01$), а індекс QRS електрокардіографії був більш вираженим порівняно з хворими контрольної групи при застосуванні L-карнітину на 28-й день після ГІМ [16]. При цьому величини аспартаттрансферази, лактатдегідрогенази, ліпідпероксидази вже на 5–7-й день лікування також були достовірно ($p < 0,05$) нижчими, ніж у групі плацебо.

Клінічні дані під впливом карнітину були достовірно кращими за такими показниками, як частота нападів стенокардії (17,6 проти 28 % відповідно у хворих основної та контрольної груп) – зниження відносного ризику (ВР) на 51 %, погіршення функції серця, тобто кількість хворих з високим функціональним класом (III–IV) ХСН і розширенням порожнини лівого шлуночка було відповідно 23,4 проти 36,6 % (зниження ВР на 35 %), зменшувалася частота аритмій – 13,7 проти 28 % (зниження ВР на 51 %), повторного ІМ (зниження ВР на 44 %). Загальна кількість серйозних серцево-судинних подій визначалася на 40 % рідше в групі карнітину (15,6 проти 26 %) [16].

Оцінюючи загалом результати нашого дослідження із застосування L-карнітину при ГІМ та порівнюючи їх з попередніми науковими роботами, ми переконалися в тому, що додавання L-карнітину до стандарт-

ної терапії виявилося успішним як у перші 10 днів захворювання (гострий і підгострий період), так і в ранній (1-й місяць захворювання) і у віддалений періоди хвороби (6–12 місяців). Мінімально ефективна доза препарату – 2 г/день внутрішньовенно. Це означає, що у хворих, які отримали L-карнітин, було частково припинено постінфарктне ремоделювання лівого шлуночка, яке є основою виникнення ХСН.

Висновки

1. Кардіоцитопротекторна терапія L-карнітином достовірно запобігала розвитку СН після ГІМ та істотно покращувала прогноз у хворих після первинної транскутанної ангіопластики, зменшувала відносний ризик розвитку життєзагрожуючих аритмій протягом 6-місячного спостереження незалежно від локалізації вогнища ураження.

2. Раннє додавання L-карнітину в гострій стадії інфаркту міокарда сприяла більш ранньому (10-й день спостереження) та повному (у 1-й місяць) відновленню функції ВНС.

3. Курсове призначення карнітину достовірно покращувало функціональний стан СН за результатами 6-хвилинного тесту ходьби вже через 1 місяць спостереження. Так, при задньому інфаркті кількість хворих з СН I–II ФК зростала на 45,5 % – з 37,5 до 68,8 %, у групі контролю – тільки на 19,8 % ($p < 0,05$). Відповідно, кількість хворих із СН III–IV ФК зменшувалася в групі L-карнітину майже вдвічі ($p = 0,033$). При передній локалізації інфаркту група хворих із СН I–II ФК, що отримували метаболічну терапію, через 1 місяць спостереження зростала в 2,12 раза (з 34,7 до 73,7 %) ($p = 0,02$), тоді як у групі контролю – тільки на 46,2 % ($p = 0,7$). При цьому кількість хворих із СН III–IV ФК зменшувалася більш виражено в групі L-карнітину – майже в 2,5 раза (з 65,3 до 26,3 %), у контрольній групі – з 68,2 до 40,8 %.

4. Призначення L-карнітину в гострому періоді запобігало прогресуванню патологічного ремоделювання лівого шлуночка – кількість хворих з критичним приростом КСІ та КДІ було в 2,8 раза меншим ($p = 0,015$). При цьому визначалося істотне покращення насосної функції серця, повне відновлення глобальної скоротливості (ФВ ЛШ > 50 %) відзначалося у 25,5 % хворих уже через 1 місяць після інфаркту міокарда.

5. Під впливом метаболічної терапії визначалося на 35,7 % нижче зростання значення NT-proBNP на 10-й день спостереження, що свідчило про достовірно менший об'єм некротизованого міокарда. Більш швидке зниження рівня NT-proBNP до субнормальних значень на 30-й день після лікування в групі L-карнітину вказувало на сприятливіший перебіг післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка.

Batushkin V. V.[1], Ashdari M. Ch.[2]
[1]Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine
[2]Kyiv City Clinical Hospital No. 5, Kyiv, Ukraine

Prevention of Heart Failure and Improvement of Prognosis in Patients after Primary Transcutaneous Angioplasty by Adding L-carnitine at the Acute Stage of Myocardial Infarction

Abstract. Due to the active tactics of timely delivery of infarction patients for revascularization in recent years, the proportion of patients with the most severe form of myocardial infarction (MI), Q-infarction, in our clinic decreased by 15.7%. There was a significant decrease in one-year mortality due to acute myocardial infarction (AMI) from 4.2% in 2016 to 2.53% in 2018.
The objective of our work was to evaluate the hospital course and to prevent post-infarction heart failure (HF) during the first 6 months from the date of AMI in patients after primary transcutaneous angioplasty under the influence of cardiocytoprotective therapy with L-carnitine.
We examined and treated 97 patients with AMI aged 52–76 years (mean age 66.3 ± 7.2 years) who were hospitalized on the first day of the disease. All patients were randomly assigned to one of two groups. The first group consisted of 47 patients who received L-carnitine i.v. 3.0 g in the first 3 hours of hospitalization on day 1 of the disease and 2.0 g on days 2–10 of treatment. The control group included the results of a survey of 50 patients whose mean age was 64.6 years and who received conventional therapy from the first day after stenting (group II), according to the National Recommendations for the Treatment of Patients with ST-Elevation AMI (2018).
Cardiocytoprotective therapy with L-carnitine statistically significantly prevented the development of HF after AMI and significantly improved prognosis in patients after primary transcutaneous angioplasty, reduced the relative risk of developing life-threatening arrhythmias during the 6-month observation regardless of localization of the affected area.
Early initiation of L-carnitine at the acute stage of MI contributed to an earlier (day 10 of observation) and complete (within 1 month) restoration of autonomic nervous system function. Specifically, in patients receiving carnitine, the standard deviation normal to normal (SDNN) on the day 10 of the treatment increased by 67.6%, the root mean squared successive differences (RMSSD) increased by 33.4%, while in the control group these barely reached the normal limits. In the course of metabolic therapy, the proportion of differences in successive RR intervals greater than 50 ms (PNN50) showed more than 4-fold increase. In the control group, the changes in the above indicators were less significant, and the PNN50 even decreased beyond the normal limit. The level of entropy on the day 10 of treatment with L-carnitine significantly decreased by 65.4% ($p < 0.05$), which indicated stabilization of the processes of myocardial adaptation.
Among other systemic indicators of homeostasis regulation, in our opinion, an interesting observation was significant increase in the overall level of bioenergy under the influence of improvement of the state of reserves of vascular regulation and operative control of vegetovascular regulation.

The course appointment of carnitine significantly improved the HF functional class by NYHA according to the results of the 6-minute walk test after 1 month of follow-up. Thus, with posterior infarction, the number of patients with NYHA class I-II HF increased by 45.5%, from 37.5 to 68.8%, and only by 19.8% in the control group ($p < 0.05$). Accordingly, the number of patients with NYHA class III–IV HF decreased almost twice in the L-carnitine group ($p = 0.033$). In the anterior localization of myocardial infarction, the group of patients with NYHA class I–II HF who received metabolic therapy after 1 month increased by 2.12 times (from 34.7 to 73.7%) ($p = 0.02$), whereas in control group it increased only by 46.2% ($p = 0.7$). At the same time, the number of patients with NYHA class III–IV HF in the L-carnitine group decreased almost 2.5-fold, from 65.3 to 26.3%, and from 68.2 to 40.8% in the control group.
Administration of L-carnitine in the acute period prevented the progression of pathological remodeling of the left ventricle: the number of patients with critical increase in the end-systolic index and end-diastolic index was 2.8 times lower ($p = 0.015$). At the same time, there was significant improvement in the heart pump function, and complete recovery of global contractility (left ventricular ejection fraction > 50%) was observed in 25.5% of patients within 1 month after MI.
Under the influence of metabolic therapy, the increase of NT-proBNP by the day 10 of observation was 35.7% less, which showed significantly lower volume of necrotized myocardium. Faster decrease in the level of NT-proBNP to subnormal values at the day 30 after treatment in the L-carnitine group suggested more favorable course after left ventricular remodeling.
Keywords: acute myocardial infarction after primary transcutaneous angioplasty, L-carnitine, heart failure, prognosis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roff M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientifc Document Group. 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). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119–77. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393

2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87–165. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394

3. Про затвердження Розподілу медичних виробів для стентування коронарних судин для надання невідкладної медичної допомоги пацієнтам з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST... Наказ МОЗ України № 1733 від 24.09.2018.
Approval of the Distribution of Medical Devices for Coronary Vascular Stenting to Provide Urgent Care of patients with ST-segment elevation myocardial infarction Order, 1733 Ukr. (2018). Ukrainian.

4. Соколов МЮ. Качественый анализ реперфузионной терапии STEMI пациентов 2015-2018 із Реєстр перкутанных коронарних втручань: розширений порівняльний аналіз результатів 2016 і 2017 та 2018 років. Від реперфузійного парадоксу до зниження летальності: матеріали конференції; 2019 Трав 31 – Червень 1; Дніпропетровська обл.
5. Батушкін ВВ, Гема АІ, Ашдарі МХ. Метаболічні можливості модифікації віддаленого прогнозу хворих з гострим інфарктом міокарда без своєчасної реперфузійної терапії в старечому віці. Кардиология: от науки к практике. 2019;2(36):8–22.
Batushkin VV, Hema AI, Ashdari MCh. [Metabolic Options of Remote Prognosis Modifcation in Patients with AMI without Timely Reperfusion Therapy in Senile Age]. Kardiologiia: vid nauky do praktyky. 2019; 2(36):8–22. (in Ukrainian). https://doi.org/10.30702/card:sp.2019.05.036/020822
6. Целуйко ВЙ, Дьолог ММ, Леоненко ОА. Вплив медикаментозної терапії на клінічний перебіг гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у пацієнтів після проведення черезшкірного коронарного втручання. ScienceRise. Medical Science. 2019;1(28):8–13.
Tseluiko V, Doloh M, Leonenko O. [The effect of therapy on the clinical course of acute myocardial infarction with ST-segment elevation in patients after percutaneous coronary intervention]. ScienceRise. Medical Science. 2019;1(28):8–13. Ukrainian. https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.155448
7. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J. 2015 May 14;36(19):1163–70. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505
8. Єпанчінцева ОА. Зміни структурно-функціонального стану міокарда та якості життя у пацієнтів з ішемічною хворобою серця після реваскуляризації міокарда [дисертація]. Київ: Національна медична академія імені П.Л. Шупика; 2019.
Yepanchintseva OA. [Changes of the structural and functional state of myocardium and quality of life in patients with coronary heart disease after myocardial revascularization [dissertation]. Kyiv: Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; 2019.
9. Пархоменко АН, Иркин ОИ, Кожухов СН, Брыль Ж. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике. Ліки України. 2002;7–8:2–11.
Parkhomenko OM, Irkin O, Kozhukhov SM, Bryl Zh. [Pharmacological approaches to the prevention of myocardial ischemia-reperfusion injury in experimental study and clinical practice]. Liky Ukrainy. 2002;7–8:2–11. Russian.
10. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs.non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J. 2005 Jan;26(1):18–26. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi002
11. Батушкін ВВ. Цитопротекція при гострому інфаркті міокарда після відкриття інфаркт-залежної артерії: нові горизонти. Ліки України. 2017;8(214):33–40.
Batushkin VV. [Cytoprotection in acute myocardial infarction after the discovery of a heart attack-dependent artery. New perspectives]. Liky Ukrainy. 2017;8(214):33–40. Ukrainian.
12. Rebouche CJ, Engel AG. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. Mayo Clin Proc. 1983; 58(8):533–40.
13. Suzuki Y, Kamikawa T, Kobayashi A, Masumura Y, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl coenzyme A and high energy phosphate in ischemic dog hearts. Jpn CircJ. 1981; 45(6):687–94. https://doi.org/10.1253/jcj.45.687

14. Spagnoli LG, Corsi M, Villaschi S, Palmieri G, Maccari F. Myocardial carnitine deficiency in acute myocardial infarction. Lancet. 1982;1:1419–20. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)92540-5
15. Tarantini G, Scrutinio D, Bruzzi P, Boni L, Rizzon P, Iliceto S. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. A randomized controlled trial. Cardiology. 2006;106(4):215–23. https://doi.org/10.1159/000093131
16. Singh RB, Niaz MA, Agarwal P, Beegum R, Rastogi SS, Sachan DS. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of L-carnitine in suspected acute myocardial infarction. Postgrad Med J. 1996; 72:45–50. https://doi.org/10.1136/pgmj.72.843.45
17. Shang R, Sun Z, Li H. Effective dosing of L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2014 Jul 21;14:88. https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-88
18. Jacoba KGC, Abarquez RF, TopacioGO, Abola MT, Flores VB, Sison JM, Defensor V, Aliwalas D. Effect of L-carnitine on the limitation of infarct size in one-month postmyocardial infarction cases: a multicentre, randomised, parallel, placebo-controlled trial. Clin Drug Investig. 1996;11(2):90–6. https://doi.org/10.2165/00044011-199611020-00004
19. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2013 Jun;88(6): 544–51. https://doi.org/10.1016/j.mayocp. 2013.02.007
20. Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, D'Ambrosio G, Boni L, Di Biase M, Biasco G, Hugenholtz PG, Rizzon P. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. J Am CollCardiol. 1995 Aug;26(2):380–7. https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)80010-e
21. Kobulia B, Chapichadze Z, Andriadze G, Machavariani P. Effects of carnitine on 6-month incidence of mortality and heart failure in patients with acute myocardial infarction. Ann Biomed Res Educ. 2002; 2(3):240–3.
22. Unified clinical protocols of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care and medical rehabilitation "Acute coronary syndrome with ST-segment elevation" Order, 455 Ukr. (2014). Ukrainian.
23. Семиголовский НЮ, Верцинский К, Азанов БА, Иванова ЕВ. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология и ССХ. 2013;3:43–6.
Semigolovskiy NYU, Vertinskiy EK, Azanov BA, Ivanova EV. [Positive inotropic properties of levocarnitine in low ejection syndrome among patients wiht acute myocardial infarction]. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2013;3:43–6. Russian.
24. Кондратюк ВЕ, Кузнецова СМ, Егорова МС. Особенности анализа вариабельности ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом 1-3-й степени. Кардиология: от науки к практике. 2019;2(36):23–36.
Kondratiuk VE, Kuznetsova SM, Yehorova MS. [Features of the Analysis of Heart Rate Variability in Patients with Cerebral Atherosclerosis of the 1-3rd Degree]. Kardiologiia: vid nauky do praktyky. 2019; 2(36):23–36. Russian. https://doi.org/10.30702/card:sp.2019.05.036/0212336
25. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms Front Public Health. 2017;5:258. https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258
26. Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, Boscia F, Rizzo U, Minafra F, Bortone A, Siliprandi N, Procopio A, Bagiella E, et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic

effects. EurHeart J. 1989 Jun;10(6):502–8. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059519
27. Brass EP, Koster D, Hiatt WR, Amato A. A systematic review and meta-analysis of propionyl-L-carnitine effects on exercise performance in patients with claudication. VaseMed. 2013 Feb;18(1):3–12. https://doi.org/10.1177/1358863X12467491
28. Глезер МГ, Киселева АЕ, Асташкин ЕИ. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2015;3(55):19–24.
Gleser MG, Kiseleva AE, Astashkin EI. [Effect of L-Camitine on QT Dispersion in Patients With Acute Coronary Syndrome]. Kardiologiia. 2015;3(55):19–24. Russian.
29. Ornek E, Duran M, Ornek D, Demirçelik BM, Murat S, Kurtul A, Çiçekçioğlu H, Çetin M, Kahveci K, Doger C, Çetin Z. The effect of thrombolytic therapy on QT dispersion in acute myocardial infarction and its role in the prediction of reperfusion arrhythmias. Niger J ClinPract. 2014 Mar-Apr;17(2):183–7. https://doi.org/10.4103/1119-3077.127545
30. Aziz F, Doddi S, Alok A, Penupolu S, Singh V, Benz M, Abed M. QT dispersion as a predictor for arrhythmias in patients with acute ST elevation myocardial infarction. J Thorac Dis. 2010 Jun;2(2):86–8.
31. Zimarino M, Corazzini A, Tatasciore A, Marazia S, Torge G, Di Iorio C, De Caterina R. Defective recovery of QT dispersion predicts late cardiac mortality after percutaneous coronary intervention. Heart. 2011;97(6):466–72. https://doi.org/10.1136/hrt.2010.206003
32. Xue YZ, Wang LX, Liu HZ, Qi XW, Wang XH, Ren HZ. L-carnitine as an adjunct therapy to percutaneous coronary intervention for non-ST elevation myocardial infarction. Cardiovasc Drugs Ther. 2007;21(6): 445–8.
33. Corbucci GG, Loche F. L-carnitine in cardiogenic shock therapy: pharmacodynamic aspects and clinical data. Int J ClinPharmacolRes. 1993;13(2):87–91.
34. Глезер МГ, Киселева АЕ, Прокофьева ЕБ, Асташкин ЕИ. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом. Сердечная недостаточность. 2015;4:234–40.
Glezer MG, Kiseleva AE, Prokofieva EB, Astashkin EI. [Effect of L-carnitinee on echocardiographic parameters in patients with acute coronary syndrome]. Russian Heart Failure Journal. 2015;4:234–40. Russian.
35. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation. 1987 Jul;76(1):44–51. https://doi.org/10.1161/01.cir.76.1.44
36. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 1996;335:1342–9. https://doi.org/10.1056/NEJM199610313351802
37. Devlin G, Gore JM, Elliott J, Wijesinghe N, Eagle KA, Avezum A, Huang W, Brieger D; GRACE Investigators. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J. 2008 May;29(10):1275–82. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn124
38. Radosavljevic-Radovanovic M, Radovanovic N, Vasiljevic Z, et al. Usefulness of NT-proBNP in the Follow-Up of Patients after Myocardial Infarction. J Med Biochem. 2016 Apr; 35(2): 158–65.

Стаття надійшла в редакцію 08.07.2019 р.