DOI: 10.21802/acm.2019.1.2
УДК: 616.127-005.8-06:616.132-009.72-089.819.5[-085.224]

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КАРДІОЦИТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ (ІНФАРКТ МІОКАРДА), ЯКИМ ПРОВЕДЕНО БАЛОННУ АНГІОПЛАСТИКУ ТА СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНОЇ АРТЕРІЇ

М.І. Швед[1], Л.В. Цуглевич[2], С.М. Геряк[3]

[1.] Професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

[2.] Аспірант кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

[3.] Професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

CLINICAL EFFECTIVENESS OF CARDIOCYTOPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONAR SYNDROME (ACS) – MYOCARDIAL INFARCTION (MI), WHO WERE PERFORMED BALLOON ANGIOPLASTY AND CORONARY ARTERY STENTING

Shved Mykola[1], Tsuglevych Lesia[2], Heryak Svitlana[3]

[1.] Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Emergency and Medical Care, Ternopil State Medical University named after IYa. Horbachevsky, Ministry of Health of Ukraine, 46001, Ternopil, Ukraine

[2.] Post-graduate student of the Department of Emergency and Medical Care, Ternopil State Medical University named after IYa. Horbachevsky, Ministry of Health of Ukraine, 46001, Ternopil, Ukraine

[3.] Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, Ternopil State Medical University named after IYa. Horbachevsky, Ministry of Health of Ukraine, 46001, Ternopil, Ukraine

e-mail: geryak_svitlana@ukr.net

Резюме. **Метою дослідження** було підвищити ефективність відновного лікування хворих на ГКС(ІМ) шляхом включення в склад протокольної програми терапії курсу парентерального застосування L-аргініну та L-карнітину (тіворелю).

Матеріал і методи. Обстежено 45 хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, яким було проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфаркт-залежної коронарної артерії. Вік хворих становив 59,6±8,1 років. Дослідну групу склали 30 пацієнтів, що отримували стандартне протокольне лікування ГКС(ІМ) і яким додатково призначали 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину (препарат Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) в формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 5 днів внутрішньовенно. До контрольної групи увійшло 15 пацієнтів з ГКС(ІМ), яким також проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, але хворі цієї групи отримували лише стандартне протокольне лікування.

Окрім загальноклінічних, інструментальних та лабораторних методів (загальний аналіз крові, МВ фракції креатинфосфокінази (КФК-МВ), тропоніну Т, насичення артеріальної крові киснем (SpO2), ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, тощо), проводили ехокардіографію у В-режимі апаратом з визначенням лінійних та обємних показників лівого шлуночка, визначенням фракції викиду (ФВ) та діастолічної функції серця. Функціональний стан судинного ендотелію визначали за концентрацією ендотеліну-1(ЕТ-1) в плазмі крові та вмістом стабільних метаболітів NO.

Результати. Встановлено, що у хворих на ГКС (ІМ) після перкутанного коронарного втручання часто розвивається реперфузійний синдром з проявами лівошлуночкової недостатності та порушень ритму. Під впливом стандартного медикаментозного лікування у хворих контрольної групи відмічено суттєве клініко-функціональне покращення, але прогресувало післяінфарктне ремоделювання з порушенням систолічної та діастолічної функції серця, з розвитком синдрому серцевої недостатності та ендотеліальної дисфункції судин, а також зберігалась резистентна до лікування екстрасистолія.

У хворих дослідної групи під впливом комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину відмічено достовірне зменшення частоти порушень ритму і провідності вже на другу добу спостереження, а також зменшення проявів постінфарктного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним покращенням скоротливості міокарда (ФВ зросла на 13 %) та зменшенням діастолічної дисфункції. Покращення інотропної функції серця та достовірне зниження частоти і вираженості реперфузійних аритмій досягнуто саме за рахунок кардіометаболічного впливу L-карнітину. Крім того, у хворих, яким в комплексне лікування додатково включали курс терапії L-аргініном та L-карнітином після 10-денного лікування активність ЕТ-1 достовірно знижувалась, а концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові підвищувалась, досягаючи рівня здорових осіб (P>0,05), тобто, у них наступало відновлення ендотеліальної функції судин.

Висновки: У першу добу після перкутанного коронарного втручання на фоні стандартної медикаментозної та відновної терапії найчастіше діагностували реперфузійний синдром з проявами гострої лівошлуночкової недостатності та порушень ритму і провідності.

Застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину (тіворелю) на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації приводило до достовірного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки та відновлення ендотеліальної функції судин, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку та вираженості таких ускладнень ГКС (ІМ) як реперфузійні аритмії та гостра лівошлуночкова недостатність.

Ключові слова. Гострий коронарний синдром, перкутанне коронарне втручання, реперфузійний синдром, L-аргінін, L-карнітин.

Abstract. The aim of the study was to increase the efficiency of restorative treatment of patients with Acute Coronary Syndrome (Miocardial Infarction) by incorporating the protocol therapy for the course of parenteral use of L-arginine and L-carnitine (Tivorel).

It has been determined that patients with ACS (MI) after percutaneous coronary intervention often develop reperfusion syndrome with

manifestations of left ventricular insufficiency and rhythm disturbances. Substantial clinical and functional improvement was noted under the influence of standard medical treatment in patients of control group. At the same time postinfarction remodeling with systolic and diastolic function of the heart, with the development of heart failure syndrome and endothelial dysfunction of blood vessels, and also remained resistant to extrasystole therapy, progressed.

Patients in the experimental group under the influence of complex medical treatment with the inclusion of L-arginine and L-carnitine marked a significant decrease in the frequency of violations of rhythm and conduction for the second day of observation, as well as a decrease in the manifestations of post-infarction remodeling of LV, which ultimately manifested a significant improvement in myocardial contractility (EF increased by 13%) and decreased diastolic dysfunction. Improvement of the inotropic function of the heart and a significant reduction in the frequency and severity of reperfusion arrhythmias was achieved precisely due to cardiometabolic effects of L-carnitine. In addition, in patients undergoing additional treatment with L-arginine and L-carnitine after 10 days of treatment, the activity of ET-1 was significantly lowered and the concentration of nitrogen oxide metabolites in the blood plasma increased and reach the level of healthy subjects (P> 0.05). So, they recovered the endothelial function of the vessels.

Keywords. Acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, reperfusion syndrome, L-arginine, L-carnitine.

Резюме. Целью исследования было повысить эффективность восстановительного лечения больных ОКС(ИМ) путьом включения в состав протокольной программы терапии курса парентерального использования L-аргинина и L-карнитина (тивореля).

Установлено, что у больных ОКС(ИМ) после перкутанного коронарного вмешательства часто развивался реперфузионный синдром с проявлениями левожелудочковой недостатности и нарушения ритма. Под вплиянием стандартного медикаментозного лечения у больных контрольной группы отмечено существенное клинико-функциональное улучшение, но прогрессировало постинфарктное ремоделирование с нарушением систоло-диастолической функций сердца, развитием синдрома сердечной недостаточности и эндотелиальной сосудистой дисфункции, а также оставалась резистентная к терапии экстрасистолия.

У больных опытной группы под влиянием комплексной медикаментозной терапии с включенем L-аргинина и L-карнитина отмечено достоверное уменьшение частоты нарушений ритма и проводимости уже на вторые сутки наблюдения, а также уменьшение проявлений постинфарктного ремоделирования ЛЖ, что в конечном результате проявлялось достоверным возрастанием сократимости миокарда (ФВ увеличивалась на 13 %) и уменьшением диастолической дисфункции. Отмеченные улучшение инотропной функции сердца и достоверное снижение частоты и выраженности реперфузионных аритмій достигнуто именно за счет кардиометаболического влияния L-карнитина. Кроме того, у больных этой группы после 10-дневного лечения активность ЭТ-1 достоверно снижалась, а концентрация метаболитов оксида азота в плазме крови повышалась, достигая уровня здоровых людей (P>0,05), что свидетельствовало о восстановлении эндотелиальной функции сосудов.

Ключевые слова. Острый коронарный синдром, перкутанное коронарное вмешательство, реперфузионный синдром, L-аргинин, L-карнитин.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Незважаючи на певні досягнення сучасної кардіології, смертність від хвороб системи кровообігу в нашій країні зростає, займає перше місце у структурі причин смертності (67%) і складає 140,6 на 100 тис. працездатного населення. Більше того, спостерігається зростання захворюваності на інфаркт міокарда серед осіб працездатного віку (48,9 на 100 тис.), а ІХС продовжує посідати перше місце в структурі причин первинного виходу на інвалідність (22,8%) [4]. Вищенаведені факти визначають пріоритетність розробки і вдосконалення методів лікування хворих на ГКС (інфаркт міокарда) [2, 7, 8].

Безпосередньою причиною розвитку ГКС (ІМ) вважають розрив атероматозної бляшки і утворення в коронарній артерії тромбу, який і викликає прогресуючий стеноз. Разом з тим, останнім часом обговорюється ключова роль і таких патогенетичних чинників, як дисліпідемія, системне низько інтенсивне запалення, пероксидний стрес і порушення ендотеліальної функції, які лежать в основі порушення енергетичного метаболізму та ішемічного пошкодження кардіоміоцитів. Вказаний патогенетичний механізм розвитку ГКС (ІМ) передбачає можливість медикаментозного впливу на ці патологічні процеси метаболічної та цитопротекторної терапії.

Найбільш перспективними і фізіологічними метаболічними препаратами виявились L-карнітин та L-аргінін. У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що L-аргінін володіє антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та дезінтоксикаційною активністю, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення [6, 14], але основна його фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану судин і забезпечення відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин організму [11, 13]. L-карнітин відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок переносу вільних жирних кислот з цитозолю всередину мітохондрій, забезпечуючи біодоступність високо-енергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [9, 16], що позитивно впливає на метаболізм і функцію лівого шлуночка [10, 12, 17, 18].

Наведені вище факти стали обґрунтуванням для дослідження клінічної ефективності та можливості корекції метаболічних порушень у хворих на ГКС (ІМ).

Мета дослідження: підвищити ефективність відновного лікування хворих на ГКС(ІМ) шляхом включення в склад протокольної програми терапії курсу парентерального застосування L-аргініну та L-карнітину (тіворелю).

Матеріал і методи

Обстежено 45 хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, яким було проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, і які знаходились на лікуванні у кардіологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні в 2018 році. У дослідження відібрано хворих у віці від 43 до 75 років, у середньому (59,57±8,07) років. Серед досліджуваного контингенту переважали чоловіки (82,2%). Діагноз верифікували згідно з рекомендаціями ESC [15] при наявності типового ангінозного приступу, динаміки специфічних змін кривої електрокардіограми (реципрокне зміщення сегменту ST) та ознак некро-резорбтивного синдрому.

Дослідну групу склали 30 пацієнтів, що отримували стандартне протокольне лікування ГКС (ІМ) і яким додатково призначали 4,2 г L-аргініну та 2,0 г L-карнітину (препарат

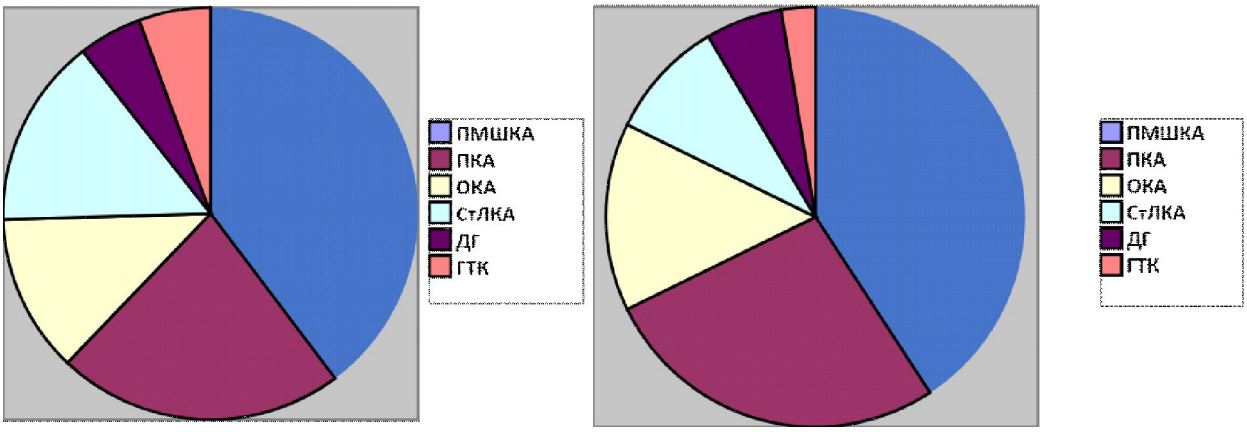

Рис. 1. Структура розподілу частоти ураження вінцевих артерій у хворих на ГКС(ІМ) дослідної (А) та контрольної (Б) груп

Тіворель, Юрія-Фарм, Україна) у формі розчину для інфузій по 100 мл один раз на добу курсом 5 днів внутрішньовенно. До контрольної групи увійшли 15 пацієнтів з ГКС (ІМ), яким також проведено ургентну балонну ангіопластику та стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, але хворі цієї групи отримували лише стандартне протокольне лікування.

Окрім загальноклінічних, інструментальних та лабораторних методів (загальний аналіз крові, МВ фракції креатинфосфокінази (КФК-МВ), тропоніну Т, насичення артеріальної крові киснем (SpO2), ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, тощо), проводили ехокардіографію у В-режимі апаратом Aloka SSD – 2000" (США) з визначенням лінійних та об'ємних показників лівого шлуночка, а також глобальної (за фракцією викиду (ФВ) та локальної скорочувальної активності міокарда за методом Simpson. Діастолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за часом ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT), часом сповільнення швидкості раннього наповнення лівого шлуночка (DT), максимальною швидкістю раннього його наповнення (E) та максимальною швидкістю наповнення лівого шлуночка у період систоли передсердь (A) [1].

Функціональний стан судинного ендотелію визначали за концентрацією ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові та вмістом стабільних метаболітів NO [5]. Визначення ендотеліну-1 (ЕТ-1) у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного набору фірми «Amersham Pharmacia Biotech» та колонок для афінної хроматографії тієї ж фірми згідно з інструкцією. Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів NO у крові базується на відновленні нітратів (NO_3) до нітритів (NO_2) з визначенням останніх за реакцією з реактивом Гріса. Розрахунок кількості нітритів здійснюється за калібрувальним графіком. Отримували 3 результати: вміст нітрат-іонів(кмоль/л, вміст нітрит-іонів(кмоль/л) і загальний вміст нітрит- та нітрат-іонів(кмоль/л).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 10.0» та програми "Microsoft Exel-2013". Для оцінки даних використовували непараметричні методи статистики – Манна-Уітні U-тест для порівняння показників у двох групах ($p<0,05$).

Результати та їх обговорення

Серед обстежуваних ГКС (ІМ) у чоловіків зустрічався у 4,6 раза частіше ніж у жінок, що співставимо з даними літератури. У більшості випадків ГКС розвинувся на фоні артеріальної гіпертензії 27(60,0%) осіб. У 38(84,4%) хворих мала місце дисліпідемія або гіперхолестеринемія (ЗХС≥4,5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ≥1,8 ммоль/л, ТГ≥2,0 ммоль/л). У 31(68,4%) хворого простежувалось поєднання цих двох факторів ризику ІХС. Серед інших несприятливих чинників у досліджуваних відмічали надлишкову масу тіла – у 14 (31,1%), цукровий діабет 2 типу – у 12 (26,7 %), паління – у 28 хворих, що склало 62,2 % усіх досліджуваних. Серед жінок переважали особи старшої (7 хворих) вікової категорії і всі 9 жінок знаходились у менопаузі.

Клінічна картина ГКС (ІМ) у більшості обстежених хворих проявлялась класичними ангінозними болями, характерними змінами електрокардіографічної кривої та некро-резорбтивним синдромом. У частини пацієнтів (11,1%) діагностували атиповий клінічний початок інфаркту міокарда.

Порушення ритму і провідності серця діагностували в 93(65 %) обстежених хворих, найчастіше реєстрували шлуночкові або суправентрикулярні екстрасистоли (у 78,5%), пароксизми фібриляції передсердь (у 11,8 %), шлуночкову тахікардію (у 5,4 %), блокади різного ступеня та локалізації (у 45,1 %).

Всім пацієнтам для верифікації діагнозу проводили морфо-функціональне дослідження серця і контрастну коронароангіографію з наступною ангіопластикою та стентуванням інфаркт-залежної коронарної артерії (у середньому через 6,28±1,43 години після появи ангінозного нападу). За результатами проведеної ургентної коронароангіографії (КАГ) було встановлено заключний діагноз для кожного хворого. При цьому можна констатувати, що кількість та анатомічна вираженість ураження коронарних артерій суттєво не відрізнялася між хворими вказаних груп (рис. 1).

Аналізуючи структуру та частоту розвитку ускладнень в обстежених групах хворих виявлено, що розвиток гострої аневризми передньої стінки лівого шлуночка (33,3 % проти 0,0 %, p=0,017) та тромбендокардиту у верхівці лівого шлуночка (26,7 % проти 0,0 %, p=0,037) достовірно частіше

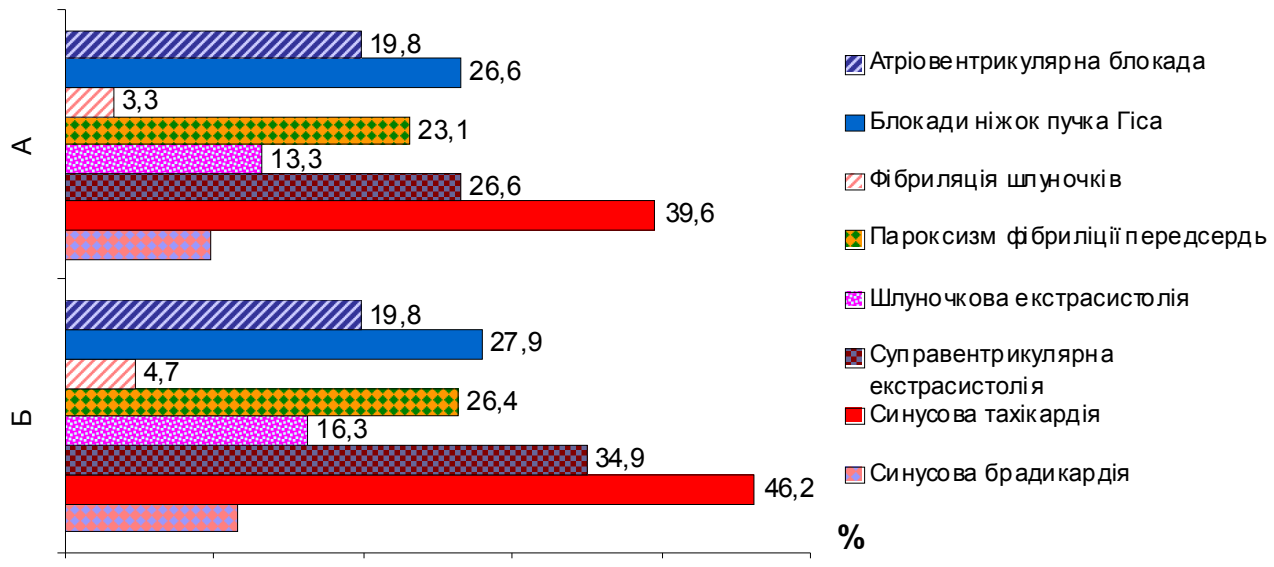

Рис. 2. Частота розвитку порушень ритму та провідності у хворих на ГКС (ІМ) дослідної (А) і контрольної (Б) груп

спостерігалися у хворих, яким проводили протокольне медикаментозне та кардіореабілітаційне лікування. Водночас у пацієнтів дослідної групи, яким у комплексне медикаментозне лікування додатково призначали курс терапії L-аргініном та L-карнітином, вказані ускладнення не виникали взагалі. Більше того, у обстежених хворих обох груп, яким вчасно (в межах 2 – 12 годин від початку ангінозного приступу) провели ургентну ангіопластику та стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, такі ускладнення, як рання післяінфарктна стенокардія, кардіогенний шок, набряк легень, механічні (розрив вільної стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки, відрив сосочкових м'язів) взагалі не зафіксовано. Одночасно зауважимо, що у хворих на ГКС (ІМ) у післяопераційному періоді (після перкутанного коронарного втручання) найчастіше розвивався реперфузійний синдром з різною тривалістю та виразністю лівошлуночкової недостатності та порушень ритму і провідності (рис. 2). Як видно з представлених даних, у вихідному стані безпосередньо після проведеної ПКВ у хворих на ГКС (ІМ) обох груп реєстрували однакову частоту та види порушень ритму і провідності (P >0,05).

Під впливом стандартного медикаментозного та відновного лікування відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності у хворих контрольної групи вже на другу добу спостереження. Резистентними до такого лікування залишались суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли і блокади ніжок пучка Гіса. Більше того, вказані аритмії залишались і наприкінці другого тижня лікування, що обґрунтовувало застосування додаткової антиаритмічної терапії.

У хворих на ГКС (ІМ) дослідної групи під впливом комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину також 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. Такий результат 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 (8 - 10 доба) частота порушень ритму і провідності у хворих дослідної групи достовірно знижувалась і була достовірно нижчою порівняно з показниками групи порівняння (P<0,05).

Результати Ехо-кардіографічного дослідження (табл. 1) засвідчують, що у вихідному стані у хворих на ГКС (ІМ) дослідної та контрольної груп вони статистично не відрізняються, але суттєво відрізняються від аналогічних у здорових людей (референтні значення). При цьому зауважимо, що у вихідному стані у хворих на ГКС (ІМ) діагностували систолічну та діастолічну дисфункцію ЛШ, про що засвідчують збільшення показників КСОЛШ, КДОЛШ, А, IVRT, DT та зниження ФВ, Е, Е/А. Скоротлива функція лівого шлуночка внаслідок розвитку ГКС (ІМ) знижувалась у середньому на 22%.

Під впливом проведеної стандартної терапії до 10 доби у хворих на ГКС (ІМ) суттєво зростали показники КДОЛШ, IVRT, DT, А та відповідно знижувалися такі показники інтракардіальної гемодинаміки, як Е, Е/А, ФВ. Таким чином, на 10 добу ІМ у хворих контрольної групи на фоні медикаментозного та відновного лікування за стандартною схемою мало місце ремоделювання серця із поступовим збільшенням об'ємів його камер та зниженням скоротливої здатності. Одночасно у хворих розвивалася діастолічна дисфункція переважно за релаксаційним типом. Після одномісячного курсу стандартного лікування у хворих цієї 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 (на 1,5-4,3%) порівняно з показником на 1-10 добу стандартного лікування (P<0,05). Проте цей показник після завершення лікування був достовірно нижчий, ніж у здорових осіб. Отримані дані свідчать про недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії у цієї групи хворих.

Таблиця 1. Динаміка гемодинамічних показників під впливом комплексної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину у хворих на ГКС (ІМ) (M±m)

Показники та їх референтні значення		1 доба	10 доба	28 доба	p1	p2	p3
КДОлш, мл	1	151,5±1,2	146,3±1,4	144,4±1,4	<0,05	<0,05	<0,05
(156,4±1,4)	2	152,1±1,4	158,8±1,6	159,2±1,6	<0,05	<0,05	<0,05
КСОлш, мл	1	88,6±2,7	86,5±3,2	81,3±2,8	>0,05	>0,05	<0,05
(81,3±3,8)	2	89,3±2,3	89,4±2,5	93,9±2,3	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ, %	1	46,9±0,4	51,2±0,2	53,8±0,23	<0,05	>0,05	<0,05
(59,8±0,3)	2	47,9 ±0,4	46,5±0,3	48,6±0,6	>0,05	>0,05	>0,05
IVRT,мс	1	82,6±1,3	76,3±1,3	68,1±2,1	<0,05	<0,05	<0,05
(88,5±2,1)	2	83,7±2,1	78,4±1,5	74,3±2,1	>0,05	>0,05	<0,05
DT,мс	1	169,9±5,3	185,4±5,2	234,4±4,8	<0,05	<0,05	<0,05
(196,4±4,7)	2	179,5±4,4	186,6±4,6	194,6±4,5	>0,05	>0,05	>0,05
E, см/сек	1	61,5±1,8	63,2±1,8	65,61±1,6	>0,05	>0,05	<0,05
(45,67±1,7)	2	62,2±1,3	53,2±1,3	48,7±1,4	<0,05	>0,05	<0,05
A, см/сек	1	44,3±1,3	37,2±1,2	32,8±1,1	<0,05	<0,05	<0,05
(36,8±1,1)	2	42,7±1,1	48,5±1,2	54,8±1,1	<0,05	<0,05	<0,05
E/A	1	1,36±0,04	1,43±0,04	1,03±0,04	>0,05	<0,05	<0,05
(1,23±0,04)	2	1,44±0,05	1,35±0,06	1,19±0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примітки: 1. 1,2 - відповідно показники у хворих на ГКС (ІМ) дослідної (n=30) та контрольної (n=15) груп; 2. p1, p2, p3 – відповідно достовірність різниці між параметрами у хворих на ГКС (ІМ) у 1й та 10 день лікування, у 10 і 28 день та між хворими у 1 і 28 день; 3. підкреслені показники достовірно відрізняються від аналогічних у хворих групи контролю

У хворих на ГКС (ІМ) дослідної групи, яким до стандартної терапії додавали курс лікування L-аргініном та L-карнітином, при повторному обстеженні (на 10 добу) відмічено достовірне збільшення DT та ФВ і зменшення КДОЛШ та коефіцієнту E/A, зміни решти показників гемодинаміки були несуттєвими порівняно з вихідними даними, проте відмічалась тенденція до зменшення постінфарктного ремоделювання серця. Одночасно відмічено розвиток діастолічної дисфункції за релаксаційним типом. Так, на 28 добу застосованої терапії достовірно зростав показник IVRT та ФВ і зменшувалися E, A, E/A порівняно з вихідним значенням. Таким чином, додавання до стандартного медикаментозного та відновного лікування у цих пацієнтів L-аргініну та L-карнітину сприяло зменшенню розмірів лівих камер серця, проявів постінфарктного ремоделювання ЛШ, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ (у середньому на 13 %), скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції.

Перспективним завданням було також уточнити особливості змін показників ендотеліальної функції судин у хворих на ГКС (ІМ). У процесі дослідження було встановлено, що у вихідному стані показники функціонального стану ендотелію у хворих на ГКС (ІМ) обох досліджуваних груп недостовірно відрізнялись між собою, але були суттєво порушені порівняно з референтними. Так, при поступленні на лікування рівень ендотеліну-1 в плазмі крові у хворих на ГКС (ІМ) був в 2,1 раза вищим референтної норми (відповідно 0,96±0,04 та 0,46±0,03 нг/мл) і його активність суттєво не змінювалася безпосередньо після ургентної ангіопластики коронарної судини та її стентування. При цьому, у пацієнтів контрольної групи, яким проводили протокольне медикаментозне та відновне лікування, рівень ендотеліну суттєво знижувався, але і в кінці стаціонарного етапу лікування не досягав рівня здорових осіб (0,66±0,06; P>0,05).

На відміну від цього, у хворих дослідної групи, яким у комплексне лікування додатково включали курс терапії L-аргініном та L-карнітином в наступні 10 діб стаціонарного етапу лікування активність ЕТ-1 знижувалась на 33,3 % (P<0,05), а після одномісячного лікування його активність в плазмі крові достовірно знижувалась ще на 43 % і досягала рівня здорових осіб (0,52±0,05 нг/мл; P>0,05). Тобто, застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації у хворих на ГКС (ІМ) сприяло швидкому зниженню (протягом 10 діб) і повному відновленню (протягом 28 діб) активності ендотеліну-1 в плазмі крові цих пацієнтів.

Одночасно зі змінами активності ендотеліну-1 у хворих на ГКС (ІМ) в період загострення хвороби наступало різке зниження рівня метаболітів оксиду азоту (NO???μ??=17,75±0,42 мкмоль/л при нормі - 36,92±0,37 мкмоль/л), що могло свідчити про виражене порушення мікроциркуляції у цих пацієнтів. Так концентрація нітратів та нітритів у вихідному стані у хворих обох груп знижувалась майже в 2,0 рази, а загальний їх вміст в плазмі крові падав на 45,0 %. При цьому зауважимо, що загальновживане протокольне лікування не забезпечувало повного відновлення ендотеліальної функції судин у цієї групи пацієнтів з ГКС (ІМ), загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові у них була на 19 % нижчою референтного показника (P<0,05). Водночас застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину в пацієнтів дослідної 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 та відновного кардіореабілітаційного лікування досягав референтної норми.

Таким чином, отримані результати комплексного дослідження клініко-функціонального стану хворих на ГКС (ІМ) дозволяють зробити висновок, що у більшості випадків ГКС (ІМ) розвинувся на фоні поєднання таких факторів ризику як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія або гіперхолестеринемія, надлишкова маса тіла, цукровий діабет 2 типу та паління (у понад 60 % усіх досліджуваних). Клінічна картина ГКС (ІМ) у більшості обстежених хворих проявлялась класичними ангінозними болями, характерними змінами електрокардіографічної кривої та некрорезорбтивним синдромом, атиповий клінічний початок інфаркту міокарда діагностували у 11,1% пацієнтів. При цьому зауважимо, що у хворих на ГКС (ІМ), у післяопераційному періоді (після перкутанного коронарного втручання) найчастіше розвивався реперфузійний синдром з різною тривалістю та виразністю лівошлуночкової недостатності та порушень ритму і провідності. Під впливом стандартного медикаментозного та відновного лікування у хворих контрольної групи відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності у хворих контрольної

групи вже на другу добу спостереження, але резистентними до такого лікування залишались суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли і блокади ніжок пучка Гіса, що обґрунтовувало застосування додаткової антиаритмічної терапії. В той же час у хворих на ГКС (ІМ) дослідної групи під впливом комплексного медикаментозного лікування з включенням L-аргініну та L-карнітину на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації вже на другу добу спостереження відмічено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності, але достовірно вищими залишались частота синусної тахікардії та суправентрикулярної екстрасистолії, що можна було пояснити компенсаторною реакцією на додаткове зниженням систолічного і діастолічного артеріального тиску під впливом запропонованого лікування.

Діагностика у вихідному стані у хворих на ГКС (ІМ) виражених порушень морфо-функціональних параметрів серця, післяінфарктного ремоделювання з порушенням систолічної та діастолічної функції серця, з розвитком синдрому серцевої недостатності та ендотеліальної дисфункції судин, які зберігались безпосередньо після ургентного перкутанного втручання, стали обґрунтуванням для включення в склад протокольної програми терапії курсу парентерального застосування L-аргініну та L-карнітину. При цьому було встановлено, що у вихідному стані у хворих на ГКС (ІМ) мало місце ремоделювання серця із поступовим збільшенням об'ємів його камер та зниженням скоротливої здатності та одночасним розвитком у них діастолічної дисфункції переважно за релаксаційним типом, а курс стандартного лікування не зупиняв постінфарктного ремоделювання ЛШ, хоча ФВ дещо зростала, не досягаючи рівня здорових осіб. Отже, отримані дані свідчать про недостатню гемодинамічну ефективність стандартної терапії у цієї групи хворих.

У хворих на ГКС (ІМ) дослідної групи, яким до стандартної терапії додавали курс лікування L-аргініном та L-карнітином на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації, при повторному обстеженні (на 10 добу) відмічено достовірне збільшення ФВ, DT і зменшення КДОлш, коефіцієнту Е/А та тенденцію до зменшення постінфарктного ремоделювання серця, що в кінцевому результаті проявлялося достовірним зростанням ФВ, скоротливості міокарда та зменшенням діастолічної дисфункції. Отриманий позитивний результат впливу запропонованого лікування на інотропну функцію серця та достовірне зниження частоти і вираженості реперфузійних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме за рахунок кардіометаболічного впливу L-карнітину, який за даними багатьох дослідників відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок переносу вільних жирних кислот з цитозолю всередину мітохондрій і тим самим забезпечує біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [10, 12]. Крім того, полегшуючи оксидацію довголанцюгових жирних кислот та модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, сполука бере участь у зв'язуванні ацильних залишків у пероксисомах і мітохондріях та позитивно впливає на обмін амінокислот, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел і клітинних мембран та попереджує накопичення в цитоплазмі кардіоміоциті ефірів жирних кислот, які можуть приводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій[16, 17, 18].

У процесі дослідження було також встановлено, що у вихідному стані показники функціонального стану ендотелію у хворих на ГКС (ІМ) обох досліджуваних груп були суттєво порушені порівняно з референтними (P<0,05) і проявлялися вираженими порушеннями мікроциркуляції завдяки достовірному зростанню активності ендотеліну-1 і зниженню рівня продукції оксиду азоту. При цьому, у пацієнтів контрольної групи, яким проводили протокольне медикаментозне та відновне лікування, рівень ендотеліну суттєво знижувався, а концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові підвищувалась, але і в кінці стаціонарного етапу лікування не досягали рівня здорових осіб (P<0,05).

На відміну від цього, у хворих дослідної групи, яким у комплексне лікування додатково включали курс терапії L-аргініном та L-карнітином на фоні індивідуально-адаптованої програми кардіореабілітації після 10-денного лікування активність ЕТ-1 достовірно знижувалась, а концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі крові підвищувалась, досягаючи рівня здорових осіб (P>0,05). Тобто таке комплексне лікування у хворих на ГКС (ІМ) сприяло швидкому і повному відновленню досліджуваних показників ендотеліальної функції судин. Отриманий результат лікування можна пояснити застосуванням L-аргініну як основного субстрату для синтезу оксиду азоту. У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що застосування L-аргініну 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 [11, 13, 16].

Загалом завдяки комплексному застосуванню комбінованої медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину(тіворелю) на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації досягнуто достовірного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки та відновлення ендотеліальної функції судин, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку та вираженості таких ускладнень ГКС (ІМ), як реперфузійні аритмії та гостра серцева (лівошлуночкова) недостатність.

Висновки

1. У хворих на ГКС (ІМ) у вихідному стані спостерігаються виражені порушення морфо-функціональних параметрів серця, розвиток його післяінфарктного ремоделювання з порушенням систолічної та діастолічної функції серця та розвитком синдрому серцевої недостатності та ендотеліальної дисфункції судин.

2. Морфо-функціональні порушення параметрів серця приводили до розвитку ускладненого перебігу ГКС (ІМ), у першу добу після перкутанного коронарного втручання на фоні стандартної медикаментозної та відновної терапії найчастіше діагностували реперфузійний синдром з проявами гострої лівошлуночкової недостатності та порушень ритму і провідності.

3. Застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням L-аргініну та L-карнітину (тіворелю) на фоні індивідуалізованої програми кардіореабілітації приводило

до достовірного покращення параметрів центральної кардіогемодинаміки та відновлення ендотеліальної функції судин, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти розвитку та вираженості таких ускладнень ГКС (ІМ) як реперфузійні аритмії та гостра лівошлуночкова недостатність.

Література

1. Абдуллаев РЯ, Латогуз ИК, Власенко МА. Принципы эхокардиографической оценки диастолической функции лівого желудочка. Эксперимент. и клин. мед. 2001;4:59-62 (Abdullaev RIA, Latoguz IK, Vlasenko MA. Principles of echocardiographic evaluation of the left ventricular diastolic function. Experimental and Clinical Medicine. 2001;4:59-62) . (Russian).

2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». МОЗ України. 2014;78 (Unified clinical protocol for emergency, primary, secondary and tertiary care "Acute coronary syndrome with elevation of segment ST". Ministry of Health of Ukraine. 2014;78). (Ukrainian).

3. 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 horizons. Medications of Ukraine. 2017;8(214):33-40). (Ukrainian).

4. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Актуальні проблеми здоровя та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні. Київ: ННЦ»Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска». 2018;215 (Kovalenko VM Kornatskii VM. Actual problems of health and minimize them in conditions of armed conflict in Ukraine. Kiev: NSC »Institute of Cardiology named after. M.D.Strazhesko ".2018; 215). (Ukrainian).

5. Кондаков ІЛ, Яковенко АФ. Способи морфофункціонального дослідження стану ендотелію. Харків. 2000;18 (Kondakov IL Iakovenko AF. Methods of morpho-functional study of the state of the endothelium. Kharkiv. 2000; 18). (Ukrainian).

6. Селюк ММ, Козачок ММ, Льовкін ІМ, Селюк ОВ. Вибір оптимальної комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. Семейная медицина. 2017;2(70):60-64 (Seliuk MM, Kozachok MM, Lovkin IM, Seliuk OV. The choice of the optimal combination of metabolic drugs for the treatment of patients with cardiovascular pathology. Family medicine. 2017;2(70):60-64). (Ukrainian).

7. Швед МІ, Левицька ЛВ. Сучасні технології відновного лікування хворих із гострим коронарним синдромом. Укрмедкнига. 2018;176(Shved MI, Levitska LV. Modern technologies of restorative treatment of patients with acute coronary syndrome. Ukrmedkbook 2018; 176) . (Ukrainian).

8. Швед МІ, Левицька ЛВ, Кланца АІ, Цуглевич ЛВ. Реабілітація хворих на інфаркт міокарда та гострий коронарний синдром після перкутанного коронарного втручання. Хмельницьк. 2018; 40 (Shved MI, Levitska LV, Klantsa AI, Tsuglevich LV. Rehabilitation of patients with myocardial infarction and acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. Khmelnitsky 2018; 40). (Ukrainian).

9. Astashkin E.I., Glezer M.G. Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system. Cardiology and cardiovascular surgery. 2012; 6 (2): 58–65.

10. DiNicolantonio J, Lavie C, Fares H, Menezes A, O'Keefe J. L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings. 2013;88(6):544-551.

11. Celermajer D. S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it relevant? / Celermajer. // J. Am.Coll.Cardiol. 1997. – №30. – P. 325–333.

12. Colonna P, Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: Results of the CEDIM trial. American Heart Journal. 2000;139(2):124-130.

13. Haynes W, Webb D. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. Journal of Hypertension. 1998;16(8):1081-1098.

14. George J, Shmuel S, Roth A, Herz I, Izraelov S, Deutsch V et al. l-Arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. Atherosclerosis. 2004;174(2):323-327.

15. 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. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):103-158. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393.

16. Opie L. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. American Heart Journal. 1979;97(3):375-388.

17. Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, Boscia F, Rizzo U, Minafra F et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. European Heart Journal. 1989;10(6):502-508.

18. Shug A, Thomsen J, Folts J, Bittar N, Klein M, Koke J et al. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1978;187(1):25-33.

Надійшла: 19.03.2019
Завершено рецензування: 26.05.2019
Прийнята до друку: 28.05.2019