

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГИИ ИМЕНИ Д. Ф. ЧЕБОТАРЕВА
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ»**

На правах рукописи

ХРИСТОФОРОВА АННА МИХАЙЛОВНА

УДК 616.12-008.331.1+616.12-009.72]-0.53.9-08:615.272

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ТРИМЕТАЗИДИНА И КАЛИЕВОЙ И МАГНИЕВОЙ СОЛЕЙ
ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.11. - кардиология

диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Ена Лариса Михайловна
д. мед. н., профессор

Киев – 2015

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Возрастные изменений сердечно – сосудистой системы и их роль в формировании артериальной гипертензии и ассоциированной с ней патологии	15
1.2. Общность патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца как условие единого подхода к медикаментозной терапии.....	20
1.3. Механизмы действия и перспективы применения препаратов для метаболической терапии у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	25
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	38
2.2. Методы исследования	48
РАЗДЕЛ 3. ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА В СОСТАВЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ГБ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ.....	58
3.1. Антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.....	58
3.2. Влияние терапии с включением триметазидина на циркадные ритмы артериального давления и уровень прессорных реакций при физическом стрессе у больных	

ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.....	69
3.3. Влияние триметазида на вегетативную регуляцию сердечного ритма у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.....	81
РАЗДЕЛ 4. ВЛИЯНИЕ КАЛИЕВОЙ И МАГНИЕВОЙ СОЛЕЙ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СОСТАВЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ГБ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ.....	93
4.1. Антиишемическая и антиангинальная эффективность терапии с включением калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.....	93
4.2. Влияние калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты в составе стандартной терапии на офисные и суточные показатели АД, реакцию АД во время физического стресса у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте	104
4.3. Влияние калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты на вариабельность сердечного ритма у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.....	113
РАЗДЕЛ 5. ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДА И КАЛИЕВОЙ И МАГНИЕВОЙ СОЛЕЙ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА УПРУГО- ВЯЗКИЕ СВОЙСТВА АРТЕРИЙ И СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ГБ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ.....	120
5.1. Влияние триметазида на упруго-вязкие свойства артерий и состояние сосудистого эндотелия.....	120
5.2. Влияние калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты на упруго-вязкие свойства артерий и состояние	

сосудистого эндотелия.....	128
РАЗДЕЛ 6. МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА И КАЛИЕВОЙ И МАГНИЕВОЙ СОЛЕЙ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ ГБ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ.....	135
6.1. Механизмы реализации положительного влияния триметазидина на клиническое течение и функциональное состояние сердечно-сосудистой у больных ИБС в сочетании- с ГБ в пожилом возрасте.....	135
6.2. Механизмы реализации положительного влияния калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты на клиническое течение и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.....	141
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	147
ВЫВОДЫ.....	164
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	167
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	168

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АТФ - аденозинтрифосфат

ББ – бета-блокаторы

ВАР АД – вариабельность АД

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ВЭМ – велоэргометрия

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖЭ – желудочковые экстрасистолы

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБ – индекс времени

ИП – индекс площади

КА - кальциевые антагонисты

КМГ – калиевая и магниевая соли пентагидраоксиапроновой
(глюконовой) кислоты

КП МПО₂ – коэффициент прироста МПО₂ на единицу работы

КП ЧСС – коэффициент прироста ЧСС на единицу работы

КП САД – коэффициент прироста САД на единицу работы

КУ – коэффициент Уилкса

МПО₂ – максимальное потребление кислорода

НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы

ОВР – объем выполненной работы

ПД – пульсовое давление

ПМ – пороговая мощность

ПФП – пароксизм фибрилляции предсердий

Р₁₋₂ – достоверность различий между группами контроля и триметазидина

P_{1-3} – достоверность различий между группами контроля и КМГ
САД – систолическое артериальное давление
СИ – суточный индекс
СЖК – свободные жирные кислоты
СНС – степень ночного снижения
СПВ – скорость пульсовой волны
СПВм – скорость пульсовой волны по сосудам мышечного типа
СПВэ – скорость пульсовой волны по сосудам эластического типа
СУП – скорость утреннего подъема
ТМЗ – триметазидин
ЦИ – циркадный индекс
ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация
Dipper – нормальное снижение ночного АД (СИ 10-20 %)
HF – мощность высокочастотных колебаний
LF – мощность низкочастотных колебаний
Night- peaker – чрезмерное повышение ночного АД (СИ < 0)
NO - оксид азота
Non-dipper – недостаточное снижение ночного АД (СИ <10 %)
Over-dipper – чрезмерное снижение ночного АД (СИ >20 %)
TP – общая мощность спектра

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной возрастзависимой патологией в мире с высоким уровнем коморбидности, прежде всего с ишемической болезнью сердца (ИБС) - до 80 % [1-3].

Несмотря на значительные успехи в лечении ИБС и гипертонической болезни (ГБ), стандартная фармакотерапия у пожилых больных часто бывает недостаточной для уменьшения клинической симптоматики заболеваний [4,5]. Одним из возможных путей оптимизации лечения больных рассматривается использование цитопротекторных препаратов, которые улучшают энергетические процессы в миокарде [6-9].

По данным экспериментальных исследований, нарушение окислительных процессов в миокарде является характерной чертой метаболизма сердца, как при старении, так и в условиях развития гипертрофии миокарда [10-12]. Нарушение процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях с возрастом, наряду с уменьшением образования АТФ, сопровождается активацией свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, развитием ацидоза, что наряду с нарушением в работе ионных насосов и ферментативных систем приводит к дефициту энергетического субстрата. [13,14]. Ишемия и каскад связанных с ней патологических реакций определяют модуляцию энергетического метаболизма как патогенетически целесообразную мишень в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний - прежде всего ИБС, хронической сердечной недостаточности и ГБ [15-17].

Рассматривая современное состояние проблемы метаболической терапии, следует отметить разнородность фармакологических средств, используемых для кардиопротекции [18]. Несмотря на широкое применение, не разработана и системная классификация, определяющая основные точки приложения метаболических препаратов и их влияние на различные звенья нарушенного биохимического гомеостаза [19]. Наряду с этим, для

большинства метаболических средств отсутствует и крупномасштабные исследования, подтверждающие их эффективность при сердечно - сосудистой патологии.

Использование препаратов блокирующих окисление свободных жирных кислот, рассматривается как одно из перспективных направлений миокардиальной цитопротекции [20-22]. Относительно эффективности триметазидина собрана большая доказательная база, и он включен в рекомендации Европейской ассоциации кардиологов по лечению больных ИБС [23,24]. Дискутируется вопрос о применения триметазидина в комплексной терапии у пациентов с сердечной недостаточностью [17-26]. Регулирующее влияние сосудистого эндотелия на упруго-вязкие свойства артерий обуславливает способность триметазидина влиять на процессы сосудистого старения [26-29]. Способность препарата оказывать влияние на тонус крупных сосудов, наряду с улучшением энергообеспечения сосудистой стенки, предполагает возможность применения триметазидина не только при ИБС и сердечной недостаточности, но и в качестве дополнительного средства для лечения другой сердечно-сосудистой патологии, прежде всего при гипертонической болезни (ГБ). Однако имеются лишь немногочисленные сведения о применении триметазидина при АГ [29-32].

Не менее актуальным в кардиологии является получение доказательной базы в отношении большого спектра метаболических веществ, влияющих на другие пути энергетического метаболизма. Несмотря на кажущееся многообразие, можно выделить два основных направления реализации их действия. Это оптимизация процессов образования и расхода энергии с одной стороны и нормализация баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой, с другой стороны [33].

В основе метаболической активности оригинального отечественного препарата, содержащего магниевую и калиевую соль глюконовой кислоты, лежит активацией пентозного цикла окисления глюкозы, что

сопровождается повышением внутриклеточного уровня АТФ и креатинфосфата. В условиях гипоксии и ишемии препарат повышает активность супероксиддисмутазы и угнетает интенсивность свободнорадикального окисления белков [34-37]. Принципиальным отличием в механизме действия препарата является активация обмена глюкозы при ишемии без блокады окисления жирных кислот.

Согласно данным литературы, соли глюконовой кислоты оказывают антиангинальный, антиишемический и антиаритмический эффект, определяющий перспективы его использования у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями [38-43].

Возможность влияния на различные звенья патологического процесса определяет дальнейшие исследования в направлении доказательства эффективности метаболической терапии при различных видах патологии сердца, особенно в гериатрической кардиологии, где метаболическая терапия рассматривается как патогенетически обоснованная и имеющая широкий спектр показаний.

Связь работы с научной программой, планами, темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины» и является фрагментом комплексной темы отдела клинической и эпидемиологической кардиологии: “Возрастные особенности нарушения морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и гемокоагуляции при гипертонической болезни, ассоциированной с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: механизмы развития и пути коррекции” (№ госрегистрации 0106U001527), “Установить факторы формирования, критерии оценки и влияние комбинированной терапии на состояние сердца и магистральных артерий у больных старшего возраста с артериальной гипертензией и кардио-церебральными осложнениями” (№ госрегистрации 0109U001717).

Цель и задачи исследования. Цель исследования - повысить эффективность лечения больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте на основе установления влияния препаратов метаболического действия триметазидина и калиевой и магниевой солей пентагидроксикапроновой (глюконовой) кислоты (калия и магния глюконата) в составе стандартной терапии на функциональное состояние сердечно - сосудистой системы.

Для решения поставленной цели рассмотрены следующие задачи.

1. Оценить антиангинальную и антиишемическую эффективность триметазидина и калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты (КМГ) в составе стандартной терапии у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.
2. Установить влияние триметазидина и КМГ на функционирование сердечно-сосудистой системы в условиях физического стресса: толерантность к физической нагрузке, хронотропные и прессорные реакции.
3. Оценить динамику офисного и суточного артериального давления (АД) у больных ИБС в сочетании с ГБ при комбинированной терапии с использованием триметазидина и КМГ.
4. Установить влияние триметазидина и КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ на функциональное состояние сосудистого эндотелия, упруго - вязкие свойства артерий и вегетативную регуляцию и на основании многомерного математического анализа определить их вклад в реализацию дополнительного антиангинального, антиишемического и гипотензивного действия триметазидина и КМГ в составе стандартной терапии.
5. На основании полученных результатов усовершенствовать методы лечения больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.

Объект исследования: гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца

Предмет исследования: системная гемодинамика, физический стресс, вегетативная регуляция, вазомоторная функция сосудистого эндотелия, суммарная концентрация стабильных метаболитов оксида азота (NO), упруго-вязкие свойства артерий и их динамика после 3-х месяцев лечения триметазидином и КМГ.

Методы исследования:

- общеклинические для оценки количества приступов стенокардии и потребляемого нитроглицерина за неделю, уровня офисного АД;
- проба с физической нагрузкой на велоэргометре (ВЕМ) для оценки антиишемической эффективности терапии и реакции АД во время физического стресса;
- суточное мониторирование ЭКГ и АД для оценки суточного ритма АД, эпизодов ишемии миокарда и вариабельности сердечного ритма;
- проба с реактивной гиперемией для оценки вазомоторной функции сосудистого эндотелия;
- сфигмография для оценки упруго-вязких характеристик артерий;
- биохимические для определения концентрации стабильных метаболитов оксида азота (NO).

Научная новизна полученных результатов. Впервые изучено влияние препаратов метаболического действия триметазида и КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при повседневных нагрузках и физическом стрессе: антиангинальный и антиишемический эффекты, параметры АД и их циркадную динамику во взаимосвязи с изменениями вегетативной регуляции, функционального состояния сосудистого эндотелия и упруго-вязких свойств артерий.

Впервые установлено, что использование триметазида и КМГ в составе стандартной терапии наряду с дополнительным антиангинальным и антиишемическим действием сопровождается удержанием целевых уровней АД и нормализацией структуры суточного ритма АД. Под влиянием

триметазидина, за счет достоверного снижения уровня ночного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) уменьшается количество пациентов с Night-peaker типом, под влиянием КМГ – за счет уменьшения Non- Dippers повышается количества больных с Dipper типом циркадного ритма АД.

Впервые показано, что дополнительный прием триметазидина и КМГ сопровождается повышением функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы при физическом стрессе: сокращается период реституции и, ограничиваются гемодинамические реакции (уменьшается прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) и САД на единицу выполненной работы).

Впервые установлено улучшение упруго-вязких свойства артерий, в большей мере мышечного типа под влиянием триметазидина. Установлено, что нормализация функции сосудистого эндотелия связана с улучшением упруго-вязких свойств артерий и вегетативной регуляции.

Впервые показана связь между улучшением функции сосудистого эндотелия под влиянием триметазидином и нормализацией циркадного ритма АД.

Впервые определена зависимость между антиангинальным, антиаритмическим и гипотензивным действием КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте и влиянием препарата на ЧСС и вегетативную регуляцию.

Полимодальность влияния триметазидина и КМГ: антиангинальная и антиишемическая действие, экономизация сердечной деятельности, нормализация циркадных ритмов АД, улучшение функции сосудистого эндотелия, упруго-вязких свойств артерий и вегетативной регуляции определяет целесообразность их использования в лечении больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.

Практическое значение полученных результатов. Результаты работы позволили разработать пути повышения эффективности лечения

пациентов пожилого возраста с ГБ и ИБС на основе доказательства положительного влияния препаратов триметазидина и КМГ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и клиническое течение заболеваний.

Показано, что дополнительное назначение триметазидина и КМГ к стандартной терапии у больных ИБС в сочетании с ГБ повышает антиангинальный и антиишемический эффект без значимого увеличения побочных реакций, сопровождается снижением параметров и нормализацией циркадных ритмов АД и ВСР, уменьшает гемодинамические реакции во время физической нагрузки, что является одним из механизмов повышения эффективности лечения у пациентов пожилого возраста [44].

Определены взаимосвязи между повышением антиангинального, антиишемического и гипотензивного эффекта комбинированной терапии с включением триметазидина и КМГ и улучшением функционального состояния эндотелия, упруго-вязких характеристик артерий и вегетативной регуляции, что позволило разработать рекомендации для практического применения триметазидина и КМГ у пациентов с ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Разработан новый способ оценки эффективности лечения больных ИБС в сочетании с ГБ [45].

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы консультационной поликлиники и отделения клинической и эпидемиологической кардиологии ДУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», учреждения «Всеукраинский центр профессиональной реабилитации инвалидов», п. Лютиж и КП «Ирпенская центральная городская больница», что подтверждено актами о внедрении. По материалам диссертации получено 2 патента Украины.

Личный вклад диссертанта. Диссертация является самостоятельной научной работой автора. Автор самостоятельно провел анализ научной

литературы, обосновал актуальность и необходимость выполнения данного исследования. Вместе с научным руководителем определил цели, задачи, методические подходы и программу исследования.

Основной вклад диссертанта состоит в проведении комплексного клинического, инструментального обследования, статистической обработки данных. Диссертантом проанализированы полученные результаты, Обобщены и сформулированы основные положения и выводы, проведена подготовка результатов исследования к публикациям.

Апробация результатов диссертации. Основные теоретические и практические положения диссертационной работы были представлены на IV Национальном конгрессе геронтологов и гериатров Украины 11-13 октября 2005, г. Киев, III Международном медико-фармацевтическом конгрессе “Ліки та Життя” 21-24 февраля 2006 г., г. Киев, XI Национальном конгрессе кардиологов Украины 2010 г., г. Киев, XV Национальном конгрессе кардиологов Украины 23-25 сентября 2014 г., г. Киев.

Апробация диссертации проведена на заседании ученого совета ГУ "Институт геронтологии им Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины (2014 г.). Диссертационную работу рассмотрено и рекомендовано к защите на расширенном заседании апробационного совета ГУ "Национальный научный центр "Институт кардиологии имени академика М. Д. Стражеско" Национальной академии медицинских наук Украины (2015 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 5 научных статей в профессиональных изданиях , 1 статья в иностранном электронном журнале, входящем в международную научную базу, 1 научная статья в других периодических изданиях Украины и 10 тезисов опубликованы в сборниках материалов научно-практических конференций и съездов. По материалам работы получено 2 патента Украины.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Возрастные изменения сердечно–сосудистой системы и их роль в формировании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

Несмотря на достижения в профилактической и лечебной стратегии, сердечно - сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности, инвалидности и заболеваемости, особенно в пожилом возрасте [46-50]. Пожилой возраст является основным немодифицируемым фактором риска развития сердечно–сосудистых заболеваний и основным фактором риска АГ, которая развивается у 90 % пациентов старше 55 лет [51-54].

Существенное, возрастзависимое повышение распространенности АГ, обусловлено, в первую очередь процессами сосудистого старения и в значительной мере связано со структурно-функциональными изменениями артерий, которые отмечаются по мере старения [55,56]. Эти изменения гетерохронны и гетеротопны, в наибольшей мере им подвержены артерии эластического типа, тогда как сосуды мышечного типа изменяются практически мало [57-59]. Крупные сосуды, такие как аорта становятся менее растяжимы. В основе структурные изменения средней оболочки (медии), лежит уменьшение количества гладкомышечных клеток в средней оболочке артерий, усиление образования глюкозамингликанов, качественные изменения коллагеновых и эластических волокон, в частности ломкость эластина и повышение образования коллагена, отложение кальцинатов [60,61]. Наряду с этим, даже при отсутствии выраженного атеросклеротического процесса в аорте происходит утолщение интимы [53-55,60-62]. Указанные изменения сопровождаются повышением жесткости

сосудистой стенки: утолщением комплекса интима – медиа, изменением относительного просвета артерий и изменением биомеханических свойств артериальной стенки [54,61-63].

Структурные изменения магистральных артерий при старении - снижение их эластичности и податливости, а также нарастание ригидности, являются основой функциональных изменений сердечно-сосудистой системы с возрастом [61,62,64-66].

Повышение артериальной жесткости приводит к увеличению скорости распространения пульсовой волны (СПВ) и более раннему возврату отраженных волн с периферии к проксимальному отделу аорты, что обуславливает более позднее повышение САД и рост «индекса аугментации» [53,57,62,66-68]. Поздний пик САД создает дополнительную нагрузку, которое стареющее сердце компенсирует повышением напряжения стенки левого желудочка [66].

Изменение потокозависимой дилатации артерий связанное со снижением продукции оксида азота, сопровождается еще большим ограничением возможностей компенсировать повышенное САД, особенно во время физических нагрузок [69,70]. В результате этих и других менее понятных процессов, по мере старения наблюдается постепенное повышение САД [71]. Снижение ДАД, также связано с неспособностью ригидной аорты расширяться во время систолы и сужаться во время диастолы. Таким образом в отличие от молодых, у которых повышение АД обусловлено ростом, периферического артериального сопротивления, у пожилых пациентов в основе увеличения АД лежит повышение жесткости артериальной стенки [70,72-75,].

Указанные структурно–функциональные нарушения, связанные с повышением ригидности артерий в значительной мере определяют как возрастную динамику АД, так и диспропорциональный рост САД и пульсового АД (ПД) по отношению к ДАД и, развитие изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) [76,77,78,79,80].

Существовавшая в течение длительного времени точка зрения, согласно которой рост АД обусловлен адаптивным ответом, направленным на поддержания перфузии органов была подвергнута сомнению после проведенных крупномасштабных эпидемиологических исследований, продемонстрировавших, что лечение повышенного САД приводит к значительному снижению сердечно-сосудистого риска у пожилых пациентов [49,81].

Доля ИСАГ составляет 65 % - у лиц старше 60 лет и 90 % - в возрасте старше 70 лет, что свидетельствует о значительной социальной значимости ИСАГ [49,54]. Доля пациентов с повышенным ДАД составляет менее 10 %, при этом взаимосвязь между степенью риска у пожилых является бимодальным – риск одинаков при ДАД более 90 мм рт.ст. и менее 70 мм рт.ст. По мере старения возрастает роль показателя ПАД, который отражая степень ригидности сосудистой стенки, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей, более значимым, чем САД и ДАД [82].

С процессами сосудистого старения и возникающими вследствие этого регуляторными нарушениями связано и нарушение барорефлекторной функции, что вносит свой вклад в развитие ортостатической дисрегуляции АД у пожилых и повышает риск неблагоприятных сердечно - сосудистых событий [83,84].

Возрастные изменения сосудов существенно влияют на работу сердечной мышцы. Отмечается увеличение толщины стенки левого желудочка, что помогает сохранить систолическую функцию сердца у лиц с нормальным уровнем АД. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), наряду со снижением раннего диастолического наполнения и увеличением позднего наполнения за счет увеличения предсердий - характерная черта возрастных изменений сердечной мышцы [12,85].

Повышение жесткости аорты и указанные изменения диастолы отрицательно сказывается и на коронарном кровотоке. Повышение

ригидности аорты и ГЛЖ приводят к снижению перфузии миокарда, особенно при необходимости его интенсификации. Ввиду того, что 80 % крови поступает в миокард в фазу диастолы, амплитуда центрального аортального давления и длительность диастолы является основными некоронарогенными механизмом увеличения интенсивности коронарного кровотока, поэтому минимальные изменения в длительности диастолы сопровождаются такими же изменениями коронарного кровотока, как и стеноз коронарных артерий [86,87].

Повышение артериальной жесткости является независимым фактором риска сердечно сосудистых осложнений у пожилых больных. Показано что увеличение СПВ на 5 м/с, сопряжено с увеличением на 34 % общей смертности и на 51 %, смертности от сердечно – сосудистых заболеваний [88].

На структурные и функциональные параметры сосудов существенное влияние оказывают и возрастными изменениями сосудистого эндотелия. В эндотелии нарушается секреция вазоактивных веществ, уменьшается выработка вазодилатирующих факторов, таких как оксид азота и простациклин. и увеличивается образование вазоконстрикторных веществ - ангиотензина II и эндотелина. Это сопряжено с повышением прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и увеличением роста гладкомышечных элементов [81,89-91]. Эндотелиальная дисфункция и снижение доступности оксида азота выступает ведущим фактором развития изолированной систолической АГ [92]. Сегодня доказанным является эндотелийпротекторный эффект для целого ряда препаратов - ингибиторов АПФ, статинов, ряда бета-блокаторов, применение которых не только способствовало замедлению темпов сосудистого старения, но и позволило значительно уменьшить частоту развития тяжелых осложнений АГ, в первую очередь сердечной недостаточности и мозгового инсульта [93,94].

В условиях физиологического старения на развитие артериальной жесткости, также оказывают влияние другие факторы: системное

воспаление, оксидативный стресс повышением уровня гомоцистеина. В связи с этим, обсуждается и потенциальная роль противовоспалительных препаратов в замедлении процессов преждевременного старения сосудов[13,95,96].

Немаловажную роль в развитии дегенеративных процессов играет и хроническая гипоксия, связанная с митохондриальной дисфункцией [13,54,97,98]. Нарушение процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и уменьшение образования АТФ, сопровождается образованием свободно радикальных форм кислорода, инициирующих процессы перекисного окисления липидов, что наряду с нарушением в работе ионных насосов и ферментативных систем приводит к еще большему дефициту энергетического субстрата [99]. В связи с этим, применение препаратов с кардиопротективным действием, уменьшающим энергетический дефицит, является перспективным направлением способным замедлить темпы сосудистого старения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [14,27].

Возрастные нарушения липидного обмена, в свою очередь, также сопряжены с уменьшением эластических свойств артерий. Результатами многочисленных исследований показано, что регистрируемое при гиперхолестеринемии повышение центрального пульсового АД и жесткости артерий уменьшается при лечении статинами [100].

Роль возрастных изменений в формировании АГ и коморбидной с ней патологии, подтверждается данными эпидемиологических исследований. По данным Фраменгемского исследования, повышенного АД регистрируется у 90 % людей старше 55 лет [101,102]. Распространенность АГ у пациентов старше 65 лет, составила 78 % у женщин и 64 % у мужчин [1-3,101,102]. Наряду с этим АГ является наиболее важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пожилых и предшествовала развитию инфаркта миокарда у 69 % больных, острого нарушению мозгового кровообращения у 77 % , сердечной недостаточность

у 74 % больных старше 65 лет. У пациентов старших возрастов АГ является одной из основных причин развития сахарного диабета, фибрилляции предсердий и хронической болезни почек [52,103].

Таким образом, возрастные изменения сердечно - сосудистой системы, являются основной формирования таких широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы как АГ и ИБС. Прогнозируемое увеличение пожилого населения во всем мире определяет и основную стратегию современной медицины направленную на замедление темпов сосудистого старения и уменьшения распространенности АГ и ассоциированной с ней патологии.

1.2 Общность патогенеза АГ и ИБС как условие единого подхода к медикаментозной терапии

АГ присущ высокий уровень коморбидности, прежде всего с ассоциированной сосудистой патологии, что особенно значимо в пожилом и старческом возрасте [104,105]. Особенно часто, встречается сочетание АГ и ишемической болезни сердца [106-108]. Распространенность ИБС у больных с АГ среди амбулаторных больных пожилого возраста достигает 85 %. [1-3]. Тесная взаимосвязь между АГ и ИБС подтверждается данными многочисленных международных исследований, показавшими зависимости между величиной САД и ДАД и показателями смертности от ИБС [109-112]. В ряде исследований продемонстрировано отчетливое уменьшение риска сосудистых осложнений - частоты фатального, нефатального инфаркта миокарда и мозгового инсульта на фоне снижения систолического АД [81,111,112]. Частое сочетание АГ и ИБС определяется этиологическими и патогенетическими факторами, обуславливающими развитие и прогрессирование обоих заболеваний. В 1991 г. Dzau и Braunwald выдвинули представление о так называемом сердечно-сосудистом континууме, представляющим собой последовательное развитие ряда

патологических событий, связанных патогенетически и закономерно заканчивающихся фатальным исходом [113]. .

Среди основных механизмов развития ИБС при АГ следует выделить:

наличие общих, модифицированы и немодифицированных, факторов риска развития обеих заболеваний – возраст, курение, избыточной массы тела, дислипидемии, сахарного диабета и т. д.;

непосредственное повреждающее действие АД на сосудистую стенку, что сопровождается изменением упруго-вязких характеристик артерий, нарушением функции сосудистого эндотелия и прогрессированием коронарного атеросклероза;

развитие гипертрофии левого желудочка и увеличение потребности миокарда в кислороде;

общность патогенеза заболеваний – квинтэссенцией многочисленных нейрогормональных и метаболических сдвигов является развитие и прогрессирование дисфункции сосудистого эндотелия [113-115].

Таким образом, с одной стороны, АГ напрямую способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных сосудов, с другой – неблагоприятное влияние АГ опосредуется через развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [86,114,115].

Изменения со стороны сердца, в ответ на избыточную нагрузку вследствие высокого системного давления, характеризуется увеличением толщины его стенки и развитием ГЛЖ. Увеличение массы миокарда сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде и прогрессированием коронарной болезни. Наличие ИБС у пациентов с АГ относит их к категории высоко риска, в связи с чем, коррекции АД и уменьшение ГЛЖ является приоритетным направлением в лечении пациентов ИБС ассоциированной с АГ [12,86,93].

Развитие ИБС и ее осложнений у пациентов с АГ связано с структурными возрастными изменениями сердечно-сосудистой системы

(снижением эластичности аорты и крупных артерий, потерей эластичности волокон стенки артерий с отложением коллагена, эластина, гликозаминогликанов и кальция), что приводит к утолщению комплекса интима медиа и кальцификации аорты. Жесткость артерий увеличивается и под воздействием циркулирующих вазоактивных медиаторов норадреналина и эндотелина-1. Повышенная жесткость артериальной стенки приводит к повышению пульсового давления (ПД) и скорости распространения пульсовой волны, что имеет свои функциональные последствия [116-118]. По данным литературы, ригидность аорты приводит к смещению отраженной пульсовой волны из диастолы в позднюю систолу, повышению САД и центрального ПД, увеличению постнагрузки на левый желудочек. Это в свою очередь ведет к росту потребности миокарда в кислороде, снижает трансмуральную перфузию и усиливает субэндокардиальную ишемию [69,78,119]. Результаты Фраменгемского исследования показали, что повышение ПД имеет неблагоприятное прогностическое значения в отношении развития коронарных событий не только у пациентов пожилого возраста, но и у молодых больных [69,101]. Помимо этого, высказываются предположения, что СПВ, являясь маркером поражения артериальной стенки, может косвенно отражать коронарный резерв. Отмечена зависимость между величиной СПВ на аорте и количеством пораженных коронарных артерий [120]. В ряде исследований показано, что СПВ на аорте у пациентов с доказанным поражением коронарных артерий может быть и независимым предиктором сердечно сосудистого риска [78,121]. Снижение темпов сосудистого старения и уменьшение артериальной жесткости сопровождается уменьшением риска сердечно – сосудистых событий, в связи с чем, артериальную жесткость необходимо рассматривать как мишень для терапевтического воздействия у пациентов с АГ и ИБС [122,123].

Нарушение функции сосудистого эндотелия является основным звеном в патогенезе прогрессирования АГ и ассоциированной с ней

сосудистой патологии По данным многочисленных исследований, развитие дисфункции эндотелия является независимым предиктором риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [124-127].

Барьерная роль эндотелия сосудов как активного органа, определяет его важную роль в поддержании гомеостаза в организме человека: регуляция равновесного состояния тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция), анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации), синтез и ингибирование факторов фибринолиза, агрегации тромбоцитов и местного воспаления. Каждая из четырех функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием, прогрессированием атеросклероза, АГ и их осложнений [89,102,128-131].

Известно, что отрицательная роль факторов риска, таких как сахарный диабет, дислипидемия, курение в развитии и прогрессировании заболеваний, связана с их отрицательным влиянием на состояние сосудистого эндотелия [123,132].

Наибольшее значение в развитии ЭД имеет нарушение соотношения ангиотензина II и оксида азота. Нарушение данного соотношения вызывает ряд процессов, каждый из которых является как компонентом ЭД, так и ее следствием. К ним можно отнести: продукцию мощного прессорного фактора (эндотелина-1), рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток сосудистой стенки, миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения, образование супероксидного радикала; активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления, активацию моноцитов/макрофагов, влияние АТ-II на тромбоциты, стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена. Повышение активации плазменной (и в особенности) тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) можно выявить уже на ранних стадиях как АГ, так и

атеросклеротического процесса. РААС играет важную роль в следующей цепи событий: повреждающие факторы → оксидативный стресс → эндотелиальная дисфункция → активация РААС → нарушение баланса оксида азота и ангиотензина-II → усиление оксидативных реакций → дальнейшее усугубление дисфункции эндотелия → дальнейшие патологические процессы затрагивающие органы-мишени [70,133-137].

Значение нарушения функции сосудистого эндотелия как основного патогенетического звена в развитии АГ и ассоциированной с ней ИБС, определяет современную стратегию лечения - воздействие на процесс ремоделирования сосудистой стенки, как через модификацию известных факторов риска развития сердечно - сосудистых заболеваний, так и путем целенаправленного фармакологического воздействия [14]. Основные направления лечения пациентов с АГ и ИБС определены в Рекомендациях Европейского общества кардиологов [23,52,103,111]. В настоящее время профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний направлены на достижение адекватного контроля АД, ограничение формирования и прогрессирования органов мишеней, предотвращение коморбидных метаболических состояний и атеротромботических событий. Наряду с коррекцией факторов риска, применение гемодинамически активных препаратов - ингибиторов АПФ, кальциевых антагонистов, бета-адреноблокаторов, мочегонных не только способствует снижению АД, регрессу ГЛЖ, нормализации потребностей миокарда в кислороде, но оказывает положительное воздействие на упруго- вязкие характеристики артерий и состояние сосудистого эндотелия [132,138,139].

Несмотря на значительные успехи в лечении ИБС и ГБ стандартная фармакотерапия у пожилых больных часто бывает недостаточной для уменьшения клинической симптоматики заболеваний [3,4,11,140,141]. Гемодинамические препараты, ограничивая функциональную нагрузку, лишь опосредованно влияют на кислородное обеспечение миокарда. Кроме того, для этих препаратов характерны многочисленные побочные эффекты

(угнетение сократимости миокарда, брадикардия, гипотония и др.), обусловленные продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему, что существенно ограничивает их применение у людей пожилого и старческого возраста [54,57,59,80,142]. Ряд исследователей считает, что улучшение функции эндотелия на фоне атеросклеротического поражения артерий может быть достигнуто путем назначением препаратов метаболического действия, способных связывать свободные радикалы и улучшать биодоступность оксида азота [21,143-145]. Разрабатываемая концепция лечения пациентов предполагает рассматривать препараты с кардиоцитопротективным действием не как адъювантную терапию, а как средства основного комбинированного лечения [6,7]. Именно в условиях возрастной полиморбидности использование метаболических препаратов, демонстрирующих поливалентные влияния и обладающих наименьшим спектром и частотой ятрогенных эффектов, представляется перспективным [21,94,117,142,146].

Таким образом, в основе возникновения таких значимых в социальном плане заболеваний, как гипертоническая болезнь и ИБС лежат общие патогенетические процессы. Наличие единых, часто взаимозависимых механизмов формирования АГ и ИБС требует и единого подхода для лечения и профилактики обеих заболеваний.

1.3 Механизмы действия и перспективы применения препаратов метаболического действия у больных с заболеваниями сердечно - сосудистой системы

Основываясь на современной концепции лечения пациентов с сердечно - сосудистыми заболеваниями одним из возможных путей оптимизации лечения больных пожилого возраста является дополнительное применение препаратов метаболического действия, улучшающих энергетические

процессы в миокарде [21]. Метаболическая терапия, разрабатываемая как путь восстановления нарушенных биохимических процессов, в последние годы занимает всё более заметное место в формировании концепции лечения больных с заболеваниями сердца [21-24].

Миокардиальные цитопротекторы – это препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты, что способствует их выживаемости в условиях ишемии и препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда» [24,147,148].

Существует большая группа разнородных веществ, обладающих метаболическим эффектом, в основе действия которых лежат различные механизмы оптимизации энергетического обмена. Единой классификации метаболических препаратов не существует, однако всю совокупность средств, обладающих цитопротекторной активностью можно условно разделить на две группы [18,19].

Первая группа – препараты оказывающие воздействие на метаболизм глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК). Вторая группа – препараты, влияющие на другие пути энергетического метаболизма [16,22,24,33,149].

I Препараты оказывающие влияние на метаболизм глюкозы и свободных жирных кислот:

- снижающие потребления свободных жирных кислот сердцем за счет подавление освобождения СЖК адипозитами - глюкоза-инсулин – калий (ГИК), бета-блокаторы, никотиновая кислота;
- регулирующие поступления свободных жирных кислот в митохондрии и стимулирующие окисления глюкозы - дихлорацетат, L- карнитин, мельдоний;
- блокада окисления свободных жирных кислот;

- прямые ингибиторы, бета-окисления СЖК - триметазидин, ранолазин;
- ингибиторы карнитин пальмитинового комплекса - этомоксир, оксифенисин, метилпальмоксират.

II. Метаболические препараты, влияющие на другие пути энергетического метаболизма.

1. Прямые стимуляторы окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина).

2. Активаторы других путей окисления глюкозы:

- увеличение транспорта энергетического субстрата в митохондрии (витамины группы В, рибоксин, инозитол, фосфокреатин, глюкозоинсулиновая смесь, янтарная кислота);
- стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q_{10}) *цитохром С*);
- стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин);
- активация пентозного пути окисления глюкозы (глюконовая кислота).

3. Препараты, обладающие антиоксидантными свойствами:

- витамины (ретинолы, токоферолы, аскорбинат), флаваноиды;
- гормоны (тироксин, кортикостероиды, эстрогены);
- серосодержащие аминокислоты (цистеин, цистин, глутатион);
- микроэлементы (магний, кальций, цинк и др.);
- другие средства (пробукол, эмоксипин, мексидол).

Использование препаратов блокирующих окисление свободных жирных кислот, рассматривается как одно из перспективных направлений миокардиальной цитопротекции [20-22].

Биоэнергетические процессы в миокарде в норме достаточные для оптимального функционирования сердечной мышцы, обеспечиваются почти исключительно АТФ, вырабатываемой в митохондриях в результате окислительного фосфорилирования при наличии молекулярного кислорода. В качестве главных субстратов окисления выступают свободные жирные

кислоты (СЖК) и глюкоза. Основными энергопродуцирующими соединениями в миокарде являются СЖК на окисление которых используется около 70 % кислорода, потребляемого сердцем, оставшиеся 30%, расходуется в основном, для аэробного окисления углеводов. Повышение использования глюкозы при уменьшении утилизации свободных жирных кислот, является экономически выгодным с точки зрения потребления кислорода миокардом. В связи с этим, использование препаратов разными путями блокирующих бета-окисление ЖК и на альтернативной основе стимулирующих окисление глюкозы, рассматривается как наиболее перспективное направление миокардиальной цитопротекции [28-152].

Особое значение, имеют работы, касающиеся использования глюкливо-калиево-инсулиновой смеси (ГИК). Исторически - они первыми наметили пути биохимической защиты сердца при гипоксии ишемического генеза с помощью активного воздействия на метаболические циклы, обеспечивающие миокард энергией [153,154]. Причины положительного воздействия ГИК связаны как с увеличением снабжения сердца глюкозой, так и с подавлением высвобождения СЖК адипозитами (за счет действия инсулина). Доказательства ангиопротекторного влияния ГИК получены на основании результатов проспективных рандомизированных исследований ECLA и DIGAMI, в которых отмечено существенное снижение показателя смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда, на фоне введения ГИК [154-156]. Однако, несмотря на улучшение прогноза у больных с инфарктом миокарда, терапия ГИК не получила широкого распространения и не вошла в стандарты лечения больных с острым коронарным синдромом. Большинство экспертов считают необходимым проведение дополнительных крупномасштабных исследований, позволяющих объективно оценить эффективности применения ГИК в клинике [155,156].

По данным экспериментальных исследований никотиновая кислота снижает уровень СЖК, подавляя их высвобождение адипозитами,

уменьшает образование богатых триглицеридами липопротеидов очень низкой плотности в печени, в 2–3 раза увеличивает интенсивность окисления глюкозы в миокарде [157]. Однако, клинические исследования подтверждающие кардиопротективное действие никотиновой кислоты не проводились.

На основании многочисленных крупных рандомизированных исследований известно, что бета–блокаторы значительно улучшают прогноз у больных с различными формами ИБС. За счет антиадренергического действия бета–блокаторы подавляют катехоламининдуцированное высвобождение СЖК адипозитами во время острой ишемии, что является одним из возможных механизмов реализации их положительных эффектов [158].

Использование L-карнитина для метаболической терапии заболеваний сердца является перспективным, учитывая важную роль данного соединения в функционировании и мышечной ткани и обеспечении её биоэнергетическими источниками за счет митохондриального транспорта СЖК [159]. Проведенные исследования свидетельствуют о положительном эффекте препарата при хронической сердечной недостаточности, острой ишемии миокарда, кардиогенном шоке, карнитин-обусловленной кардиомиопатии, заболеваниях периферических артерий [160-165].

Широко применяемый в клинической практике в Украине структурный аналог карнитина мельдоний - уменьшает интенсивность бета-окисления ЖК посредством ограничения транспорта через мембраны митохондрий длинноцепочечных жирных кислот. Являясь одним из обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, тормозит поступление в клетку карнитина, тем самым снижая карнитин-зависимый транспорт ЖК в митохондрии мышечной ткани [166]. Эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде международных исследований [166-168]. Показано не только положительное действие препарата на толерантность к

физической нагрузке и клинические проявления стенокардии, но и антиаритмический эффект препарата [8,9,169]. Наряду с этим, отмечено, что мельдоний потенцирует действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью [168,169].

Другая возможность подавить окисление СЖК – блокада карнитин-пальмитинового комплекса. К препаратам с подобным механизмом действия относятся этомоксир, оксифенисин, метилпальмоксират. В экспериментальных работах препараты увеличивали окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, улучшали функцию сердца после реперфузии [170]. Однако этоксимер индуцировал гипертрофию миокарда, что ограничило дальнейшее клиническое изучение данной группы препаратов [171-173].

Метаболическая терапия при ишемической болезни сердца получила серьезный стимул для развития в последнее десятилетие благодаря исследованиям кардиопротекторных свойств и особенностей механизма действия триметазидина и широкому внедрению его во врачебную практику [6,7,20-23].

В исследованиях TRIMPOL II TRIUMPH, впервые было продемонстрировано, что триметазидин сопоставим по своей антиангинальной активности с регламентируемыми гемодинамическими препаратами и может использоваться не только в качестве адъювантной терапии, но и как средство основного комбинированного лечения [151,152,174,175].

Цитопротекторное действие триметазидина в условиях ишемия связана с различными, до конца еще не изученными механизмами действия [176]. Наиболее изученным механизмом, является угнетение β - окисления СЖК в митохондриях, что способствует частичному переключению биоэнергетических процессов биосинтеза АТФ с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Ингибирование ацетил-КоА-ацетилтрансферазы

(тиолазы) - ключевого фермента на завершающем этапе β - окисления СЖК и синхронизированная с ним интенсификация катаболического звена обмена глюкозы - является ведущим звеном в механизмах ангиопротекторного влияния триметазидина [20,151].

По данным целого ряда исследований, применение триметазидина препятствует истощению источников энергии (в частности, гликогена) в сердечной мышце. При лечении триметазидином уменьшается внутриклеточный ацидоз, а также снижается содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах, улучшается обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, снижается пассивная проницаемость мембран, повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям [177-179]. Коррекция энергетической недостаточности и снижение накопления натрия в цитоплазме под влиянием триметазидина приводит к уменьшению образования активных форм кислорода и снижению нейтрофильной инфильтрации, что сопровождается стабилизацией клеточных мембран. Наряду с этим, триметазидин тормозит процессы свободнорадикального окисления и уменьшает выраженность оксидативного стресса. Под влиянием препарата отмечается снижение концентрации циркулирующих маркеров оксидантного стресса (малонового диальдегида и гидропероксида) и уровня циркулирующего С - реактивного протеина [179-183].

Одним из важных механизмов действия триметазидина - прямое торможение фиброза сердечной мышцы. В сравнении с плацебо триметазидин уменьшал накопление коллагена, экспрессию фактора роста соединительной ткани в фибробластах, уровень никотинамин адениндинуклеотид фосфатоксидазы и продукцию активных форм кислорода [184].

Эффективность триметазидина связывают и с его влиянием на метаболизм эндотелина-1 и неселективной блокадой эндотелин-1 рецепторов, однако способность препарата улучшать функциональное

состояние эндотелия до настоящего времени не документировано в клинических исследованиях [10,15,16,27,141,161,176,185,186].

В ряде исследований показана способность триметазидина восстанавливать митохондриальную функцию и уменьшать апоптоз кардиомиоцитов, что является особенно актуальным в условиях острой ишемии и реперфузии миокарда [28,187-189].

Экспериментальное обоснование целесообразности использования триметазидина, как цитокардиопротектора, получило свое успешное продолжение в клинике. В многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в том числе многоцентровых, показано, что триметазидин достоверно увеличивает толерантность к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией напряжения при применении как в качестве монотерапии, так и в комбинации с бета-адреноблокатором и кальциевыми антагонистами [6,7,174-176,190-193].

Ряд исследователей указывают на антиаритмическое действие триметазидина. В числе возможных механизмов, рассматривается уменьшение электрической нестабильности миокарда, а также воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца [7,194-199]. Достоверное антиангинальное действие триметазидина доказано у пациентов пожилого возраста [178,189,200]. В небольшом количестве работ продемонстрировано также, что применение триметазидина у больных, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления [30,200-202]. Было показано, что триметазидин существенно увеличивает фракцию выброса у больных ИБС в сочетании с хронической почечной недостаточностью [203]. В исследованиях с использованием плацебо также установлено, что превентивное введение триметазидина достоверно уменьшает степень трансмуральной ишемии, сопряженной с процедурой баллонирования коронарной артерии и уменьшает электрокардиографические признаки последующего реперфузионного повреждения, а также уменьшает выраженность

последнего, оцениваемую по уровням специфических биомаркеров после операций аортокоронарного шунтирования [204,205].

Накопление соответствующих клинических данных позволяют сегодня говорить о новом перспективном направлении в использовании данного препарата – а именно, с целью лечения коронарогенной хронической сердечной недостаточности [15,27,206-211].

Регулирующее влияние сосудистого эндотелия на упруго-вязкие свойства артерий, обуславливает способность триметазидина влиять на процессы сосудистого старения [26-29]. Способность препарата оказывать влияние на тонус крупных сосудов, наряду с улучшением энергообеспечения сосудистой стенки, предполагает возможность применения триметазидина не только при ИБС и сердечной недостаточности, но и в качестве дополнительного средства при ГБ, однако, имеются лишь немногочисленные работы, касающиеся применения триметазидина при АГ [29-32].

В настоящее время рассматривается возможность использования триметазидина у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали протекторный эффект триметазидина у животных с ишемией сетчатки. Было показано, что у диабетических крыс триметазидин снижает соотношение показателя интима-медиа и увеличивает частоту рестеноза после повреждения сонной артерии. На небольшом контингенте пациентов в клинических исследованиях отмечено уменьшение симптомов перемежающейся хромоты у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, целесообразность применения препарата у данной категории больных требует дальнейших исследований [211-214]. Триметазидин остается единственным средством метаболического действия, результаты клинических испытаний которых позволили включить их в рекомендации по лечению больных с ИБС [23, 215-217].

Собранная доказательная база эффективности триметазидина у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза, при заболеваниях периферических артерий и при сахарном диабете требует подтверждения в больших клинических исследованиях. По-прежнему нет ответа на ключевые вопросы об эффективности триметазидина при других сердечно-сосудистых заболеваниях. Также нет ответа на вопрос - может ли триметазидин снизить смертность в любой группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией [176]. Универсальность гипоксии как центрального патофизиологического механизма повреждения миокарда определяет дальнейшие исследования в направлении доказательства эффективности препаратов, используемых для метаболической терапии, и, соответственно, расширения спектра показаний при различных видах патологии сердца. В связи с этим, применение препаратов, влияющих на другие пути энергетического метаболизма, является перспективным [18]. Однако, несмотря на достаточно разработанную биохимическую концепцию и широкое применение в клинике для большинства препаратов данной группы отсутствуют широкомасштабные исследования, подтверждающие их эффективность при сердечно-сосудистых заболеваниях [218].

Увеличение образования энергетического субстрата может быть достигнуто как оптимизация процессов образования и расхода энергии, так и нормализацией баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой [33,218]. Наиболее широко известны средства, способствующие использованию и анаболизму макроэргических соединений, в частности аденозинтрифосфата (АТФ). Опыт использования витаминов группы В, препаратов предшественников АТФ (рибоксина, инозитола) и креатинфосфата не показал достаточной эффективности такой терапии возможно в связи с тем, что введение АТФ и его дериватов извне является нерациональным так как данный макроэрг образуется в организме несравненно в большем количестве, а доставка его в клетку в условиях

гипоксии затруднена, что не гарантирует увеличение концентрации энергетического субстрата в миокарде [33,219].

Оптимизация энергетического обмена может быть достигнута путем активации процессов гликолиза. В отечественной литературе широко обсуждается вопрос о применении тиатриазолина. Механизм действия препарата связывают с активацией процессов анаэробного гликолиза, уменьшением уровня эндогенного гликогена и снижением степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса. Наряду с этим, препарат обладает антиоксидантной эффективностью и тормозит процессы перекисного окисления липидов. В литературе существуют многочисленные публикации относительно эффективности тиатриазолина при различной патологии, однако эти исследования явно недостаточны с точки зрения доказательной медицины [4,168,220].

В основе метаболической активности оригинального отечественного препарата, содержащего магниевую-калиевую соль пентооксиапроновой (глюконовой) кислоты, лежит активация пентозного пути окисления глюкозы, который является поставщиком энергетических эквивалентов как для гликолиза, так и для аэробного окисления, что сопровождается повышением внутриклеточного уровня АТФ и креатинфосфата [23,42,43]. Принципиальным отличием в механизме действия препарата является активация обмена глюкозы при ишемии без блокады окисления жирных кислот. Кроме того, в условиях гипоксии и ишемии препарат повышает активность супероксиддисмутазы, угнетает интенсивность свободнорадикального окисления белков и перекисного окисления липидов, что дает возможность его применения в качестве дополнительной терапии у пациентов с сердечно - сосудистой патологией [35-40,42,43,221-223].

Благоприятное влияние препарата на метаболизм обусловлено и повышением активности окислительно-восстановительных ферментов, в частности Na^+/K^+ -АТФ-азы что, в свою очередь, способствует повышению стабильности электрофизиологических свойств кардиомиоцитов.

Глюконовая кислота и ее соли обладают свойством нормализовать нарушенный баланс калия и натрия в миокарде при коронарной недостаточности (повышается содержание калия и снижается содержание натрия), что обуславливает антиаритмическое действие в условиях экспериментального моделирования ишемии сердца [34,42,41,]. Ионы магния, являясь естественными антагонистами ионов кальция, предупреждают избыточное поступление кальция в миокардиоциты [32,41,42,221]. Кроме того, ионы магния имеют значение для нормального генерирования и проведения электрических импульсов. В качестве кофактора они принимают участие в многочисленных биохимических реакциях, стимулируют функционирование натрий-калиевого насоса. Ионы калия подавляют эктопический автоматизм, регулируют функционирование натрий-калиевого насоса клеточных мембран [23,41].

В последние годы возрос интерес к роли магния в генезе нарушений ритма сердца. С гипомagneмией некоторые авторы связывают увеличение показателя интервала Q-T, который рассматривается как один из важнейших предикторов возникновения желудочковых нарушений ритма сердца [42,43]. Недостаток магния резко повышает риск инсульта и инфаркта миокарда. Дефицит данного иона может сопровождаться гиперагрегацией тромбоцитов и приводить к развитию сосудистой патологии, так как магний снижает агрегацию тромбоцитов и подавляет другие кальцийзависимые реакции в каскадах коагуляции крови. Магний стимулирует синтез паратгормона, является естественным гиполипидемическим агентом за счет повышения синтеза в крови липопротеидов высокой плотности, стимулирует секрецию инсулина и повышает чувствительность рецепторов к нему. [23,42,43,224].

В настоящее время можно считать установленным фактом участие процессов свободнорадикального окисления липидов в ишемическом повреждении миокарда. Регуляция постоянства концентрации перекисей липидов в биологических мембранах осуществляется в значительной степени за счет сбалансированного взаимодействия реакций образования этих

продуктов (реакции окисдации) и механизмов контроля, ведущих к торможению их образования (реакций антиоксидации) [225].

К группе антиоксидантов способных тормозить неферментативное перекисное окисление липидов относится ряд витаминов (токоферолы, ретинолы, аскорбинат, никотинат и др.), флаваноиды, гормоны (тироксин, кортикостероиды, эстрогены), серосодержащие аминокислоты (цистеин, цистин, глутатион), микроэлементы (магний, кальций, цинк и др.), убихиноны [225-228]. Данная группа веществ является либо прямыми антиоксидантами, способными инактивировать свободные радикалы или препятствовать их образованию, или обладают опосредованной антиоксидантной активностью. Последние не являются антиоксидантами, но способны либо активировать систему антиоксидантной защиты и повышать активность природных антиоксидантов, либо препятствовать окислению потенциальных субстратов. Большинство метаболических препаратов, в том числе влияющих на метаболизм СЖК, могут опосредованно влиять на оксидативный стресс [229]. Из прямых антиоксидантов наиболее широко в клинике применяются витамины А, Е и убихиноны, однако, при проведении исследований убедительных доказательств их эффективность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями до настоящего времени не получено. [164,165,228-231].

В заключение важно отметить, что если клиническая эффективность препаратов оказывающих влияние на обмен СЖК, таких как триметазидин, милдронат не вызывает сомнений, то эффективность метаболических препаратов с другими механизмами действия требует дальнейшего изучения.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

На этапе скрининга было обследовано 120 пациентов в возрасте 65-75 лет с диагнозом ГБ II-III стадии и ИБС: стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК), верифицированными в соответствии с рекомендациями Украинского и Европейского общества кардиологов [23,122,231].

Диагноз ИБС базировался на наличии анамнеза, перенесенного ранее инфаркта миокарда, приступов стенокардии и клинически положительного ВЭМ теста. Функциональный класс стенокардии - согласно критериям КанСАДкой ассоциации кардиологов (1976) с определением четырех функциональных классов стенокардии и основывался на характере болевого синдрома, переносимости физических нагрузок и данных инструментальных методов исследования.

Все пациенты на протяжении не менее 3-х месяцев получали стабильную антигипертензивную и антиангинальную терапию, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторы (ББ), кальциевые антагонисты (КА), мочегонные, статины, аспирин (АСК), нитроглицерин сублингвально для купирования приступа стенокардии.

На этапе включения отобрано 90 больных (средний возраст $66,6 \pm 0,4$ года) соответствующих следующим критериям:

1. подписание пациентами информированного согласия для участия в исследовании;
2. прием стабильной стандартной терапии не менее 3-х месяцев до включения в исследование;

3. приверженность пациентов к назначенному лечению и желание продолжить его далее;
4. достижение целевых уровней офисного АД: САД $\leq$ 140 мм рт.ст., ДАД $\leq$ 90 мм рт. ст.;
5. наличие стабильной стенокардии II-III Ф.К. на момент включения в исследование;
6. наличие не менее 4-х ангинозных приступов и прием не более 10 таблеток нитроглицерина в неделю;
7. наличие клинически положительного ВЭМ теста: ангинозного приступа и депрессии сегмента ST на 1 мм и более, не менее чем в двух отведениях ЭКГ.

Из исследования исключались пациенты:

1. имеющие противопоказания для проведения тестов с физической нагрузкой;
2. с клинически значимыми изменениями лабораторных анализов;
3. с любыми сопутствующими заболеваниями и состояниями, способными, по мнению исследователя, повлиять на результаты исследования;
4. принимающие любые другие метаболические препараты за 3 месяца до начала исследования.

В исследование не включались пациенты с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточностью III-IV ф.к. (NYHA), неконтролируемой АГ и симптоматическими гипертензиями, постоянной формой фибрилляции предсердий, перенесшие инфаркт миокарда менее одного года назад, аритмиями и блокадами сердца, затрудняющими интерпретацию ЭКГ. Пациенты с сахарным диабетом включались в исследование при наличии: заболевания легкой и средней степени тяжести, компенсированного уровня глюкозы в крови, приема стабильной сахароснижающей терапии.

Следующим этапом пациенты распределялись на три группы.

В I группу (контрольную), включено 30 пациентов, которые продолжили прием назначенной ранее базисной терапии.

Во II- группу (триметазидина), включено 30 пациентов, которым к назначенной базисной терапии добавлялся триметазидин. в таблетках по 20 мг. Режим приема - 1 таблетка 3 раза в день после еды.

В III группу (КМГ), вошло 30 пациентов, которым к назначенной базисной терапии добавлялся комбинированный препарат, содержащий калиевую и магниевую соли пентогидрооксикапроновой (глюконовой) кислоты (калия глюконата 60 мг, магния глюконата 300 мг в одной капсуле) Режим приема - 2 капсулы 2 раза в день после еды. Продолжительность лечения составила 3 месяца.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести ИБС и принимаемой стандартной терапии. (Табл. 2.1.1).

Таблица 2.1.1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатели		Группы обследованных больных		
		контроль (n=30)	ТМЗ (n=30)	КМГ (n=30)
1		2	3	4
Возраст, лет		66,5±1,0	66,7±0,6	66,4± 0,5
Пол	Мужчин, чел	17 (56%)	16 (53%)	16 (53%)
	Женщин, чел	13 (44 %)	14 (47 %)	14 (47 %)
Офисное САД, мм. рт.ст.		132,0 ±1,2	134,5±1,0	136,8±0,5
Офисное ДАД, мм. рт.ст.		80,5 ±0,9	82,3±0,7	83.7±0,8
Длительность ГБ, годы		11,1± 1,0	10,3± 0,9	9,6 ±0,8
Длительность ИБС, годы		4,6± 0.7	3,6± 0.4	4,1±0,5
Сахарный диабет, чел (%)		4 (13 %)	5 (16 %)	5 (16 %)
Стенокардия, чел	II ф.к.	22 (73 %)	20 (66,6 %)	21 (70 %)
	III ф.к.	8 (27 %)	10 (34,4 %)	9 (30 %)

Продолжение табл. 2.1.1

1	2	3	4
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел	10 (33 %)	9 (30 %)	11 (36 %)
Коронарография, чел	2 (6 %)	2(6 %)	2(6 %)
Аортокоронарное шунтирование, чел	0	1(3 %)	1(3 %)
Количество приступов стенокардии, в неделю	4,8 $\pm$ 0,2	4,9 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,2
Количество нитроглицерина, в неделю	4,0 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,1	4,0 $\pm$ 0,2
ИАПФ, КА и БАБ, чел (%)	17 (57 %)	17 (57 %)	17 (57 %)
ИАПФ и КА, чел (%)	13 (43 %)	13 (43 %)	13 (43 %)

Как уже отмечалось ранее, средний возраст пациентов включенных в исследование составил 66,6 $\pm$ 0,4 лет. По половой принадлежности во всех 3-х выборках преобладали мужчины, однако соотношение мужчин и женщин в группах было сопоставимо. При изучении анамнеза пациентов длительность ГБ составила в среднем 10,4 $\pm$ 0,5 лет, стаж ИБС - 4,2 $\pm$ 0,3.

Гипертоническая болезнь II стадии отмечалась у 60 пациентов (67 %). ГБ III стадии у 30 больных (33 %). Инфаркт миокарда перенесли 30 пациентов (33 %), 8 (9%) больных перенесли хирургические вмешательства (стентирование или аортокоронарное шунтирование) по поводу ИБС, сахарный диабет регистрировался у 14 (16 %) больных. Количество пациентов перенесших инфаркт миокарда и страдающих сахарным диабетом в анамнезе было сопоставимым во всех 3-х группах обследуемых.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречался остеохондроз позвоночника, (45 % больных), у 15 % пациентов при ультразвуковом обследовании имелись признаки хронического холецистита.

У всех больных, был обеспечен адекватный контроль АД. По данным офисного измерения уровень САД в совокупной выборке находился в пределах 132 $\pm$ 1,5 мм рт. ст., ДАД - 82 $\pm$ 0,9 мм рт. ст., что соответствовало целевым значениям АД. Достоверных различий между группами в

отношении исходных уровней как офисного САД, так и ДАД выявлено не было. Несмотря на достижение целевых офисных значений АД у 39 % больных отмечалось периодическое повышение АД, преимущественно в ночной период.

У 83 % пациентов регистрировались жалобы на боли в области сердца давящего, сжимающего характера возникающие при физической нагрузке или ходьбе более 300 метров. Боли купировались приемом нитроглицерина. У 27 % больных во время нагрузки фиксировалась одышка, чувство нехватки воздуха, головокружение. По данным суточного мониторирования ЭКГ эпизоды болевой и безболевой ишемии миокарда регистрировались у всех обследованных больных.

Все пациенты имели стенокардию напряжения II-III Ф.К. При этом стенокардия II Ф.К., регистрировалась более чем у 70 % больных. При опросе пациентов среднее количество приступов стенокардии составило $4,7 \pm 0,1$ в неделю, а количество принимаемого нитроглицерина $4,0 \pm 0,1$ в неделю. Наряду с этим, не было выявлено достоверных различий между группами как по количеству приступов стенокардии, так и по числу принятого нитроглицерина за неделю.

Как видно из данных табл. 2.1, представленные группы были однородны как по функциональному классу стенокардии, так и по количественному составу стандартной гемодинамической и сопутствующей терапии ($P > 0,05$)

При объективном обследовании все больные имели удовлетворительное общее состояние и демонстрировали адекватное поведение.

При наружном осмотре видимых изменений слизистых оболочек и кожных покровов не отмечалось.

При перкуссии грудной клетки у всех пациентов отмечался легочной характер перкуторного звука, при аускультации выслушивалось везикулярное дыхание.

Границы сердца при перкуссии области сердца у всех больных были расширены влево на $1,2 \pm 0,2$ см, правые и верхние границы относительной сердечной тупости не изменены. При аускультации у 9 больных отмечался незвучный систолический шум на верхушке, у 4 больных на аорте. У 12 пациентов выслушивались приглушенные тоны, у 2 больных нарушения ритма по типу экстрасистолии.

Исследование брюшной полости не выявило изменений в размерах печени по Курлову. У всех включенных в исследование пациентов (1-й размер - 11 см, 2-й размер - 9 см и 3-й размер - 7 см). При пальпации живот был мягкий безболезненный. Патологических симптомов не выявлялось.

Отеков нижних конечностей у пациентов не отмечалось.

При анализе ЭКГ у всех пациентов регистрировался регулярный синусовый ритм, у 80 % больных отмечалось горизонтальное положение электрической оси сердца, у 10 % нерезкое отклонение электрической оси влево. У 3-х пациентов регистрировались единичные наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ) у 2 больных единичные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ). У 5 % пациентов регистрировались амплитудные критерии гипертрофии левого желудочка, у 25 % признаки перенесенного инфаркта миокарда. Признаков недостаточности коронарного кровообращения при записи ЭКГ в покое не было выявлено ни у одного пациента. При изучении результатов суточного мониторирования ЭКГ эпизоды нарушения процессов реполяризации и изменение суммарного интеграла смещения сегмента ST отмечались у всех обследованных.

При рентгенологическом исследовании органов грудной полости выявлялось расширение левой границы сердца, патологических изменений в легочной ткани выявлено не было. У обследуемых больных не было зарегистрировано клинически значимых изменений лабораторных анализов. Больные с сахарным диабетом II типа в анамнезе имели компенсированный уровень глюкозы в крови.

Всем пациентам при включении в исследование было проведено суточное мониторирование АД (табл. 2.1.2).

Таблица. 2.1.2

Показатели суточного мониторирования АД у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте при включении в исследование ($M \pm m$, мм рт. ст.)

Показатели	Группы обследованных больных (n=90)		
	Контроль (n=30)	ТМЗ (n=30)	КМГ (n=30)
САД ₂₄	123,7 $\pm$ 2,1	123,4 $\pm$ 1,8	123,0 $\pm$ 2,2
ДАД ₂₄	72,3 $\pm$ 1,8	74,4 $\pm$ 1,5	74,5 $\pm$ 1,4
СДАД	127,5 $\pm$ 2,7	125,1 $\pm$ 1,9	127,0 $\pm$ 2,2
ДДАД	73,9 $\pm$ 1,9	72,5 $\pm$ 1,2	77,3 $\pm$ 1,5
САД _н	114,9 $\pm$ 2,1	117,5 $\pm$ 1,6	115,7 $\pm$ 1,9
ДАД _н	66,5 $\pm$ 1,6	68,0 $\pm$ 1,2	68,1 $\pm$ 1,4

Результаты СМАД, также свидетельствуют об адекватном контроле АД у пациентов на фоне стабильной стандартной комбинированной терапии. В совокупной выборке среднесуточное значение САД составило 123,3 $\pm$ 2,0 мм рт. ст., ДАД – 73,5 $\pm$ 1,6 мм рт. ст. Тем не менее, несмотря на адекватный контроль АД больше чем у половины пациентов общей выборки выявлено нарушение структуры суточного ритма АД. Недостаточная степень ночного снижения АД (Non dipper) и устойчивое повышение ночного уровня (Night-peaker), отмечалось больше чем у половины пациентов как по уровню САД, так и по уровню ДАД, что свидетельствовало о нарушении циркадной динамики АД. При анализе типов суточных кривых САД, наиболее выраженные изменения структуры САД отмечалось в группе триметазида., где у 20 % больных

отмечался Night peaker, а у 47 % больных - Non dipper тип суточного ритма АД (рис. 2.1.1 и 2.1.2).

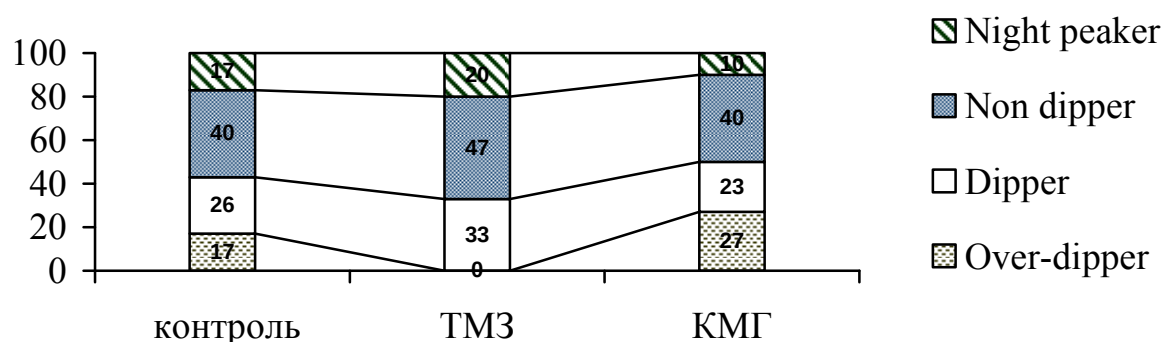


Рис. 2.1.1 - Структура циркадного ритма САД у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте (% больных)

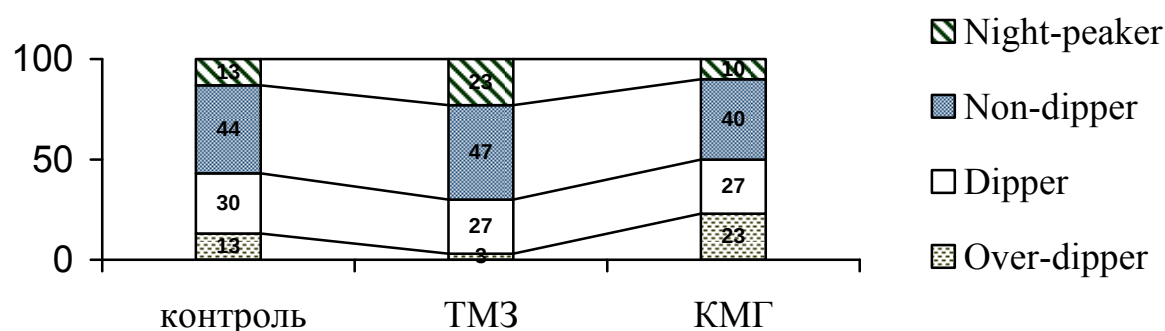


Рис. 2.1.2 - Структура циркадного ритма ДАД у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте (% больных)

Воспроизводимость тестов с физической нагрузкой при ВЭМ было обязательным условием включения пациентов в исследование. При проведении теста с физической нагрузкой на велоэргометре у всех пациентов отмечался болевой синдром силой от 1 до 3 баллов по Weiner (2006) и имел место ишемические изменения на ЭКГ в 2-х и более отведениях. Показатели теста с физической нагрузкой представлены в табл. 2.1.3. При анализе полученных данных не было выявлено значимых

различий между группой триметазида и группой КМГ в отношении длительности и мощности нагрузки.

Таблица 2.1.3

Исходные показатели теста с физической нагрузкой на велоэргометре (ВЭМ) у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Показатели	Группы обследованных пациентов (n=90)		
	Контроль (n=30)	ТМЗ (n=30)	КМГ (n=30)
Продолжительность нагрузочного теста, с	639,0 $\pm$ 22,5	603,3 $\pm$ 24,1	607,3 $\pm$ 22,1
ПМ, Вт	88,7 $\pm$ 3,1	83,8 $\pm$ 3,2	78,1 $\pm$ 3,0
Глубина ишемической депрессии сегмента ST мм	1,67 $\pm$ 0,04	1,64 $\pm$ 0,07	1,72 $\pm$ 0,06
Интенсивность болевого синдрома, в баллах	1,96 $\pm$ 0,08	2,3 $\pm$ 0,1	2,1 $\pm$ 0,1
ОВР, Кгм	3772 $\pm$ 237	3416 $\pm$ 247	3449 $\pm$ 224

Продолжительность теста с физической нагрузкой на велоэргометре в совокупной выборке составила в среднем от 8 до 10 мин. Большинство пациентов выполнили 3 полные ступени нагрузки и достигли пороговой мощности 75 Вт. У пациентов группы контроля отмечались количественно более высокие исходные показатели толерантности к физической нагрузке. При сопоставлении групп, выявлены достоверные различия в отношении исходной достигнутой пороговой мощности между группой контроля и группами триметазида и КМГ.

При изучении исходных параметров упруго-вязких характеристик артерий в общей выборке регистрировались повышенные скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного (СПВм) и эластического типов (СПВэ) (8,4 $\pm$ 0,2 м/с и 1,25 $\pm$ 0,41 м/с, соответственно) (рис. 2.1.3).

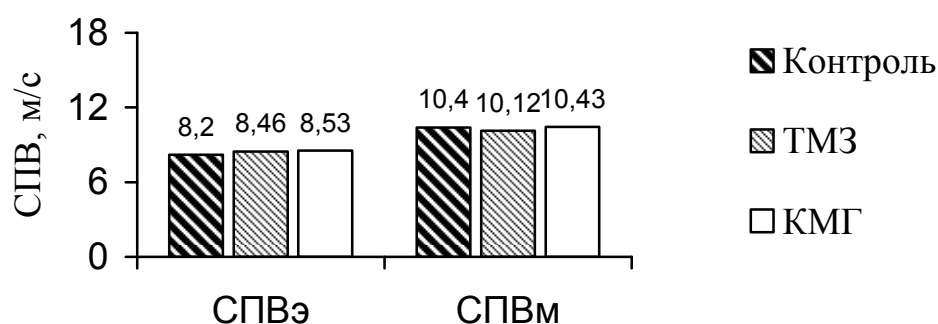


Рис 2.1.3 - Показатели упруго-вязких характеристик артерий у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Средние значения показателей СПВм и СПВэ между группами статистически не различались.

Не было выявлено значимых различий между группами и по исходному состоянию сосудодвигательной функции эндотелия (рис. 2.1.4).

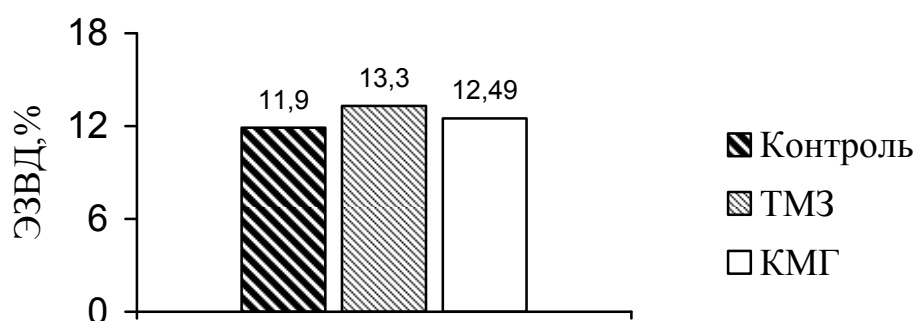


Рис 2.1.4 - Величина ЭЗВД больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Анализ изменения реакции плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией показал, что в среднем у 30 % больных в совокупной выборке отмечалось увеличение прироста диаметра плечевой артерии менее чем на 10 %, т.е. отмечалось сниженная эндотелиальная функция. У 60 % больных регистрировался прирост диаметра плечевой

артерии от 10 % до 20 % , и, только у 10 % пациентов отмечалось увеличение ЭЗВД более чем на 20 %, т.е. отмечалась нормальная эндотелиальная функция.

Средняя концентрация свободных метаболитов NO во всех трех группах пациентов была выше 10 Ммоль\л и находилась на уровне нормальных значений. Анализ индивидуальных различий показал, что в совокупной выборке снижение уровня активных метаболитов оксида азота зарегистрировано у 31 % пациентов - в 36 % случаев группе триметазидина и у 23 % больных контрольной группы и группы КМГ.

2.2 Методы исследования

Регистрация жалоб больных, объективное исследование, измерение офисного АД и ЧСС проводилось до начала исследования и через 3 месяца терапии. Учет количества приступов стенокардии и принятого нитроглицерина за неделю рассчитывали на основании дневников пациентов, которые они вели на протяжении всего периода лечения.

Офисное измерение АД

Измерение АД проводились в утренние часы с 7:00 до 11:00. АД измеряли методом Короткова в положении сидя после 5 минутного отдыха на одной и той же руке. За уровень офисного АД принимались среднее значения САД и ДАД после трех измерений с интервалом не менее 1 минуты. Все измерения проводили на одной и той же руке. Целевым уровнем для офисного АД считали достижение САД < 140 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст. [111].

Тест с физической нагрузкой на велоэргометре (физический стресс)

Велоэргометрию (ВЭМ) с записью ЭКГ проводили на аппаратно-программном комплексе Megacart с велоэргометром ЕМ 940 (“Siemens”, Германия) в режиме 3-х минутной ступенчато возрастающей непрерывной нагрузки начальной мощностью 25 Вт согласно рекомендациям Украинского и Европейского кардиологического общества [23,233-235]. Достижение субмаксимальной ЧСС, появление болевого ангинозного приступа и/или депрессии сегмента ST более 4 мм, наряду с другими регламентированными критериями были использованы для прекращения ВЭМ [23,233-235].

Частоту сердечных сокращений (ЧСС) и АД регистрировали на этапах нагрузки и на каждой минуте восстановительного периода. Оценивали: общую продолжительность нагрузочного теста в секундах (с), время до появления ангинозного приступа в с, время до появления ишемической депрессии сегмента ST 1 мм и более в одном или более отведениях ЭКГ в с., глубину ишемической депрессии сегмента ST в мм., время восстановления исходной ЭКГ. Интенсивность ангинозного приступа оценивали в баллах по D. Weiner [236].

Показатели функционального состояния сердечно сосудистой системы во время физического стресса рассчитывали согласно рекомендациям для проведения ВЭМ [232-234].

Объем выполненной работы (ОВР) в Кгм, как сумму мощности нагрузки на каждом этапе ВЭМ, кгм\мин., помноженную на длительность каждого этапа нагрузки, мин, согласно формуле:

$$ОВР = t \sum (N_1 + N_2 + \dots + N_4), \text{ где}$$

N - мощность нагрузки, кгм;

t - длительность каждого этапа, мин.

Достигнутую пороговую мощность (ПМ) в Ваттах (Вт), по формуле:

$$ПМ = N_1 + t \times (N_2 - N_1) / 180, \text{ где}$$

N₁ - мощность последней, полностью выполненной нагрузки, Вт;

N_2 - величина последней неполной нагрузки, Вт;

t - длительность последней, незавершенной нагрузки, с.

Двойное произведение (ДП) или индексов Робинсона, в усл. ед., как произведение АД на ЧСС на пороговой нагрузке.

Хронотропный резерв (ХР), мин⁻¹, как разность ЧСС на пороговой нагрузке и ЧСС исходной .:

Для расчета максимального потребления кислорода (MPO_2) в метаболических единицах (МЕ) использовали формулу из программного обеспечения стресс-тест-систем фирмы "Siemens":

$$(90 + (3,44 \times W))/P, \text{ где}$$

W -мощность последней ступени в ваттах;

P - вес в кг.

Для оценки эффективности проводимой терапии, применяли разработанные коэффициенты прироста показателей ХР (КП ЧСС), ДП (КП ДП) и MPO_2 (КП MPO_2). КП рассчитывали на единицу выполненной работы, что дало возможность сравнить полученные результаты при выполнении нагрузок различной мощности в динамике и оценить эффективность лечения [44,45].

Расчет проводили согласно формуле:

коэффициент прироста показателя на единицу выполненной работы = (Величина показателя /ОВР $\times 100$), условных единиц (усл.ед.) [44].

Для оценки выраженности гипертензивной реакции использовали коэффициент прироста САД (КП САД) и ДАД (КП ДАД) на единицу выполненной работы, выраженный в ус. ед. Расчет производили отдельно для САД и ДАД, согласно формуле:

$$[(\text{АД на пороговой нагрузке} - \text{АД исходное}) / \text{ОВР}] \times 100, \text{ ус ед [45].}$$

Суточное мониторирование ЭКГ и АД

Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) и АД проводили синхронно на аппарате «Кардиотехника-2000 » (Санкт-Петербург) с автоматическим анализом полученных данных. Во время исследования

пациенты вели дневник, в котором указывали временные периоды сна и бодрствования, время начала и окончания приступов стенокардии в покое и при физической нагрузке. Показатели СМЭКГ и СМАД сопоставляли с данными, полученными при анализе дневников пациента.

Во время СМЭКГ анализировались: нарушения ритма и проводимости, эпизоды ишемии миокарда и показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР). За эпизод ишемии принимали отрезок времени, в течение которого величина депрессии сегмента ST на расстоянии 0.08 с от точки J составляла 1 мм при продолжительности эпизода не менее 1 мин и самом коротком интервале между двумя эпизодами - не менее 1 мин.

Определяли:

- среднесуточные значения максимальной, минимальной и средней ЧСС, мин⁻¹;
- количество болевых и безболевых ишемических эпизодов за сутки;
- суммарную длительность безболевых и болевых эпизодов за сутки, в минутах;
- амплитуду смещения сегмента ST в отведениях V4, Y, V6 ЭКГ, мм;
- суммарную величину интеграла смещения эпизодов депрессии сегмента ST в отведениях, мкВ/мин [235, 236].

Показатели ВСР рассчитывались автоматически, во время СМЭКГ. Использовались методы спектрального и временного анализа сердечного ритма [237,238].

Для спектральные показателей ВСР оценивали: общую мощность спектра (TP, мс²)- колебания в диапазоне частот 0,003-0,4 Гц, отражающую суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм; мощность высокочастотных колебания (HF, мс²) - в диапазоне частот 0,15-0,40 Гц; мощность низкочастотных колебания (LF, мс²) - в диапазоне частот 0,04-0.15 Гц; мощность очень низкочастотных колебания (VLF, мс²) - в диапазоне частот 0,03-0.04 Гц.

Для оценки симпатических и парасимпатических влияний на сердечный ритм рассчитывали нормализованные значения показателей для LF (нLF), % и HF (нHF), % и величину симпато-вагального индекса (LF/HF) [237].

Для временных показателей ВСР определялись:

среднее значение стандартных отклонений всех с R-R интервалов для всех 5-и минутных сегментов всей записи (SDNN), мс;

корень квадратный из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними R-R интервалами (RMSSD), мс;

процент пар соседних R-R интервалов, отличающихся более, чем на 50 мс (pNN50), %.

Для оценки циркадной активности определяли среднесуточные (показатели BCP_{24}), среднедневные (показатели BCP_d) и средненочные (показатели BCP_n) значения всех показателей ВСР и величины циркадных индексов временных и спектральных показателей [237.238].

Для интерпретации полученных данных, использовали нормативные значения показателей ВСР для разных возрастных групп, разработанные в Отделе физиологии и патологии внутренних органов Института геронтологии НАМН Украины [238].

Автоматическое измерение АД во время суточного мониторинга проводилось осциллометрическим методом с добавлением регистрации тонов методом Короткова. Взрослая манжета соответствующего размера накладывалась на среднюю треть плеча. Монитор активировался по стандартному протоколу с интервалами 15 минут в дневное время (06:00-22:00) и 30 минут в ночные часы. Анализ полученных результатов проводился с использованием программного обеспечения данного аппарата.

Для САД и ДАД определяли:

- среднесуточные (AD_{24}), среднедневные (ДАД) и средненочные значения (AD_n);

- пульсовое АД ($ПАД_{24}$, $ПАД_d$ и $ПАД_n$, соответственно), мм рт. ст.;

- вариабельность АД (ВАД₂₄, ВДАД, ВАД_н, соответственно) для САД, ДАД и ПАД в мм рт. ст.;

- среднесуточные, среднедневные и средненочные индексы нагрузки давлением: индекс времени (ИВ), % и индекс площади (ИП), мм*ч.

За нормальные средние величины, согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ принимали уровень САД и ДАД за сутки - < 125/80 мм рт. ст, за день - <135/80 мм рт. ст., за ночь - <120/75 мм рт. ст. [231].

ИВ определяли как процент времени, в течение которого уровень АД превышает пограничные, значения, определенные для данного времени суток. ИВ в пределах 15-30 % рассматривали как норму, более 30 %, как повышение показателя.

ВАД рассчитывали как среднеквадратическое отклонение от средних значений САД и ДАД. За верхнюю границу нормы в дневные часы принимали значения для САД/ДАД - 15/15 мм рт. ст., в ночные часы - 14/12 мм рт. ст.

Наряду с циркадной динамикой АД и индексами нагрузки давлением, оценивали степень ночного снижения САД и ДАД и суточный индекс (СИ). Расчет показателя проводили, согласно формуле:

$$\text{СИ АД} = (\text{ДАДд} - \text{ДАДн}) \times 100 / \text{ДАДд}, \%$$

В зависимости от степени ночного снижения САД и ДАД - выделяли следующие типы суточного циркадного ритма АД:

Нормальная степень ночного снижения АД (Dipper тип) - СИ от 10 до 20 %; недостаточная степень ночного снижения АД (Non-dipper тип) - СИ от 0 до 10 %; избыточное ночное снижение АД (Over-dipper тип) - СИ более 20 %; устойчивое повышение ночного АД или ночная гипертензия (Night peaker тип) -. СИ < 0 % .

Скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД рассчитывали как отношение абсолютного прироста АД в промежуток между 4:00-10:00 утра к времени, в течение которого этот прирост произошел. Нормальным

показателем СУП для САД считали ее значение менее 10 мм рт. ст., для ДАД - менее 6 мм рт. ст. [52,111,232,239].

Упруго-вязкие свойства артерий

Для оценки упруго-вязких свойств артерий (УВСА) определяли скорость распространения пульсовой волны (СПВ) сфигмографическим методом по сосудам эластического и мышечного типа, с использованием приставки для записи сфигмограммы на аппаратно-программном комплексе Megacart ("Siemens", Германия, программная версия 4.8) по классической методике [240,241]. Пульсовые датчики устанавливались в зоне отчетливой пульсации сонной артерии и в середине пупартовой связки. Сантиметровой лентой измеряли расстояние L1 - от датчика на сонной артерии до яремной вырезки грудины, L2 – от яремной вырезки до пупка и L3 от пупка до места установки датчика на бедренной артерии. Длину аорты (Lэ) в метрах (м) рассчитывали по формуле:

$$(L1+L2+L3)/100, \text{ м}$$

Величину показателя СПВ по артериям эластического типов(Сэ) определяли согласно формуле:

$$\text{СПВэ} = Lэ/\Delta tэ, \text{ м/с где}$$

Lэ - длина аорты, м;

$\Delta tэ$ - время распространения пульсовой волны (промежуток времени между началом анакроты сонной и бедренной артерии), с.

СПВ по сосудам мышечного типа измеряли в артериях верхних конечностей, путем синхронной регистрации сфигмограммы сонной и лучевой артерии (a. radialis). Для определения длины a. radialis (Lм) сантиметровой лентой измеряли расстояние L1 - от датчика на сонной артерии до яремной вырезки и расстояние L4 - от яремной вырезки до датчика на лучевой артерии при вытянутой под прямым углом к туловищу руке. Длину сосуда рассчитывали по формуле:

$$L_m = (L4 - L1)/100, \text{ м.}$$

Величину СПВ по артериям мышечного типа (C_m), м/с рассчитывали согласно формуле:

$$СПВ_m = L_m / \Delta t_m, \text{ м/с где}$$

L_m – длина лучевой артерии, м;

Δt_m - время запаздывания пульсовой волны – от начала анакроты сфигмограммы сонной артерии до начала анакроты сфигмограммы лучевой артерии, с.

В физиологических условиях, СПВ сильно зависит от возраста, она тем выше, чем больше возраст. Для анализа полученных значений СПВэ и СПВм в исследуемой выборке использовали расчетные показатели СПВ, предложенные В. Л. Карпманом [241].

Должная СПВэ = $0,1 \times [(V^2 + 4 \times V + 380)]$, см/с; где V – возраст пациентов.

Доверительные интервалы СПВэ для исследуемой выборки в возрасте 60-75 лет составили 434 - 600 см/с (4,3-6,0 м/с). Отклонение от расчетной величины ± 80 см/с считается нормальным.

Должная СПВм = $8V + 425$, см/с; где V – возраст пациента в годах.

Границы 95 % доверительных интервалов находятся в пределах 913 - 1009 см/с (9,1 -1,0 м/с). Отклонение от расчетной величины ± 100 см/с отражает нормальные колебания СПВ по сосудам верхних конечностей.

Вычисляли, также соотношение $C_m/C_э$, отражающего скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного и эластического типа. СПВ прямо пропорционально количеству мышечных волокон. Поэтому, пульсовая волна быстрее распространяется по сосудам мышечного типа и медленнее по сосудам эластического. У здоровых людей этот показатель всегда больше 1 (от 1,1 до 1,3). При увеличении тонуса мышечной стенки отмечается увеличение данного показателя до 1,8. При снижении тонуса показатель снижается до 0,5.

Для количественного анализа упругости артериальных сосудов, рассчитывали модуль упругости (E), дин/см² для сосудов эластического (Eэ) и мышечного типа (Em) по Н. Н. Савицкому [241].

Расчет показателей проводился согласно формулам:

$$E_z = \text{СПВ}_m / 74, \text{ дин/см}^2;$$

$$E_m = \text{СПВ}_m / 112, \text{ дин/см}^2.$$

Функциональное состояние эндотелия

Сосудодвигательную функцию эндотелия (ФЭ) определяли на основании измерения реакции плечевой артерии (ПА) на реактивную гиперемии ультразвуковым методом с помощью импульсно-волновой доплерографии по методике D.S. Celermajer (1989) на аппарате Siemens (Германия) [242].

Измерение осуществлялось в режиме двумерного ультразвукового сканирования, с использованием линейного датчика 7,5 Гц. Плечевую артерию лоцировали на 23-10 см выше локтевого сгиба. Сфигмоманометр накладывали на плечевую артерию ниже места локализации и накачивали его до 300 мм.рт.ст в течение 5 минут. Измерялись диаметр плечевой артерии (ДПА) и объемная скорость кровотока (V): исходно в покое, на пике реактивной гиперемии на 30, 60 и 90 секундах после снижения АД в артерии, на третьей минуте после прекращения окклюзии плечевой артерии (ДПА 2). Изменения диаметра сосуда оценивали в процентном отношении к исходной величине. ЭЗВД вычислялась по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = [(\text{ДПА пик.} - \text{ДПА исх.}) / \text{ДПА исх.}] \times 100 \%, \text{ где}$$

Д пик — диаметр ПА через 60-90 с после декомпрессии манжеты;

Д исх. — исходный диаметр ПА.

Признаком нормальной функции считали расширение ПА более 20 %, сохраненной сниженной ФЭ более 10 % и менее 20 %, эндотелиальной дисфункции (ЭД) - расширение ПА менее 10 % или появление парадоксальной вазоконстрикции [243].

Уровень стабильных метаболитов оксида азота (нитрит-анионов NO_2 и нитрат-анионов NO_3) в крови. определяли спектрофотометрическим методом. Уровень NO_2 с помощью реактива Гриса (ООО «Химлаборреактив», г. Киев) по методу Грина [244] NO_3 после восстановления до нитратов — с

помощью цинковой пыли [245,246]. Признаком эндотелиальной дисфункции считали снижения суммарного уровня NO_3 и NO_2 более 10 мкМоль/л. [245, 246].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для определения вида распределения данных использовали критерии Шапиро-Уилка. Достоверность отличий попарно связанных выборок оценивали параметрическими и непараметрическими методами с использованием критерия Стьюдента или критерия знаковых рангов Уилкоксона. Для сравнения групп использовали критерий Стьюдента для независимых выборок, критерий Манна-Уитни и методы дисперсионного анализа (ANOVA). Для установления связи между показателями использовали множественный регрессионный пошаговый анализ. Категориальные показатели сравнивали с помощью метода Пирсона. Определяли разность долей положительных результатов и оценивали для них 95% доверительный интервал. Корреляционный анализ проводили с помощью методов Пирсона или Спирмена. Уровень значимости считали равным 0,05.

РАЗДЕЛ 3

ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА В СОСТАВЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ГБ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

3.1 Антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Присоединение триметазидина к стабильной гемодинамической терапии приводит к отчетливому улучшению клинических проявлений ИБС. Проведенный статистический анализ показал наличие достоверных межгрупповых различий в отношении уменьшения как числа приступов стенокардии в неделю, так и количества потребляемого нитроглицерина при сравнении с пациентами контрольной группы (рис. 3.1.1 и 3.1.2).

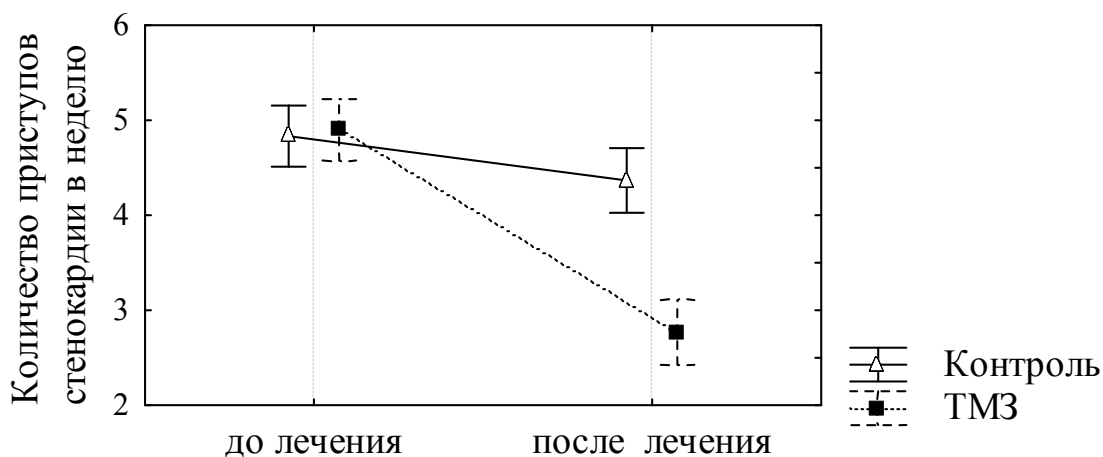


Рис.3.1.1 - Динамика количества приступов стенокардии у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте; межгрупповой эффект: $F=39,661$, $P<0,001$.

Примечание. Здесь и далее вертикальные линии равны 95 % доверительных интервалов

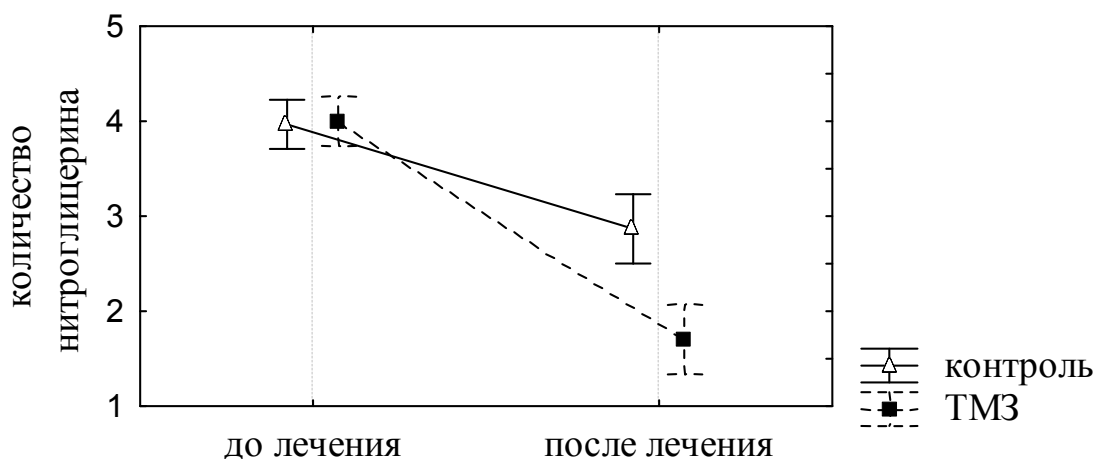


Рис. 3.1.2 - Динамика количества потребляемого нитроглицерина в контрольной группе и на фоне дополнительного приема триметазида; межгрупповой эффект: $F=21,234$, $P=0,00002$

У пациентов группы сравнения, несмотря на наличие достоверных внутригрупповых различий, изменения этих показателей в количественном отношении были значительно менее выраженными. Так, в контрольной группе количество ангинозных приступов и потребляемого нитроглицерина в неделю уменьшилось в среднем на $9,0 \pm 2,4$ % ($P < 0,01$), и $27,0 \pm 2,4$ % ($P < 0,01$). Снижение дозы нитроглицерина в 2-3 раза удалось достичь только у 10 % пациентов, у большинства больных (82 %) количество нитроглицерина снизилось в 1,5 раза и менее, у 8 % количество таблеток потребляемого нитроглицерина не изменилось.

В сравнении с контролем в группе триметазида отмечается уменьшение практически в 2 раза, как количества ангинозных приступов в неделю (на $44,2 \pm 3,9$ %, $P < 0,01$), так и потребности в принимаемом нитроглицерине в неделю (на $54,5 \pm 5,5$ %, $P < 0,01$). У 70 % пациентов доза нитроглицерина была уменьшена в 2-3 раза, 10 % больных полностью отказались от приема нитроглицерина.

Наряду с этим, на фоне улучшения клинического течения ИБС, наблюдалось улучшение общего самочувствия пациентов, уменьшение общей слабости, повышение работоспособности. Отмеченная благоприятная

динамика клинических симптомов сопровождалась положительными изменениями параметров стандартной ЭКГ в покое, прежде всего улучшением процессов реполяризации и уменьшением признаков гипоксии миокарда.

Отчетливое возрастание антиангинальной и антиишемической эффективности под влиянием терапии триметазидином подтверждается и результатами, полученными во время проведения тестов с физической нагрузкой на велоэргометре. Полученные данные свидетельствуют о достоверном увеличении толерантности к физической нагрузке, по сравнению с группой контроля. Если у пациентов контрольной группы отмечается рост пороговой мощности нагрузки в среднем на 3,6 % ($3,0 \pm 0,8$, Вт, $P < 0,01$) и увеличение объема выполненной работы на 6,2 % ($P = 0,0006$), то в группе триметазидина на 14,9% (на 85 ± 11 с, $P < 0,01$) увеличилась продолжительность нагрузочного теста, на 15,6 % (на $12,5 \pm 1,5$ Вт ($P < 0,01$)) возросла мощность пороговой нагрузки, в еще большей степени на 28,5 % ($P < 0,01$) увеличился объем выполненной работы (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1

Динамика показателей теста с физической нагрузкой под влиянием
терапии триметазидином ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	2	3	4	5
Продолжительность нагрузочного теста, с	$639,0 \pm 22,5$	$660,8 \pm 22,9^*$	$603,3 \pm 24,1$	$687,8 \pm 24,1^{**\#}$
Время до появления ишемической депрессии сегмента ST, с	$475,6 \pm 26,0$	$481,0 \pm 27,0^*$	$467,6 \pm 23,0$	$542,6 \pm 25,0^{**\#}$
Время до ангинозного приступа, с	$617,8 \pm 21,7$	$634,0 \pm 1,6^*$	$573,3 \pm 3,1$	$662,2 \pm 24,0^{**\#}$
ПМ, Вт	$88,7 \pm 3,1$	$91,9 \pm 3,2^*$	$83,8 \pm 3,2$	$96,1 \pm 3,3^{**\#}$

Продолжение табл. 3.1.1

1	2	3	4	5
Глубина ишемической депрессии сегмента ST, мм	$1,67 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,04^{**}$	$1,64 \pm 0,07$	$1,43 \pm 0,05^{**}$
Интенсивность болевого синдрома, баллах	$1,96 \pm 0,08$	$1,66 \pm 0,09^*$	$2,3 \pm 0,1$	$1,66 \pm 0,10^{**\#}$
Время восстановления ЭКГ, с	$299,0 \pm 15,6$	$298,3 \pm 15,7$	$246,3 \pm 24,0$	$193,3 \pm 19,8^{**\#}$
ОВР, Кгм	3772 ± 237	$3985 \pm 24^*$	3416 ± 247	$4286 \pm 267^{**\#}$

Примечания, здесь и далее в таблицах:

- 1) *- $P < 0,05$, ** - $P < 0,001$ - достоверности при сравнении показателей до и после лечения в группах;
- 2) # - $P < 0,05$ достоверность сдвига до и после лечения между группой триметазида и группой контроля.

После лечения в группе триметазида только у 10 % пациентов не было отмечено увеличения мощности пороговой нагрузки, тогда как в группе контроля этот показатель не изменились у 26,6 % больных. На рис. 3.1.3 показано изменение достигнутой пороговой мощности в обеих группах.

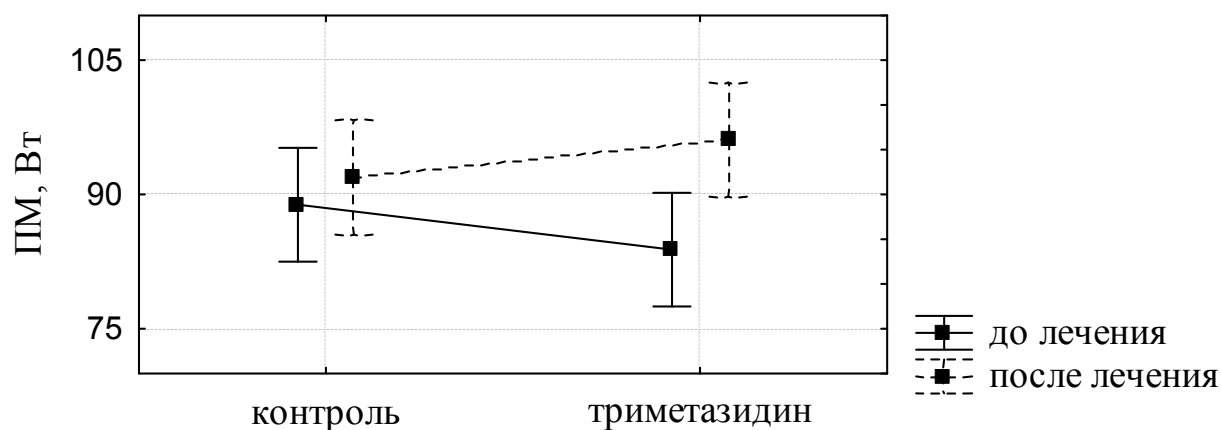


Рис.3.1.3 - Динамика пороговой мощности под влиянием терапии триметазином. Межгрупповой эффект: $F = 30,127$, $P < 0,01$

Отмечены статистически значимые различия в отношении прироста показателя ПМ до и после лечения.

Наряду с ростом длительности и мощности физической нагрузки, в обеих группах отмечена достаточно четкая достоверная тенденция к уменьшению глубины и длительности ишемической депрессии сегмента ST, интенсивности болевого ангинозного приступа на пике нагрузки и в раннем восстановительном периоде.

Увеличение времени начала ишемических изменений в группе триметазида, сопровождалось достоверным значительным повышением антиангинального эффекта, характеризующегося снижением длительности и интенсивности болевых приступов во время физического стресса. Так, на 16,4 % (на 72 ± 12 с, $P < 0,01$) увеличилось время до появления депрессии сегмента ST, на 17,5 %, (на 69 ± 13 с, $P < 0,01$) время до развития ангинозного приступа, на 23,8 %, ($P < 0,01$) уменьшилась интенсивность болевого ангинозного приступа на пике нагрузки. и на 12,5 % ($P < 0,01$) глубина ишемической депрессии на ЭКГ.

Изменения данных показателей в контрольной группе были значительно, менее выражены. На 1,2 % (на $6,3 \pm 2,8$ с, $P = 0,03$) возросло время до появления депрессии сегмента ST, на 6,8 % (на $16,2 \pm 3,2$ с, $P = 0,04$) увеличился период до появления ангинозной боли, на 12,2_% ($P = 0,004$) уменьшилась интенсивность болевого синдрома на пике нагрузки. Глубина ишемических изменений на ЭКГ сократилась на 10,2_% ($P = 0,005$), что было сопоставимо с результатами, полученными в группе триметазида.

Сравнительный анализ с оценкой межгрупповых контрастов продемонстрировал наличие статистически значимых различий в отношении этих параметров между группой контроля и группой триметазида. Полученные результаты свидетельствуют о высокодостоверных различиях между группами в отношении таких параметров как интенсивность болевого синдрома, время до появления ишемических изменений на ЭКГ, время до начала болевого синдрома.

Отмечено отсутствие достоверных отличий между группой контроля и группой триметазида в отношении динамики глубины ишемических изменений на ЭКГ. Результаты анализа представлены в табл. 3.1.2.

Таблица 3.1.2

Оценка межгрупповых контрастов зависимых переменных, полученных во время теста с физической нагрузкой на велоэргометре
(группа контроля – группа триметазида)

Контраст	Оценка контраста	Стенд. ошибка	F	P	-95,00 %	+95,00 %
Время до появления ишемических изменений, с	72,66	12,68	5,7	<0,00001	47,3	98,1
Время до появления ангинозного приступа, с	69,33	13,15	5,3	0,000002	42,9	95,7
Глубина ишемической депрессии, мм	0,03	0,08	0,32	0,74	0,19	0,11
Интенсивность боли, балл	0,90	0,15	6,01	<0,00001	1,2	0,6

Уменьшение ишемических проявлений в группе триметазида сопровождалось и достоверным улучшением показателей восстановительного периода. Так, если в условиях антигипертензивной и антиангинальной терапии у 73 % пациентов в раннем восстановительном периоде болевой синдром был купирован приемом нитроглицерина, то после присоединения триметазида, нитроглицерин применялся только у 36 % пациентов. В целом, в группе триметазида, время восстановления исходной ЭКГ после нагрузки сократилось практически на одну минуту на ($53 \pm 10,5$ с, $P=000002$), тогда как в группе контроля подобная динамика не наблюдалась.

Повышение антиангинальной и антиишемической активности под влиянием терапии триметазидином, сопровождалось и улучшением показателей, характеризующих экономизацию работы сердечно - сосудистой системы в условиях физического стресса (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.3

Динамика индексов экономизации работы сердечно-сосудистой системы во время физического стресса у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с ГБ на фоне терапии с включением триметазида ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)	
	Величина показателя (M±m)			
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЧСС исх., мин ⁻¹	70,7 ±1,8	69,7±1,6	67,3±2,3	63,6±1,4*
ЧСС порог., мин ⁻¹	128,4 ±2,5	126,3±2,2	109,5 ±3,5	109,1±2,4
ХР, мин ⁻¹	57,7±2,9	56,6±2,6	41,9±2,7	45,6±1,8*#
КП ЧСС, усл. ед.	1,67±0,10	1,55±0,10*	1,36±0,10	1,15±0,10*#
КП ДП, усл. ед.	6,9±0,4	6,3±0,4*	6,5±0,5	4,8±0,3*#
МПО ₂ , МЕ	5,0±0,2	5,1±0,2*	4,6±0,2	5,1±0,1*#
КП МПО ₂ , усл. ед.	0,14±0,01	0,14±0,01*	0,15±0,01	0,13±0,01*#

В группе триметазида пропорционально с увеличением мощности и длительности нагрузки, отмечался рост ХР ($P=0,023$) и МПО₂ ($P<0,01$), статистически значимый при сравнении с контрольной группой.

Известно также, что стандартная оценка показателей ДП, МПО₂ и ХР характеризующих функциональное состояние сердечно - сосудистой системы во время нагрузки не корректна у пациентов, получающих гемодинамические препараты. Это связано с медикаментозным

ограничением прироста ЧСС и АД во время физического стресса, что затрудняет интерпретацию полученных результатов в динамике

Для оценки функционального состояния сердечно - сосудистой системы были разработаны коэффициенты прироста ЧСС (КП ЧСС), ДП (КП ДП) и МПО₂ (КП МПО₂), выраженные в единицах выполненной работы. Это дало возможность сравнить полученные результаты при выполнении нагрузки различной мощности в динамике [43,44]. Чем меньше коэффициент прироста на единицу работы, тем больше функциональные возможности и тем выше эффективность лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном повышении экономизации работы сердечно-сосудистой системы в группе триметазидина при сопоставлении с группой сравнения ($KY=0,64$, $F=10,4$, $P_{1-2}=0,00002$). Наряду с уменьшением КП ЧСС (на $0,20 \pm 0,08$ усл. ед., $P=001$), и КП ДП (на $1,6 \pm 0,3$ усл. ед., $P=000005$) после лечения наблюдается более значительное, в сравнении с группой контроля, пропорциональное уменьшение КП МПО₂. (рис. 3.1.4).

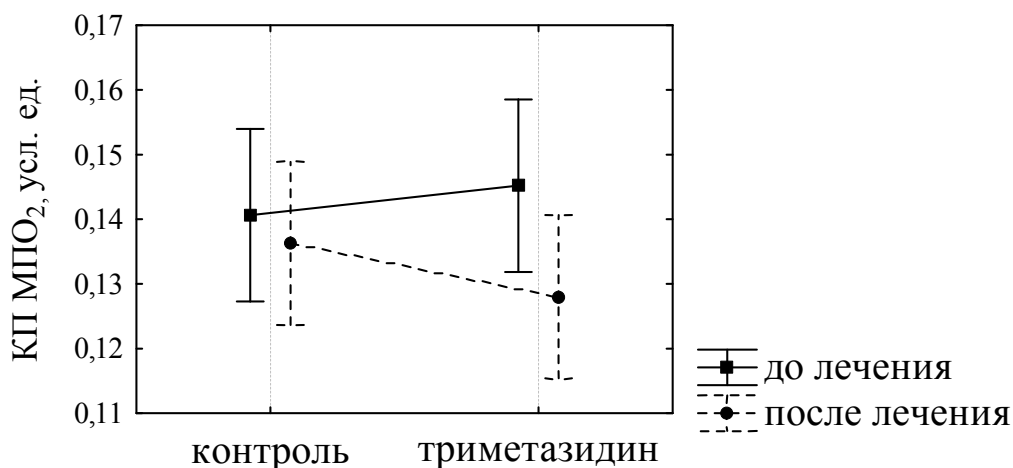


Рис. 3.1.4 - Сравнительная динамика коэффициента прироста максимального потребления кислорода, рассчитанного на единицу выполненной работы у пациентов в группе сравнения и в группе триметазидина; межгрупповой эффект: $F=14,454$, $P=0,00035$

Если в среднем, в группе триметазида показатель КП МПО₂ снизился на $11,4 \pm 1,9$ % ($P < 0,01$), то в группе контроля, изменение данного параметра было в количественном отношении в 3 раза меньшим (на $3,5 \pm 1,2$ %, $P = 0,006$). Результаты проведенного статистического регрессионного анализа с использованием многомерных критериев значимости (для оценки межгруппового эффекта использовались показатели, представленные в табл. 3.1.1. и 3.1.2), свидетельствуют о полученных существенных различиях между группами контроля и группой триметазида во время физической нагрузки ($KY = 0,35$, $F = 13,2$, $P_{1-2} < 0,01$).

Результаты нагрузочных тестов не только подтверждают положение о высокой антиангинальной и антиишемической эффективности триметазида, но и свидетельствуют о значительной экономизации работы сердечно-сосудистой системы в условиях физического стресса.

Повышение эффективности лечения больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте, при включении триметазида в состав комплексной терапии, подтверждается и результатами суточного мониторирования ЭКГ (табл. 3.1.4)

Таблица 3.1.4

Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ
под влиянием триметазида ($M \pm m$)

	контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	2	3	4	5
ЧСС максимальная, мин ⁻¹	$110,4 \pm 3,1$	$108,5 \pm 2,7$	$106,5 \pm 3,2$	$104,8 \pm 3,0$
ЧСС минимальная, мин ⁻¹	$53,5 \pm 1,8$	$55,2 \pm 1,7$	$53,8 \pm 1,4$	$53,6 \pm 1,9$
ЧСС среднее, мин ⁻¹	$68, \pm 1,8$	$67,3 \pm 1,6$	$67,6 \pm 1,6$	$65,5 \pm 1,6$
Количество эпизодов ишемии, за сутки	$3,3 \pm 0,8$	$2,7 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,4^{**\#}$
Длительность эпизодов ишемии, мин	$23,6 \pm 5,9$	$20,4 \pm 5,3$	$39,1 \pm 6,8$	$21,6 \pm 5,2^{**\#}$

Продолжение табл. 3.1.4

1	2	3	4	5
Амплитуда смещения сегмента ST, мм				
Отведение V4	0,95±0,10	0,89±0,09	1,22±0,12	0,87±0,10*#
Отведение Y	0,92±0,12	0,80±0,09	1,13±0,11	0,86±0,08*#
Отведение V6	0,96±0,14	0,86±0,1	1,41±0,12	1,01±0,10*#
Суммарный интеграл смещения сегмента ST в отведениях, мкВ/мин	2858±687	2601±657	4220±470	1906±419**#
ЖЭ, сутки	27,1±14,7	25,0±13,9	102,4±36,2	20,5±7,8*#
НЖЭ, сутки	98,8±32,9	94,4±28,3	163,8±80,1	32,3±11,4*#
ПФП, сутки	0,4±0,1	0,3±0,1*	0,47±0,17	0,13±0,06*#

Примечание: ЖЭ - желудочковые экстрасистолы, НЖЭ- наджелудочковые экстрасистолы, ПФП – пароксизмы фибрилляции предсердий.

На фоне лечения триметазидином у пациентов с АГ на 42,7±6,5 % (P=0,00001) существенно сократилось количество болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда и значительно (на 22,0±6,2 мин, P=0,02) уменьшилась длительность эпизодов ишемии. Наряду с этим, достоверно снизилась амплитуда смещения сегмента ST в регистрируемых отведениях: на 0,35±0,13 мм (P=0,009) в отведении V4, на 0,27±0,1 мм (P=0,02) в ортогональном отведении Y и на 0,39±0,12 мм (P=0,004) в отведении V6.

Снижение величины суммарного интегралов смещения (на 2313±391 мкВ/мин., P<0,01), свидетельствует об улучшении процессов реполяризации в миокарде на фоне лечения триметазидином.

Наряду с этим, вышеперечисленная динамика не была связана с ограничением ЧСС. При анализе полученных данных в группе триметазидина, как и в группе контроля не было выявлено достоверного изменения минимальной и максимальной ЧСС, что согласуется с данными других исследований об отсутствии прямого влияния препарата на гемодинамические показатели [152,156].

В данной работе мы не ставили целью оценить эффективность препаратов при различных нарушениях ритма, однако, следует отметить,

что после лечения в группе триметазидина было отмечено достоверное уменьшение количества регистрируемых желудочковых экстрасистол (ЖЭ), наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) и пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП).

Значимая антиишемическая активность метаболической терапии триметазидином у больных ИБС - хорошо известный факт, имеющий достаточную доказательную базу [6,7,174-176,193-194]. Использование триметазидина в составе комплексной гемодинамической терапии позволило значительно повысить эффективность лечения у пациентов с ИБС и сахарным диабетом. Проведенные в последние годы исследования показывают влияние триметазидина не только на энергетический обмен в миокарде, но и на системные механизмы формирования сердечно - сосудистой патологии, что расширяет спектр его клинического использования и предполагает возможного применения для повышения эффективности лечения пациентов с различной сердечно - сосудистой патологией [7,8,174].

Выводы.

Применение триметазидина в составе стандартной терапии у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте сопровождается повышением антиангинального и антиишемического эффектов как при повседневных, так и в условиях физического стресса: отмечается снижение ангинозных приступов и количества используемого нитроглицерина, значительно возрастает толерантность к физической нагрузке, уменьшаются проявления ишемии миокарда,

Применение триметазидина сопровождается возрастанием адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы во время физического стресса: отмечается снижение прироста функциональных показателей: ЧСС, ДП и МПО₂, на единицу выполненной работы

3.2 Влияние терапии с включением триметазидина на циркадные ритмы артериального давления и степень прессорных реакций во время физического стресса у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Регулярный контролируемый прием гипотензивной терапии сопровождался сходными изменениями АД в обеих группах. После лечения у всех пациентов не только сохранялся достигнутый целевой уровень офисного САД и ДАД, но и наблюдалась динамика к дальнейшему его снижению (табл. 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Изменение показателей офисного АД у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте под влиянием терапии с включением триметазидина

Показатели	Контроль(n=30)		ТМЗ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД, мм рт. ст.	132±1,2	130,3±1,3*	134,5±1,0	131,2±1,2**#
ДАД, мм рт. ст.	80,5 ±0,9	79,80,7	82,3±0,7	78,9±0,8*#
ЧСС, мин ⁻¹	73,7±1,8	72,5±1,6*	68,9±1,9	65,0±1,4*#

После лечения в группе триметазидина отмечалось снижение офисного САД, и эти изменения были статистически значимы, в сравнении с группой контроля. Так, если в контрольной группе уровень САД уменьшился в среднем на 1,8± 0.9 мм рт. ст., (P=0,04) то в группе триметазидина на 3,3±0,9 мм рт. ст. (P<0,001). Более выраженная динамика наблюдалась в отношении ДАД, уровень которого в группе сравнения достоверно не изменился, тогда, как в группе триметазидина зарегистрировано его уменьшение на 3,5±1,2 мм рт. ст. (P=0,0069).

На рис 3.2.1. показана динамика офисного АД у больных в основной и контрольной группах.

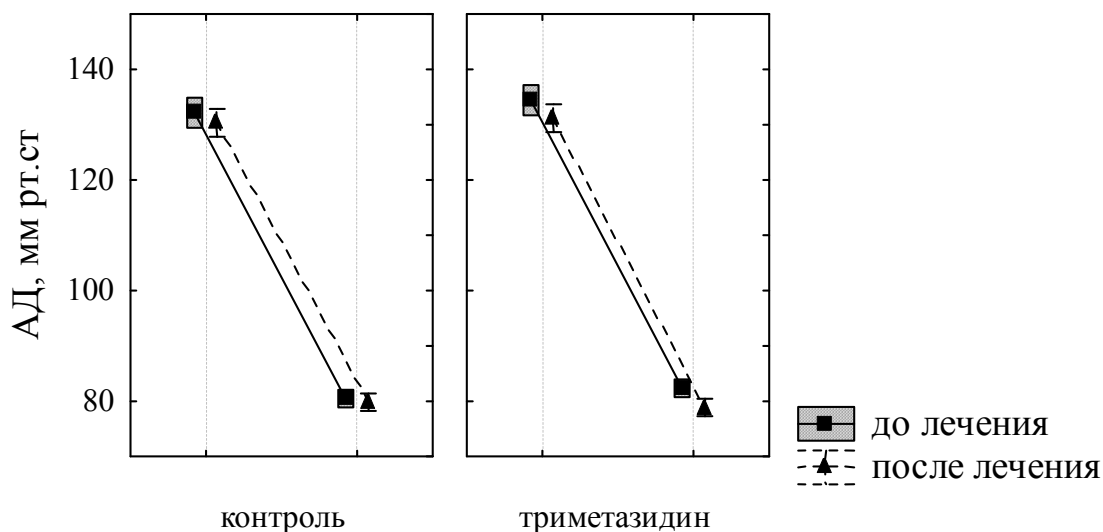


Рис. 3.2.1 - Изменение показателей офисного АД у пациентов контрольной группы и под влиянием терапии с включением триметазидина

Межгрупповой эффект оценивали с помощью апостероидного критерия наименьшей значимой разности Фишера. Достоверность полученных сдвигов САД и ДАД для группы контроля – $P=0,65$, для группы триметазидина – $P=0,002$, что указывает на более значимые изменения уровней АД у пациентов, принимающих комбинированную гемодинамическую и метаболическую терапию

Наряду со снижением показателей как офисного САД, так и ДАД в обеих группах отмечалась тенденция к уменьшению средней ЧСС. Динамика показателя в группе триметазидина была значимой в сравнении с группой контроля ($F=2,1$, $P_{1-2}=0,05$). Более выраженные изменения офисного АД и ЧСС указывает на повышении эффективности проводимой антигипертензивной терапии на фоне дополнительного применения триметазидина.

Офисное измерение АД не достаточно полно отражает те изменения, которые наблюдаются у пациентов даже на фоне медикаментозно контролируемой ГБ и не дают полного представления о суточном профиле

АД и диапазоне его колебаний. Особенно это касается пациентов пожилого возраста, у которых, даже несмотря на эффективную гипотензивную терапию циркадный ритм АД часто бывает нарушен.

Результаты среднесуточных значений САД и ДАД полученные при СМАД в целом отражают те же тенденции, которые отмечались и при анализе результатов офисного измерения АД - у пациентов с АГ комбинация гемодинамических препаратов и триметазида приводит к дополнительному снижению уровней как САД₂₄, так и ДАД₂₄ (табл. 3.2.2).

Таблица 3.2.2

Изменение показателей суточного мониторирования АД у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте под влиянием триметазида (М±m)

Показатели	Контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД ₂₄ , мм рт. ст.	123,7±2,1	123,1±2,0	123,4±1,8	117,8±1,6*#
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	72,3±1,8	68,6±2,9*	74,4±1,5	69,8±1,3*#
ВАР САД ₂₄ , мм рт. ст.	11,9±1,2	11,5±1,2	11,5±1,1	11,4±1,3
ВАР ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	10,0±0,8	10,1±0,7	6,1±0,7	6,5±0,7
ПАД ₂₄ , мм рт. ст.	51,4±2,4	54,5±3,0	48,3±2,1	48,0±1,9
САДд, мм рт. ст.	127,5±2,7	128,3±2,6	125,1±1,9	124,0±1,9
ДАДд, мм рт. ст.	73,9±1,9	74,5±1,9	72,5±1,2	73,7±1,2
ВАР САДд, мм рт.ст.	15,0±0,9	15,5±0,7	16,4±0,7	15,4±0,9
ВАР ДАДд, мм рт. ст.	11,2±1,0	11,9±1,2	10,6±0,5	9,8±0,6
ПАДд мм рт. ст.	53,5±2,5	53,8±2,3	52,7±1,6	50,3±1,3
САДн, мм рт. ст.	114,9±2,1	114,0±2,1	117,5±1,6	107,5±2,0*#
ДАДн, мм рт. ст.	66,5±1,6	64,6±1,6*	68,0±1,2	63,1±1,5*#
ВАР САДн, мм рт. ст.	13,5±1,5	15,3±1,3*	12,1±1,1	11,7±0,9
ВАР ДАДн, мм рт.ст.	9,9±0,7	10,3±0,7	8,9±0,7	9,5±0,6
ПАДн, мм рт. ст.	48,4±2,0	49,4±1,9	49,3±1,6	44,4±1,7*#
СНС САД, %	9,2±1,8	10,7±1,6*	5,8±1,7	13,0±1,5*#
СНС ДАД, %	9,2±2,4	12,5±2,4*	5,9±1,5	12,2±1,8*#
СУП САД, мм рт. ст./ч	12,8±1,0	10,6±0,9	13,7±1,4	11,7±1,3*#
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	2,6±0,3	2,5±0,2	6,9±0,9	5,1±0,7*#

Как видно из представленных данных, до лечения не было выявлено статистически значимых различий среднесуточных показателей АД в исследуемых выборках. После лечения группе триметазидина наблюдалось не только более выраженное статистически значимое по сравнению с группой контроля уменьшение среднесуточных показателей АД, но и более значительные количественные изменения САД в ночное время (САДн). Так, если уровни САД₂₄, ДАД₂₄ и ДАД в ночной период в группе триметазидина уменьшились в среднем на $5,6 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($P=0,005$), $5,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($P=0,002$) и $4,9 \pm 1,8$ мм рт. ст., ($P=0,001$), соответственно то снижение САДн было более выраженным - на $9,8 \pm 2,5$ мм рт. ст. ($P=0,0005$).

Уменьшение ночных значений АД в группе триметазидина при отсутствии достоверной динамики АД в период бодрствования сопровождалось увеличением степени ночного снижения как для САД (на $7,2 \pm 2,0$ %, $P < 0,01$), так и для ДАД (на $8,6 \pm 2,2$ %, $P < 0,01$) и нормализацией циркадного ритма АД у пациентов.

При анализе совокупной выборки выявлено, что, несмотря на достигнутые целевые уровни АД до лечения нормальный тип циркадного ритма АД (Dipper) регистрировалась меньше, чем у половины обследованных больных. Недостаточное ночное снижение (Non-dipper тип) или отсутствие ночного снижения (Night-peaker тип) САД или ДАД отмечались более чем у 66 % в группе триметазидина и у 57 % больных в группе сравнения. Более чем у 20 % пациентов основной группы и у 17% группы сравнения отмечался, Night-peaker тип циркадного ритма САД или ДАД (рис. 3.2.2 и рис.3.2.3).

После лечения, как в основной группе, так и в группе сравнения количество Non-dipper типов реакций сократилось практически в 2 раза. Однако, если в группе сравнения Night-peaker тип сохранялся у 13 % больных по САД и у 7 % по ДАД, то в основной группе ни у одного

больного не было выявлено отрицательного значения СИ, как по САД ($\chi^2=38$, $P_{1-2}<0,001$), так и по ДАД ($\chi^2=34$, $P_{1-2}<0,001$).

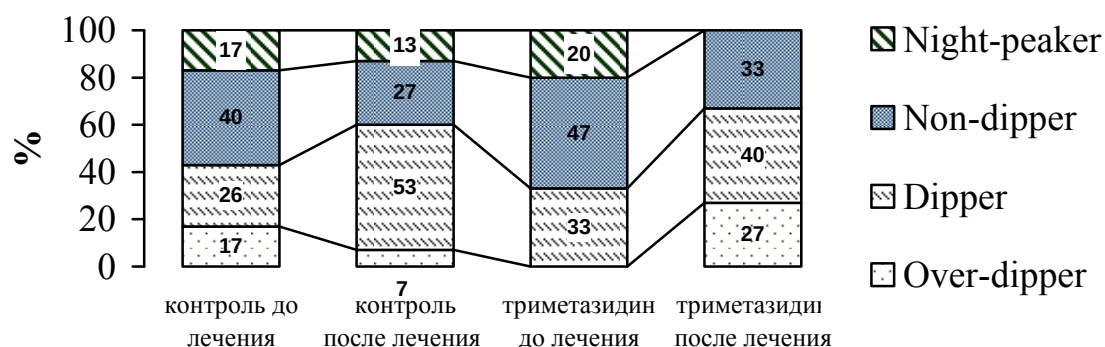


Рис 3.2.2 - Изменение структуры циркадного ритма САД в исследуемых группах

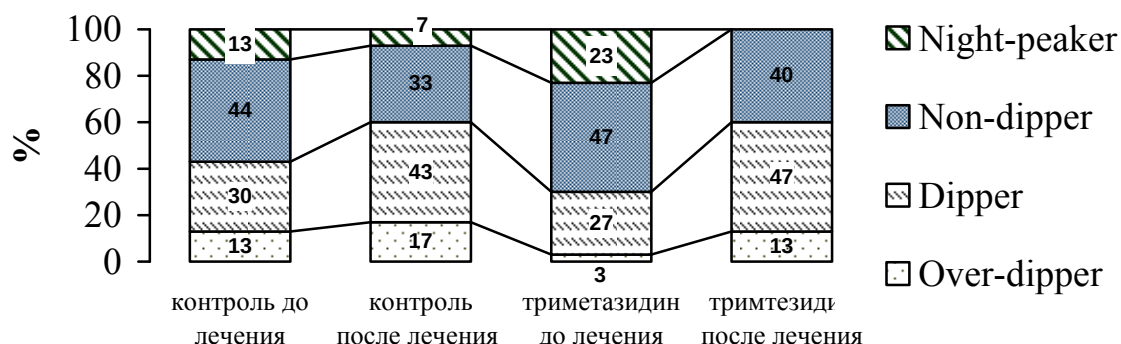


Рис. 3.2.3 - Изменение структуры циркадного ритма ДАД в исследуемых группах

Причины недостаточного снижения АД в ночное время окончательно не установлены, предполагается, что основную роль может играть избыточная активация симпатoadреналовой системы в ночное период, среди второстепенных факторов, следует отметить увеличение объема циркулирующей крови, избыточное употребления натрия, курение или алкоголь [111,232,241].

Важно отметить, что при анализе суточной структуры сердечного ритма у пациентов группы триметазидина в сравнении с контрольной группой отмечалось достоверное увеличение числа больных с

избыточной, более 20 % степенью ночного снижения САД ($\chi^2=12,5$, $P_{1-2}=0,0004$), которое, тем не менее, из-за незначительной степени снижения ($СИ<23\%$), не сопровождалось ухудшением течения сопутствующей ИБС. У этих пациентов не было зарегистрировано возрастания количества приступов стенокардии и потребляемого нитроглицерина. При проведении СМЭКГ не наблюдалось и увеличения продолжительности и длительности ишемических эпизодов в ночной период. Процентное увеличение *Over-dipper* типов, по-видимому, может быть связано, как с уменьшением симпатической активности в ночной период под влиянием триметазида, так и с повышением эффективности антигипертензивной терапии у больных с АГ за счет суммация эффектов гемодинамических препаратов и триметазида.

Важность оценки уровня АД в ранние утренние часы у пациентов пожилого возраста, обусловлена циркадной зависимостью между пиком АД и частотой внезапной смерти в период времени между 4:00 ч и 10:00 ч утра [232, 241]. Наиболее полное представление об утреннем пике дает расчет скорости утреннего подъема, интегрального показателя, зависящего от величины и времени роста АД, особенно у пациентов с *Non-dipper* и *Over-dipper* типами циркадного ритма АД [23,232,241].

До лечения, как в основной группе, так и в группе контроля регистрировались повышенные (более 10 мм рт.ст./ч) показатели СУПСАД, Повышение СУП для ДАД (больше 6 мм рт. ст./ч) наблюдалось только в группе триметазида. После лечения в основной группе регистрировалось достоверное снижение утреннего пика САД и ДАД на $2,0\pm 1,2$ мм рт. ст./ч и $1,9\pm 0,5$ мм рт. ст./ч, соответственно и тенденция к их снижению в группе контроля.

Вариабельность АД и ПАД, важные показатели, имеющие тесные корреляционные связи с частотой неблагоприятных событий у пациентов с АГ, особенно в пожилом возрасте. До лечения в обеих выборках регистрировались нормальные величины вариабельности, как САД, так и

ДАД. После лечения, также не выявлено достоверного изменения этих величин ни в основной группе ($P=0,24$), ни в группе сравнения ($P=0,29$). Колебания, как среднесуточных, так и циркадных показателей variability сохранялись в диапазоне установленных нормальных значений.

Средние суточные значения ПАД в обеих группах, также достоверно не изменились, однако в группе триметазида наблюдается достоверное по отношению к группе контроля уменьшение ПАД в ночной период на $4,8 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($P_{1-2} = 0,03$).

Во многих исследованиях показано, что использование динамики показателей индексов нагрузки давлением у пациентов с пограничными значениями АД является наиболее информативным по сравнению с результатами среднесуточных измерений АД [23,111,231]. Несмотря на то что результаты как офисного, так и среднесуточного АД находились в пределах нормальных значений, индексы нагрузки САД давлением и ДАД в ночной период превышали допустимые нормы. У пациентов как группы сравнения, так и группы триметазида, среднесуточные и среднедневные значения индекса времени САД колебались в диапазоне больше 15 % и меньше 30 %, а для ночного САД и более 30 % времени в течение которого оно превышало пороговые значения, что свидетельствует о перегрузке давлением [111,232]. Для ДАД в обеих группах регистрировалось превышающее 10 % времени увеличение ИВ в ночной период.

Результаты исследования, представленные в табл. 3.2.3 отражают изменения индексов нагрузки давлением на фоне терапии триметазидином.

Согласно полученным данным, в основной группе отмечалась значительная положительная динамика и снижение ИВ САД₂₄ на $12,8 \pm 4,7$ % ($P=0,008$), ИВ САД_н на $29,3 \pm 8,2$ % ($P=0,0009$), ИП САД₂₄ на $33,0 \pm 12,2$ мм*ч ($P=0,006$) и ИП САД_н на $26,7 \pm 8,2$ мм*ч ($P=0,002$). Наряду с этим, уменьшение показателей нагрузки давлением отмечается и для ДАД. ИВ ДАД₂₄ снизился на $2,7 \pm 0,5$ % ($P=0,01$), ИВ ДАД_д на $2,3 \pm 0,8$ % ($P=0,037$)

и ИВ ДАД_н и ИП ДАД_н на $1,4 \pm 1,3$ % ($P=0,002$) и $0,9 \pm 0,6$ мм*ч ($P=0,006$), соответственно.

Таблица 3.2.3

Динамика индексов нагрузки давлением у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте под влиянием терапии триметазидином ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИВ САД ₂₄ , %	$29,9 \pm 4,0$	$28,7 \pm 3,7$	$28,9 \pm 3,6$	$15,2 \pm 2,9^{* \#}$
ИВ САД _д , %	$23,8 \pm 4,5$	$24,7 \pm 4,1$	$16,9 \pm 3,1$	$14,4 \pm 3,0$
ИВ САД _н , %	$35,5 \pm 5,8$	$36,3 \pm 4,9$	$46,2 \pm 6,3$	$17,0 \pm 4,3^{* \# \#}$
ИВ ДАД ₂₄ , %	$10,5 \pm 2,8$	$10,1 \pm 2,9$	$8,6 \pm 1,8$	$6,7 \pm 0,9^{* \#}$
ИВ ДАД _д , %	$10,0 \pm 3,4$	$10,1 \pm 3,7$	$6,1 \pm 1,9$	$3,9 \pm 0,9$
ИВ ДАД _н , %	$12,3 \pm 2,8$	$11,3 \pm 2,9$	$11,1 \pm 2,4$	$9,6 \pm 4,0^{* \#}$
ИП САД ₂₄ , мм*ч	$72,2 \pm 12,9$	$67,8 \pm 10,2^{*}$	$72,8 \pm 12,0$	$39,8 \pm 9,7^{* \#}$
ИП САД _д мм*ч,	$38,5 \pm 8,2$	$38,3 \pm 7,5$	$29,7 \pm 6,2$	$24,8 \pm 7,1$
ИП САД _н , мм*ч	$27,0 \pm 4,6$	$30,0 \pm 4,1$	$42,4 \pm 8,9$	$15,6 \pm 4,7^{* \#}$
ИП ДАД ₂₄ , мм*ч	$19,0 \pm 8,1$	$16,5 \pm 3,7^{*}$	$9,6 \pm 2,6$	$7,6 \pm 2,3^{*}$
ИП ДАД _д , мм*ч	$14,7 \pm 6,6$	$15,4 \pm 4,2$	$6,5 \pm 2,2$	$4,7 \pm 1,4$
ИП ДАД _н , мм*ч	$4,5 \pm 1,7$	$4,7 \pm 1,7$	$3,1 \pm 0,8$	$2,2 \pm 1,0^{* \#}$

В группе сравнения отмечены достоверные различия только в отношении снижения ИП САД₂₄ и ИП ДАД₂₄ (на $4,5 \pm 7,2$ мм*ч и $2,5 \pm 6,6$ мм*ч, соответственно).

Полученные нами данные, что метаболическая терапия создает более благоприятные условия для реализации эффекта антигипертензивной терапии, нашли свое отражение и при анализе результатов динамики АД во время физического стресса. Результаты анализа показали наличие

достоверных различий между группами контроля и триметазида в отношении уменьшения выраженности гипертензивных реакций во время физической нагрузки (табл. 3.2.4).

Таблица 3.2.4

Влияние триметазида на гемодинамические показатели во время велоэргометрического теста

Показатели	Контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)	
	Величина показателя (M±m)			
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Исходные показатели				
САД, мм рт. ст.	129,2± 1,6	127,3± 1,4*	130,5± 1,8	127,8± 1,6*#
ДАД, мм рт.ст.	77,8± 0,1	77,7±0,74	79,3± 0,7	76,2±0,9*#
ЧСС, мин ⁻¹ .	70,7±1,8	69,7±1,6	67,3±2,3	63,6±1,4*#
Стандартная нагрузка 50 Вт				
САД, мм рт. ст.	160,0± 2,8	155,7±3,0**	159,5± 3,7	151,6±3,1***#
ДАД, мм рт. ст.	93,2±2,1	87,7± 1,6**	89,7±1,7	85,0± 1,3**
ЧСС, мин ⁻¹	105,2 ±2,3	102,4±2,2*	93,6 ±3,2	86,5±3,9*#
Пороговая нагрузка				
САД, мм рт. ст.	183,3±3,5	178,8± 3,1*	177,0±2,8	172,1± 2,8*
ДАД, мм рт. ст.	103,0 ±2,3	101,2± 2,1	96,0 ±1,8	94,7± 1,4
ЧСС, мин ⁻¹	128,4±2,5	126,3±2,2	109,2±3,5	109,1±2,4
3-я мин восстановительного периода				
САД, мм рт. ст.	151,3±3,7	148,8±3,3*	148,3±3,0	141,5±3,0*
ДАД, мм рт. ст.	84,8±1,9	84,2 ±1,2	84,0±1,6	78,1 ±1,5*
ЧСС, мин ⁻¹	99,1 ±2,5	97,2 ±2,8	80,1 ±3,4	76,8 ±2,7
Последняя минута восстановительного периода				
САД, мм. рт ст.	137,5±2,9	134,2±2,6*	138,5±1,6	129,0±3,4*
ДАД, мм рт. ст.	81,8±1,7	80,7±1,5	80,1±1,7	77,2±1,0*
ЧСС, мин ⁻¹	87,1±2,6	85,4±1,9	73,2±2,9	69,3±2,3
Функциональные показатели				
КП САД, усл. ед.	1,57±0,12	1,42±0,10*	1,54±0,12	1,12±0,07***#
КП ДАД, усл. ед.	0,70±0,06	0,65±0,07	0,57±0,08	0,45±0,03*

После лечения в группе триметазида отмечалось статистически более значимое, по сравнению с группой контроля снижение исходных значений САД (F=4,1 P₁₋₂=0,0002), ДАД (F=10,1, P₁₋₂ < 0,00001) и ЧСС

($F=3,7$, $P_{1-2}=0,02$). Так, до начала теста уровень САД снизился в среднем на 2,3 % (на $2,6 \pm 1,8$ мм рт. ст., $P=0,001$), уровень ДАД на 3,8 % ($3,2 \pm 1,2$ мм рт. ст., $P=0,0015$). Величина ЧСС уменьшились на $3,7 \pm 1,7$, мин⁻¹ ($P=0,003$).

У пациентов контрольной группы достоверные сдвиги регистрировались только в отношении исходных значений САД - показатели снизились в среднем на 1,6 % (на $1,8 \pm 0,9$ мм рт. ст., $P=0,004$), тогда как величина ДАД и ЧСС изменилась не существенно (на $-0,2 \pm 1,1$ мм рт. ст., $P=0,09$ и $-1,0 \pm 0,9$ мин⁻¹, $P=0,3$). Полученные данные были сопоставимы с результатами, полученные при офисном измерении АД.

Наряду с динамикой исходных показателей АД, в группе триметазида отмечалось уменьшение выраженности гемодинамических реакций на всех этапах нагрузки при сравнении с показателями до лечения. При выполнении стандартной нагрузки 50Вт уровень САД был достоверно ниже на $7,8 \pm 0,6$ мм рт. ст., ДАД на $4,3 \pm 1,3$ мм рт. ст. и ЧСС на $7,1 \pm 3,4$ мин⁻¹ при сравнении с показателями до лечения.

В группе триметазида снижение уровня порогового САД (на $4,8 \pm 2,9$ мм рт. ст., $P=0,001$) и ДАД (на $1,3 \pm 1,5$ мм рт. ст., $P=0,005$) было недостоверно по отношению к группе сравнения ($F=1,6$, $P_{1-2}=0,2$). В контрольной группе, также отмечалось уменьшение пороговых значения САД (на $4,5 \pm 1,6$ мм рт. ст., $P=0,004$) и наблюдалась тенденция к снижению максимального ДАД (на $1,8 \pm 1,4$ мм рт. ст., $P=0,09$). Однако, за видимым отсутствием достоверных различий прироста АД при пороговой нагрузке стоит реальное уменьшение выраженности гипертензивной реакции: объяснение лежит в плоскости различий в уровне достигнутой пороговой нагрузки.

Для оценки выраженности прессорных реакций в динамике, были предложены расчетные коэффициенты прироста САД и ДАД на единицу выполненной работы. Расчетные коэффициенты отражают реальное изменение уровня АД на фоне увеличения продолжительности теста с

нагрузкой и роста пороговой мощности. Динамика КПСАД в обеих группах представлена на рис. 3.2.4.

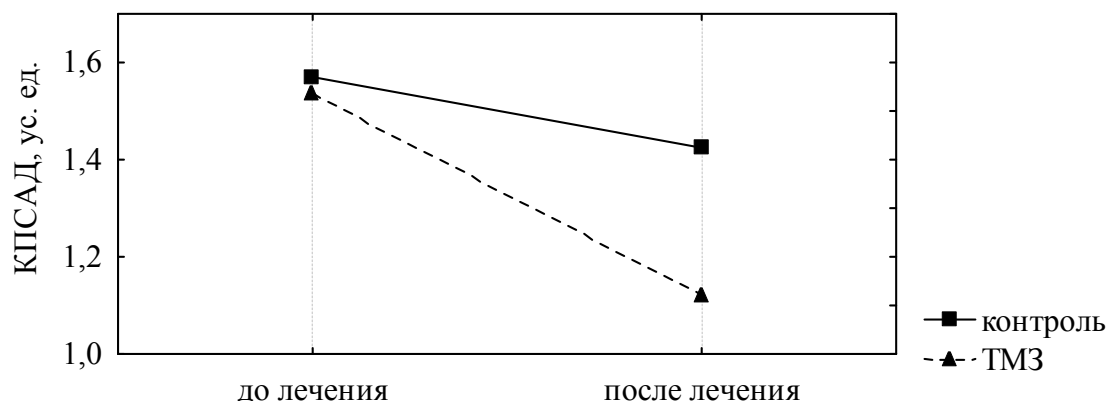


Рис 3.2.4 - Изменение КП САД во время физического стресса под влиянием терапии триметазидином; ммежгрупповой эффект: $F=4,7223$, $P=0,03387$

Если в группе сравнение КП САД достоверно уменьшился на $8,1 \pm 3,2$ % ($P=0004$), то в группе триметазидина отмечается увеличение данного показателя более чем на 27,2 % ($P=0,001$). Что касается изменения КП ДАД, убедительных достоверных межгрупповых различий в отношении динамики данного показателя не было получено ($F=1,6$, $P_{1-2} = 0,21$).

Положительные сдвиги в отношении реакции АД отмечалась не только на этапах физической нагрузки, но и в восстановительном периоде. Так, при уменьшении продолжительности восстановительного периода более чем в 2 раза, наблюдалось более быстрое восстановление исходных уровней, как САД, так и ДАД. К концу второй минуты восстановительного периода уровни САД и ДАД были достоверно ниже на $7,0 \pm 0,1$ мм рт ст. ($P=0,006$) и $6,2 \pm 0,1$ мм рт ст. ($P=0,0009$) в сравнении с показателями до лечения.

Восстановление ЭКГ сопровождалось и восстановлением исходных значений САД. Если до лечения триметазидином уровень САД к концу восстановительного периода был достоверно выше исходного в среднем на 6 % ($8,0 \pm 1,2$ мм рт. ст.), то после лечения САД снижалось до первоначальных значений.

Статистический анализ с использованием общей регрессионной модели (зависимая переменная – прирост САД и ДАД на второй минуте восстановительного периода; коварианта - показатели САД и ДАД до лечения и независимый предиктор – группа триметазида, группа контроля), выявил существенные межгрупповые различия в отношении восстановления исходных уровней АД ($KU=0,78$, $F=3,6$, $P_{1-2}=0,01$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что терапия триметазидином не только потенцирует антигипертензивную эффективность гемодинамических препаратов и сопровождается нормализацией суточного циркадного ритма АД, но и уменьшает выраженность гипертензивных реакций во время физического стресса.

Одним из возможных механизмов реализации полученных эффектов триметазида у пациентов с АГ может быть его способностью оказывать влияние на функциональное состояние сосудистого эндотелия [27,28,29] и снижать активность симпатического отдела нервной системы, особенно в ночное время [196.199]. В литературе имеются немногочисленные сведения о возможном влиянии триметазида на АД за счет опосредованного воздействия на тонус крупных сосудов. Это подтверждается и наличием в показаниях к применению триметазида таких состояний как хориоретинальные сосудистые нарушения [201,202].

Выводы

Применение триметазида в составе комплексной антигипертензивной и антиишемической терапии у больных ИБС в сочетании с ГБ повышает эффективность стандартного лечения. Достигнутые целевые уровни АД не только удерживаются, но и имеют тенденцию к дальнейшему снижению.

Триметазидин в составе стандартной терапии оказывает дополнительное нормализующее влияние на циркадный ритм АД, что

сопровождается уменьшением количества пациентов с неблагоприятным Night-peaker типом циркадного ритма АД

Дополнительное применение триметазида в составе стандартной терапии уменьшает выраженность прессорных реакций при физическом стрессе, что обеспечивает экономизацию работы сердечно-сосудистой системы: уменьшается КП САД, отмечается быстрое восстановление исходных уровней АД в восстановительный период.

3.3 Влияние триметазида на вегетативную регуляцию сердечного ритма у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии терапии триметазидом на состояние вегетативной регуляции у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте. Как видно из представленных данных, до лечения не было выявлено достоверных различий между группой контроля и группой триметазида по большинству параметров, характеризующих ВСР. Обе группы характеризовались нормальным диапазоном колебаний общей мощности спектра, в структуре которого преобладали VLF, что указывает на повышение гуморально–метаболического воздействия на сердечный ритм и является отражением снижения общей симпато – парасимпатической регуляции, что характерно для пациентов пожилого возраста [240]. В обеих выборках величины нормализованных показатели LF и HF и симпато–вагального индекса, свидетельствовали об относительном преобладании симпатической активности в общей структуре регуляции сердечного ритма (табл. 3.3.1).

Таблица 3.3.1

Динамика спектральных показателей ВСП у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте под влиянием лечения с включением триметазида ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	2	3	4	5
TP ₂₄ , мс ²	2372 $\pm$ 47	2451 $\pm$ 51	2428 $\pm$ 75	2647 $\pm$ 42*#
VL _{F24} , мс ²	1339 $\pm$ 41	1374 $\pm$ 48	1445 $\pm$ 59	1560 $\pm$ 39*#
LF ₂₄ , мс ²	734 $\pm$ 18	755 $\pm$ 16	708 $\pm$ 26	744 $\pm$ 18*#
HF ₂₄ , мс ²	300 $\pm$ 23	322 $\pm$ 14*	276 $\pm$ 17	344 $\pm$ 16 *#
LF ₂₄ /HF ₂₄	2,74 $\pm$ 0,15	2,50 $\pm$ 0,13	2,77 $\pm$ 0,21	2,33 $\pm$ 0,14*#
nLF ₂₄ , %	71,8 $\pm$ 1,3	70,3 $\pm$ 1,0	72,0 $\pm$ 1,5	68,6 $\pm$ 1,1*#
nHF ₂₄ , %	28,2 $\pm$ 1,3	29,7 $\pm$ 1,0	28,0 $\pm$ 1,5	31,4 $\pm$ 1,1*#
TP _д , мс ²	2133 $\pm$ 65	2199 $\pm$ 72	2148 $\pm$ 112	2327 $\pm$ 62*#
VL _{Fд} , мс ²	1219 $\pm$ 53	1250 $\pm$ 66*	1272 $\pm$ 90	1385 $\pm$ 51*#
LF _д , мс ²	668 $\pm$ 22	680 $\pm$ 19	635 $\pm$ 29	673 $\pm$ 29
HF _д , мс ²	246 $\pm$ 20	270 $\pm$ 25	241 $\pm$ 23	269 $\pm$ 15
LF _д /HF _д	3,10 $\pm$ 0,28	2,94 $\pm$ 0,31	2,98 $\pm$ 0,35	2,75 $\pm$ 0,20
LF _д , %	73,9 $\pm$ 1,4	72,6 $\pm$ 2,0	72,6 $\pm$ 2,3	71,1 $\pm$ 1,5
nHF _д , %	26,1 $\pm$ 1,4	27,4 $\pm$ 2,0	27,4 $\pm$ 2,3	28,9 $\pm$ 1,5
nTP _н , мс ²	2612 $\pm$ 55	2703 $\pm$ 71	2709 $\pm$ 109	2968 $\pm$ 61*#
VL _{Fн} , мс ²	1458 $\pm$ 53	1498 $\pm$ 70	1617 $\pm$ 88	1735 $\pm$ 53*#
LF _н , мс ²	800 $\pm$ 29	829 $\pm$ 2	781 $\pm$ 49	815 $\pm$ 22*
HF _н , мс ²	354 $\pm$ 37	376 $\pm$ 16 *	310 $\pm$ 24	418 $\pm$ 27*#
LF _н /HF	2,66 $\pm$ 0,27	2,32 $\pm$ 0,12*	2,68 $\pm$ 0,46	2,16 $\pm$ 0,23*#
nLF _н , %	70,7 $\pm$ 2,0	68,8 $\pm$ 1,1	70,8 $\pm$ 2,0	66,7 $\pm$ 1,7*#
nHF _н , %	29,3 $\pm$ 2,0	31,2 $\pm$ 1,1	29,2 $\pm$ 2,0	33,3 $\pm$ 1,7*#

После лечения в группе триметазида регистрировалось достоверное увеличение общей мощности спектра (TP₂₄) на 219 $\pm$ 89 мс² (P=0,001) за счет роста мощности колебаний всех его составляющих: в большей степени VL_{F24} на 115 $\pm$ 75 мс² (P=0,02) и HF на 68,2 $\pm$ 26,9 мс² (P=0,004), в меньшей LF на 36,0 $\pm$ 28,2 мс² (P=0,05). Увеличение мощности в диапазоне высокочастотных колебаний, сопровождалось не только повышением относительного вклада nHF в системе симпатопарасимпатической регуляции (на 3,4 $\pm$ 2,0 %, P< 0,0001), но и снижением симпатопарасимпатического индекса (на 0,46 $\pm$ 0,28., P=0,035), что указывает на

ограничение симпатических воздействий и усиление вагусных влияний на сердечный ритм.

Однонаправленные изменения, свидетельствующие об улучшении среднесуточных показателей ВСП – снижение симпатической активности и повышение доли парасимпатических влияний в структуре вегетативной регуляции, регистрировались и у пациентов контрольной группы. Однако в группе триметазидина совокупность полученных сдвигов была не только количественно более выраженной, но и статистически значимой по отношению к группе сравнения ($KU=0,68$, $P_{1-2} = 0,001$).

Изменение среднесуточных показателей вегетативной активности под влиянием терапии триметазидином связано, в первую очередь, с изменением циркадной динамики сердечного ритма и влиянием на различные компоненты ВСП в дневные и ночные часы. Так, в период бодрствования, в группе триметазидина, по сравнению с группой сравнения наблюдался достоверный рост общей мощности спектра (на $179 \pm 126 \text{ мс}^2$, $P=0002$), в основном за счет увеличения мощности волн очень низкочастотного диапазона, что отражает более выраженное влияние гуморальных воздействий на сердце в дневной период. Значимое, в 2 раза большее в сравнении с контролем, увеличение VLFд (на $112 \pm 97 \text{ мс}^2$ в группе триметазидина и на $66,5 \pm 66,8 \text{ мс}^2$, соответственно в группе контроля, $P_{1-2} = 0,003$), отражает возрастание общей физической активности в дневной период у пациентов под влиянием дополнительной терапии триметазидином.

Статистически достоверных внутригрупповых и межгрупповых различий в отношении увеличения мощности LFд (на $38,4 \pm 45,4 \text{ мс}^2$ в группе триметазидина и на $12,2 \pm 34 \text{ мс}^2$ в группе контроля) и HFд (на $28,1 \pm 30 \text{ мс}^2$ в группе триметазидина и на $23,2 \pm 28,0 \text{ мс}^2$ в группе контроля) выявлено не было. ($KU=1,49$, $P_{1-2} = 0,2$).

Более значимые изменения в группе триметазидина, по отношению к группе сравнения, отмечались при анализе ВСП в ночной период.

Увеличение общей мощности спектра в группе триметазидина на $260 \pm 128 \text{ мс}^2$ ($P=0,002$) в ночное время было обусловлено достоверным ростом всех его составляющих: VLFн - на $118 \pm 110 \text{ мс}^2$ ($P=0,009$), LFн - на $34 \pm 49 \text{ мс}^2$ ($P=0,004$) и HFн - на $108 \pm 35 \text{ мс}^2$ ($P=0,000002$). Более количественно выраженное увеличение мощности высокочастотных колебаний, повышение относительного вклада HFн на $4,0 \pm 2,4 \%$ ($P=0,00005$), и снижение симпато - вагального соотношения LFн/HFн на $0,76 \pm 0,51$ ($P=0,00005$), сопровождалось перераспределением вегетативного баланса в сторону увеличения активности парасимпатического отдела ВНС в ночной период.

У пациентов контрольной группы, также отмечался достоверный рост относительного вклада nHFн и снижение величины симпато - вагального индекса в период покоя. Однако, выраженность этих сдвигов было, несомненно ниже чем в группе триметазидина, о чем свидетельствуют результаты проведенного статистического анализа ($KY=0,56$, $P_{1-2}=0,00002$).

Ограничение симпатических влияний сердечного ритма может быть одним из механизмов дополнительного снижения АД у пациентов группы триметазидина. О взаимосвязи между показателями свидетельствуют и результаты проведенного корреляционного анализа. Выявлена прямая зависимость между динамикой снижения САД в ночной период и величиной нормализованного значения LF, отражающей уровень симпатической активности. Полученные зависимости можно описать уравнением: Динамика САДн, мм рт.ст. = $-60,82 + 0,76501 * nLFн, \%$, графическое отображение полученных результатов представлено на рис. 3.3.1.

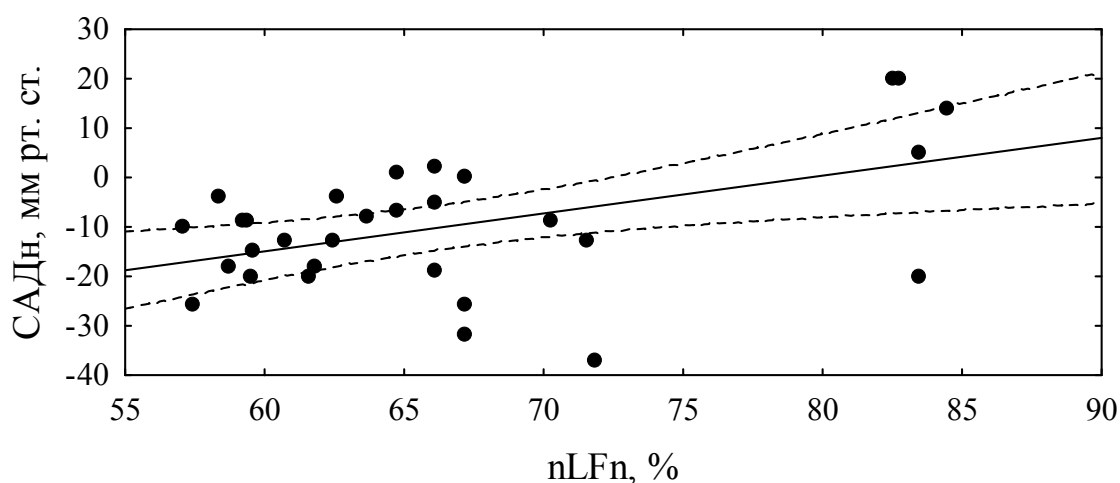


Рис. 3.3.1 - Корреляционная зависимость между динамикой САД в ночной период и уровнем nLF у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте под влиянием триметазида. Корреляция: $r = 0,47993$, $P=0,007$

О снижении симпатической активности и повышении вклада высокочастотных колебаний в общей структуре вариабельности свидетельствую и данные, полученные при анализе временных показателей ВСР, отражающих состояние парасимпатической регуляции сердечного ритма (табл. 3.3.2.).

Таблица. 3.3.2

Динамика временных показателей ВСР под влиянием терапии
триметазином ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		Триметазидин (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDNN, мс	53,7+1,6	56,0+9,4	47,2+2,8	51,9+2,6*#
pNN50, %	7,9+0,5	9,4+1,0	5,9+0,6	8,6+1,2*#
RMSSD, мс	33,4+2,1	38,4+2,1*	29,3+1,8	35,1+2,3*#
SDNNд, мс	48,5+2,6	49,3+4,2	42,6+2,9	48,2+4,2*#
pNN50д, %	4,7+0,5	7,2+1,1*	4,7+0,6	6,9+1,3*
RMSSDд, мс	32,5+2,8	36,3+2,2	28,8+2,0	34,5+2,9*
SDNNн, мс	58,8+1,6	60,6+2,8*	51,2+2,9	55,6+2,6*#
pNN50н, %	11,1+0,9	10,9+1,1	8,2+1,0	10,4+1,4*#
RMSSDн, мс	34,2+2,0	38,9+2,9*	30,9+2,1	35,7+2,5*

Увеличение среднесуточных значений SDNN (на $4,7 \pm 4,0$ мс, $P=001$), pNN50 (на $2,7 \pm 1,4\%$, $P=004$) и RMSSD (на $5,8 \pm 3,3$ мс, $P=0046$), было статистически значимо по отношению к группе сравнения ($F=2,6$ $P_{1-2}=0,04$).

В активный период различия между группами триметазидина и контроля отмечались в отношении прироста величины SDNN_д (на $5,6 \pm 4,9$ мс против $0,8 \pm 5,0$ мс, соответственно ($P_{1-2}=0,009$)). Сдвиги показателей pNN50_д (на $2,2 \pm 1,5$ мс против $2,5 \pm 1,2$ мс, соответственно ($P_{1-2}=0,8$)) и RMSSD_д (на $5,6 \pm 3,7$ мс против $3,8 \pm 3,5$ мс, соответственно, ($P_{1-2}=0,06$)) были сопоставимы.

При анализе динамики временных составляющих ВСР в ночной период отмечены разбежности между группами триметазидина и контроля в отношении роста показателей SDNN_н и pNN50_н. Эти показатели изменились на $4,4 \pm 4,0$ мс против $1,8 \pm 3,4$ мс ($P_{1-2}=0,003$) и на $2,1 \pm 1,5$ мс против $-0,2 \pm 1,4$ мс ($P_{1-2}=0,045$), соответственно, тогда как изменение RMSSD (на $4,7 \pm 3,3$ мс $4,7 \pm 3,7$ мс, соответственно ($P_{1-2}=0,99$)) было сопоставимо.

Известно, что с возрастом происходит существенная изменения циркадной динамики вегетативной активности, которая отличается снижением амплитуды дневных и ночных колебаний ВСР и ростом циркадного индекса. Циркадные ритмы (ЦР) вегетативной активности в норме, характеризуется более высокой ВСР в ночное время суток за счет увеличения мощности LF и HF. Такая суточная динамика HF свидетельствует о росте в ночное время парасимпатической активности, а увеличение мощности колебаний LF - о повышении чувствительности барорефлекса, что является очень важным для регуляции АД. [238,239]. Наряду с этим, при патологии сердечно-сосудистой системы и в первую очередь артериальной гипертензии, происходит изменение циркадных ритмов вегетативной активности в сторону увеличения относительного вклада низкочастотных составляющих ВСР в ночной период, что может

сопровождаться повышением адренергических влияний и вегетативным дисхронозом.

Для количественной оценки циркадной вегетативной активности определяли величины циркадных индексов (табл. 3.3.3).

Таблица 3.3.3

Динамика циркадных индексов вегетативной активности под влиянием терапии триметазидином у пациентов с АГ и сопутствующей ИБС в пожилом возрасте

Показатели	Контроль (n=30)		Триметазидин(n=30)	
	M±m	ΔM±m	M±m	ΔM±m
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЦИ TP	0,83±0,03	-0,01±0,03	0,84±0,07	-0,04±0,07
ЦИ VLF2	0,86±0,05	0,03±0,07*	0,88±0,09	-0,06±0,10***#
ЦИ LF	0,87± 0,05	- 0,02± 0,07	0,92±0,12	-0,08±0,08***#
ЦИ HF	0,90±0,13	- 0,14±0,14*	0,92±0,12	-0,16±0,14*
ЦИ nLF	1,08 ±0,05	- 0,01 ±0,06	1,05 ±0,05	0,02 ±0,05
ЦИ nHF	1,03±0,10	-0,12±0,12*	1,22±0,21	-0,27±0,23***#
ЦИ SDNN	0,80±0,05	0,30±0,28**	0,86±0,06	0,29±0,30**
ЦИ pNN50	0,69±0,11	0,09±0,13	0,72±0,08	0,16±0,15***#
ЦИ RMSSD	0,91±0,06	0,06±0,09	0,95±0,06	0,13±0,13***#

До лечения в совокупной выборке отмечалось сглаживание амплитуды суточных колебаний ВСР – значения ЦИ приближаются или равны единице, что свидетельствует о снижении мощности LF и HF в ночной период и нарушении циркадной регуляции сердечного ритма.

Уменьшение амплитуды суточных колебаний парасимпатической активности является неблагоприятным фактором, повышающим риск развития ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма. Наряду с этим

снижение мощности LF в ночной период и увеличение ЦИ барорефлекторной компоненты ВСР, свидетельствует об уменьшении чувствительности барорефлекса, что может способствовать развитию повышенного АД.

Представленные результаты свидетельствуют о дополнительном влиянии триметазида на циркадную динамику вегетативной активности. В группе триметазида отмечается более выраженное снижение ЦИ для таких спектральных показателей ВСР, как VLF ($P_{1-2} < 0,0001$) и LF ($P_{1-2} = 0,008$). Вышеуказанные изменения связаны с повышением амплитуды ночных колебаний низкочастотных составляющих ВСР и повышением чувствительности барорефлекса.

Наряду с этим, в группе триметазида отмечались более значительные сдвиги циркадных индексов временных показателей ВСР. Увеличение ЦИ pNN50 и ЦИ RMSSD в группе триметазида было не только количественно более выражено, но и значимо по отношению к изменению данных параметров в группе сравнения ($P_{1-2} = 0,048$ для ЦИ pNN50 и $P_{1-2} = 0,007$ для ЦИ RMSSD). Достоверный рост ЦИ SDNN отмечался у пациентов обеих групп и не сопровождался существенными межгрупповыми изменениями.

Более значительное увеличение ЦИ временных показателей ВСР, отражая в большей мере изменение временной структуры парасимпатической активности, может быть связано как с повышением мощности высокочастотных составляющих ВСР не только в ночной, но и в дневной период, так и влиянием сопутствующей гемодинамической терапии направленной на ограничение частоты сердечного ритма.

В большей степени об изменении структуры вегетативных влияний на сердечный ритм свидетельствует динамика ЦИ нормализованных показателей nLF и nHF. Отсутствие значимого сдвига ЦИ LF ($P = 0,02$) и снижение ЦИ nHF более чем на 20 % ($P < 0,01$), является дополнительным подтверждением повышения вклада парасимпатической влияний и

снижения симпатической активности под влиянием дополнительной метаболической терапии триметазидином, что особенно важно для пожилых пациентов при сочетании ИБС и ГБ.

В многочисленных исследованиях отмечено наличие достоверных связей между вегетативной нервной системой, ишемией миокарда и смертностью от сердечно - сосудистых заболеваний. Снижение ВСР является независимым предиктором смертности и отражает нарушение центральных механизмов регуляции сердечно - сосудистой системы при кардиальной патологии. Применение ИАПФ, бета-блокаторов сопровождается увеличением общей ВСР и ограничением влияния симпатической нервной системы на регуляцию сердечного ритма [196]. В ряде исследований показано положительное влияние триметазидина на показатели ВСР и циркадные ритмы вегетативной активности, что связывают с его способностью улучшать функциональное состояние миокарда за счет улучшения энергообеспечения сердечной мышцы и уменьшения энергетического дефицита [191, 196-198, 208].

Выводы

Применение триметазидина в составе комплексной гемодинамической терапии оказывает положительное влияние на показатели ВСР – увеличивается общая ВСР, повышаются амплитуды колебаний временных и спектральных составляющих ВСР, особенно в ночной период, что сопровождается нормализацией циркадной динамики сердечного ритма.

Под влиянием терапии триметазидином отмечается снижение симпатических влияний на сердечный ритм в ночной период, что является дополнительным фактором для снижения АД в ночной период и нормализации циркадного ритма АД.

Публикации к разделу

1. Христофорова А. М. Антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина у пациентов пожилого возраста с

гипертонической болезнью II стадии и сопутствующей ишемической болезнью сердца (результаты 3-х месячного наблюдения) / А. М. Христофорова // Кровообіг та гемостаз. - 2007. - № 2. - С. 29-34. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

2. Христофорова А. М. Влияние триметазидина в составе комплексной гемодинамической терапии на циркадные ритмы артериального давления и степень прессорных реакций во время физического стресса у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца / А. М. Христофорова, Л. М. Ена // Кровообіг та гемостаз. - 2013. - № 1. - С. 73-79. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

3. Христофорова А. М. Оптимизация лечения пациентов ИБС в сочетании с гипертонической болезнью в пожилом возрасте: влияние метаболической терапии с включением триметазидина / А. М. Христофорова, Л. М. Ена / *Univesum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* - 2014.- №12 (13). URL:[http:// 7univesum. com/ru/med/archive/item/1800](http://7univesum.com/ru/med/archive/item/1800). (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

4. Ена Л. М. Артериальная гипертензия и сопутствующая патология: место метаболической терапии / Л. М. Ена, А. М. Христофорова, В. Е. Кондратюк // *Здоров'я України.* - 2007. - № 21 (178). - С. 75-77. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

5. Патент 65222 UA, МПК А61Р 9/04 (2006.01). Спосіб лікування хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною

хворобою серця / Г. М. Христофорова, Л. М. Єна, В. Є. Кондратюк; заявник та патентовласник ДУ «Інститут геронтології НАМН України». - № u 201106587; заявл. 26.05.11; опубл. 25.11.11, Бюл. № 22, 2011. (Диссертант провів підбір і обстеження больних, створив базу даних, провів статистическу обробку і аналіз результатів дослідження, оформив заявку на патент)

6. Патент 83790 UA, МПК A61B 5/02 (2006.01). Спосіб оцінки ефективності довготривалої стабільної антигіпертензивної та антиішемічної терапії у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця / Г. М. Христофорова, Л. М. Єна, В. О. Артеменко ; Заявник та патентовласник ДУ «Інститут геронтології НАМН України.- № u 201305354; заявл. 25.04.13; опубл. 25.09.13, Бюл. № 18, 2013. (Диссертант провів підбір і обстеження больних, створив базу даних, провів статистическу обробку і аналіз результатів дослідження, оформив заявку на патент)

7. Христофорова А. М. Антиангинальний ефект триметазидина у больних ІБС пожилого віку з артеріальною гіпертензією / А. М. Христофорова // Артеріальна гіпертензія і вікзалежна патологія: матеріали наук. - практ. конф., 14-15 жовтня 2004 г., м. Київ. – 2004 – С. 37-38. (Диссертант провів підбір і обстеження больних, створив базу даних, провів статистическу обробку і аналіз результатів дослідження, підготував статтю к друку)

8. Христофорова А. М. Ефективність застосування триметазидина при лікуванні больних ІБС пожилого віку з артеріальною гіпертензією / А.М. Христофорова / Матеріали IV нац. конгресу геронтологів і геріатрів, 11-13 жовтня 2005 р., Київ // Проблеми старіння і довголіття. - 2005. - Т. 14 (1). - С. 216. (Диссертант провів підбір і обстеження больних, створив базу даних, провів статистическу обробку і аналіз результатів дослідження, підготував статтю к друку)

9. Христофорова А. М. Антиишемическая эффективность триметазида у больных гипертонической болезнью II степени и сопутствующей ИБС в пожилом возрасте / А. М. Христофорова // Вікова поліморбідність і медикаментозна терапія: матеріали наук.- практ. конф., 11-12 жовтня 2007 р., м. Київ. - К., 2007. - С. 40-41. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

10. Ена Л. М. Гемодинамические эффекты триметазида у больных гипертонической болезнью II степени и в пожилом возрасте и сопутствующей ИБС / Л. М. Ена, А. М. Христофорова // Вікова поліморбідність і медикаментозна терапія: матеріали наук-практ. конф., 11-12 жовтня 2007 р., м. Київ. - 2007. - С. 17-19. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

11. Христофорова А. М. Антиишемическая и антигипертензивная эффективность триметазида в условиях физического стресса у больных старших возрастов / А. М. Христофорова // Актуальні питання неврології: матеріали Міжнародної конференції 23-26 квітня 2008 р., м Судак, АР Крим / Судак. - 2008. - С. 106-107. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

12. Христофорова А. М. Эффективность комбинированной гемодинамической и метаболической терапии у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью и ИБС / А. М. Христофорова // Матеріали XI Національного конгресу кардіологів України, 28 - 30 вересня 2010 р, м. Київ / Український кардіологічний журнал. - 2010. - С. 87-88. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

РАЗДЕЛ 4

ВЛИЯНИЕ КАЛИЕВОЙ И МАГНИЕВОЙ СОЛЕЙ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СОСТАВЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ГБ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

4.1 Антиишемическая и антиангинальная эффективность терапии с включением калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Присоединение калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты к стабильной гемодинамической терапии сопровождалось положительной динамикой в отношении клинических проявлений сопутствующей ИБС у пациентов. Результаты статистического анализа, представленные на рис.4.1.1. и 4.1.2. продемонстрировали значимое в сравнении с пациентами контрольной группы снижение количества ангинозных приступов и используемого нитроглицерина за неделю.

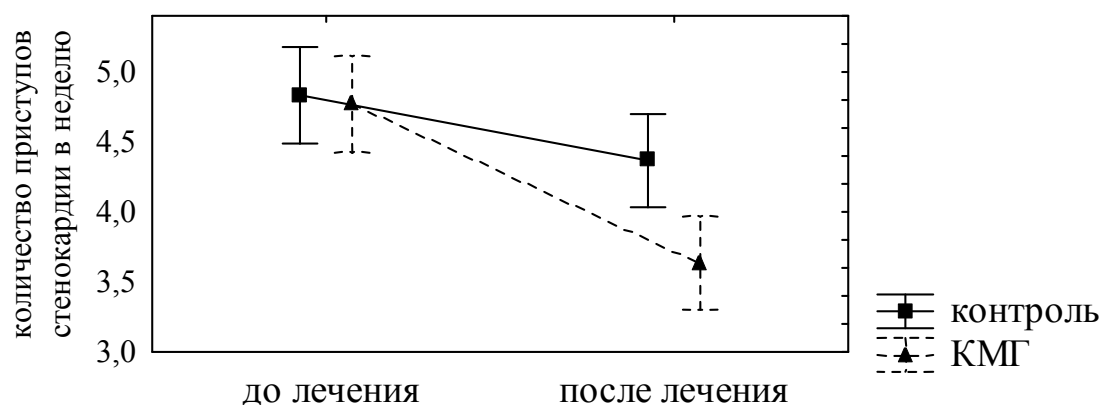


Рис. 4.1.1 - Динамика количества приступов стенокардии под влиянием калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты; межгрупповой эффект: $F = 7,9019$, $P = 0,00672$

Из представленных данных видно, что в основной группе количество приступов стенокардии и применяемого нитроглицерина уменьшилось практически в 2 раза, по сравнению с показателями, полученными в группе контроля.

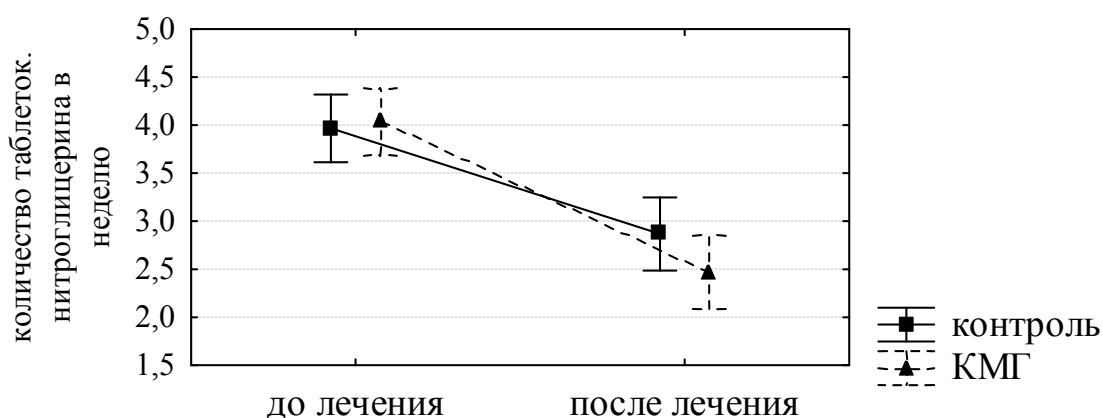


Рис. 4.1.2 - Динамика количества таблеток нитроглицерина в контрольной группе и под влиянием КМГ; межгрупповой эффект: $F=4,504$, $P=0,0381$

Так, если в контрольной группе количество ангинозных приступов и потребляемого нитроглицерина в неделю снизилось в среднем на $9,0 \pm 2,4\%$ ($P < 0,01$), и $27,0 \pm 2,4\%$ ($P < 0,001$), то в группе КМГ - на $21,0 \pm 3,5\%$ ($P = 0,0006$) и $40,6 \pm 4,6\%$ ($P = 0,0002$), соответственно.

Кроме того, следует отметить тот факт, что на фоне применения КМГ выявлялось не только возрастание антиангинального эффекта, но и улучшение общеклинической симптоматики: уменьшение общей слабости, беспокойства, улучшение физической работоспособности. Более 80 % пациентов отмечали уменьшение сердцебиения и ощущений перебоев в области сердца, как в покое, так и при выполнении повседневных физических нагрузок. Положительное воздействие лечения КМГ на течение ИБС у пациентов с ГБ, подтверждается и результатами,

полученными во время проведения тестов с физической нагрузкой на велоэргометре (табл. 4.1.1).

Таблица 4.1.1

Динамика показателей теста с физической нагрузкой у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте под влиянием терапии с включением КМГ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль(n=30)		КМГ(n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Продолжительность нагрузочного теста, с	639,0 $\pm$ 22,5	660,8 $\pm$ 22,9**	607,3 $\pm$ 22,1	632,8 $\pm$ 22,7**
Время до появления ишемической депрессии сегмента ST, с	475,6 $\pm$ 26,0	481 $\pm$ 27,0*	474,7 $\pm$ 25,0	500,0 $\pm$ 25,3*
Время до ангинозного приступа, с	617,8 $\pm$ 21,7	634,0 $\pm$ 21,6**	580,7 $\pm$ 22,3	600,3 $\pm$ 22,0**#
ПМ, Вт	88,7 $\pm$ 3,1	91,9 $\pm$ 3,2**	78,1 $\pm$ 3,0	83,1 $\pm$ 2,9**
Глубина ишемической депрессии сегмента ST, мм	1,67 $\pm$ 0,04	1,54 $\pm$ 0,04**	1,72 $\pm$ 0,06	1,56 $\pm$ 0,05**
Интенсивность болевого синдрома, бал.	1,96 $\pm$ 0,08	1,66 $\pm$ 0,09*	2,1 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1**#
Время восстановления ЭКГ, с	299,3 $\pm$ 15,6	298,3 $\pm$ 15,7	314,0 $\pm$ 18,4	283,3 $\pm$ 18,1**#
ОВР, КГм	3772 $\pm$ 237	3985 $\pm$ 248**	3449 $\pm$ 224	3681 $\pm$ 226**

Примечания, здесь и далее:

- 1) * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,001$ - достоверности при сравнении показателей до и после лечения в группах;
- 2) # - $P < 0,05$ достоверность сдвига до и после лечения между группой КМГ и группой контроля.

После лечения наблюдался рост длительности нагрузочного теста (на $25 \pm 5,3$ сек, $P < 0,01$), мощности пороговой нагрузки (на $4,95 \pm 1,1$ Вт, $P < 0,01$) и объема выполненной работы (на $232,5 \pm 55,5$ Кгм, $P < 0,01$). Наряду с этим, регистрировалось уменьшение глубины ишемической депрессии сегмента ST на пороговой нагрузке (на $0,2 \pm 0,05$ мм, $P = 0,001$), интенсивности болевого синдрома (на $0,5 \pm 0,1$ балл, $P = 0,0003$), времени до появления болевого синдрома и ишемических изменений на ЭКГ (на $19,7 \pm 5,5$ сек, $P = 0,001$ и $25,3 \pm 12,3$ сек, $P = 0,024$, соответственно).

В количественном отношении динамика показателей нагрузочного теста в группе КМГ была выше, чем в группе сравнения. Если у пациентов контрольной группы отмечается достоверный рост длительности теста $3,5 \pm 1,0$ %, пороговой мощности нагрузки в среднем на $3,6 \pm 0,1$ % и увеличение объема выполненной работы на $6,2 \pm 1,9$ %, то в группе КМГ они выросли на $4,6 \pm 1,0$ %, $7,0 \pm 1,7$ % и $7,8 \pm 1,9$ %, соответственно.

Проведенный статистический анализ с использованием факторного анализа с повторными измерениями не выявил статистически значимых различий между группами в отношении таких параметров как «длительность теста» ($R_1 = 8,0 \pm 15,0$, $P_{1-3} = 0,59$) и «мощность пороговой нагрузки» ($R_1 = 3,8 \pm 2,6$, $P_{1-3} = 0,13$).

Применение КМГ сопровождается повышением антиангинального эффекта во время физического стресса. Анализ независимых выборок показал наличие межгрупповых различий в отношении таких параметров, как время возникновения ангинозного приступа ($P_{1-3} < 0,01$) и интенсивность болевого приступа ($P_{1-3} < 0,01$) во время физического стресса. Так, если интенсивность болевого приступа в основной группе уменьшилась в среднем на 23 %, а время до появления ангинозного приступа на 3,7 %, то в группе сравнения динамика этих показателей составила в среднем 13,7 % и 2,8 %, соответственно.

Повышение толерантности к физической нагрузке сопровождалось и улучшением показателей характеризующие адаптационные возможности

сердечно сосудистой системы во время физического стресса (табл. 4.1.2). Для сравнения полученных результатов при выполнении нагрузки различной мощности, рассчитывались предложенные коэффициенты прироста показателей на единицу выполненной работы, позволяющие объективно судить о резервных возможностях сердечно - сосудистой системы во время нагрузки [44,45].

Таблица 4.1.2

Динамика индексов экономизации сердечно - сосудистой системы во время физического стресса под влиянием КМГ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	2	3	4	5
ЧСС исх., мин ⁻¹	70,7 +1,8	69,7+1,6	68,1+1,5	67,0+1,9
ЧСС порог, мин ⁻¹	128,4 +2,5	126,3+2,2	117,9+3,5	115,1+3,7*#
ХР, мин ⁻¹	57,7+2,9	56,6+2,6	49,8+3,4	48,1+3,1*#
КП ЧСС, усл. ед.	1,67+0,10	1,55+0,10	1,55+0,10	1,38+0,10* #
КП ДП, усл. ед.	5,0+0,2	5,1+0,2**	4,6+0,2	4,8+0,2**
МПО ₂ , МЕ	6,9+0,4	6,3+0,4**	6,8+0,4	6,0+0,4**
КП МПО ₂ , усл. ед.	0,141+0,006	0,136+0,006*	0,142+0,005	0,139+0,006*

В группе КМГ отмечалось уменьшение КП ДП и КП МПО₂ (на 11,5±1,8 % и 2,1±1.2 %, соответственно, $P_{1-3}=0,09$) сопоставимое с результатами, полученными в группе сравнения

Значимые изменения между группами отмечались в отношении КП ЧСС. Величина показателя выросла на 8,4±3,5 % на фоне применения КМГ и на 5,7±2,4 % в группе контроля, ($P_{1-3}=0,003$).

Изменения данного параметра указывает, что одним из возможных механизмов реализации дополнительной антиангинальной эффективности КМГ в условиях повседневных нагрузок и при физическом стрессе может быть ограничение прироста ЧСС. Данное предположение подтверждается и результатами проведенного корреляционного анализа. Отмечены значимые корреляции между снижением ЧСС и количеством ангинозных приступов и потребляемого нитроглицерина в неделю после лечения ($r = 0,41$, $P = 0,025$ и $r = 0,55$, $P = 0,003$, соответственно).

На этапе физической нагрузки выявлена четкая отрицательная корреляционная зависимость между снижением ЧСС на единицу выполненной работы и временем наступления болевого синдрома и ишемических изменений на ЭКГ ($r = -0,4$, $P = 0,028$ и $r = -0,38$, $P = 0,039$, соответственно).

Наряду с вышеуказанными изменениями в группе КМГ отмечаются достоверные сдвиги в отношении восстановительного периода. Отмечалось более быстрое восстановление параметров ЭКГ, уменьшение 15,2 % времени купирования болевого синдрома и на 12,0 % времени восстановления исходной ЧСС, что свидетельствует о повышении резервных способностей сердца. На рис 4.1.3 показана динамика времени восстановления ЭКГ после физического стресса.

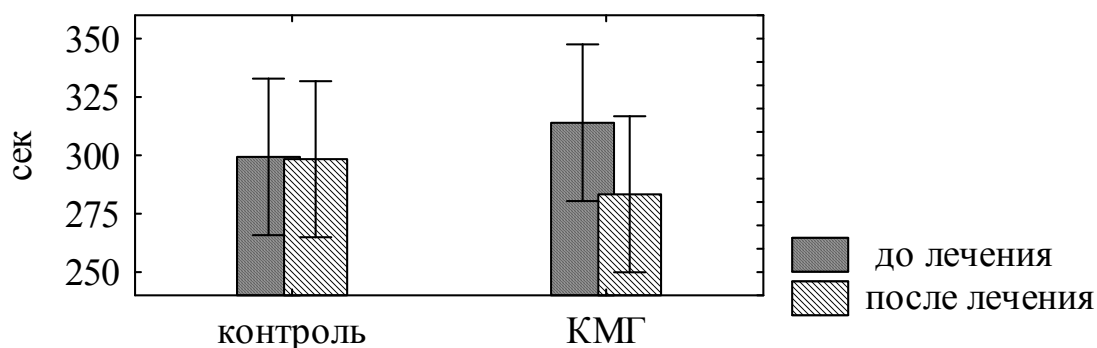


Рис. 4.1.3 - Влияние КМГ на течение восстановительного периода у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте; межгрупповой эффект: $F = 9,4464$, $P = 0,00322$

В сравнении с контрольной группой этот показатель достоверно вырос в среднем более чем на 10 %.

Отсутствие достоверных различий между группой контроля и группой сравнения в отношении антиишемической эффективности препарата во время физического стресса, несмотря на более выраженные количественные сдвиги по целому ряду параметров, может быть обусловлено в первую очередь невысокой чувствительностью методов статистического анализа (40 %), обусловленную небольшим объемом анализируемой выборки не позволяющей разграничить указанные изменения. На основании полученных данных можно говорить как о наличии дополнительного антиангинального эффекта препарата в условиях повседневных нагрузок и во время физического стресса, так и об увеличении резервных возможностей сердечно-сосудистой системы под влиянием терапии КМГ.

Результаты, полученные при суточном мониторингировании ЭКГ, в большей степени указывают на увеличение антиангинальной и антиишемической эффективности при дополнительном приеме КМГ (табл. 4.1.3).

Таблица 4.1.3

Динамика показателей суточного мониторингирования ЭКГ у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте под влиянием КМГ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	2	3	4	5
ЧСС макс., мин ⁻¹	110,4 $\pm$ 3,1	108,5 $\pm$ 2,7	119,0 $\pm$ 3,4	102,4 $\pm$ 2,9*#
ЧСС мин., мин ⁻¹	53,5 $\pm$ 1,8	55,2 $\pm$ 1,7	55,9 $\pm$ 1,1	53,0 $\pm$ 1,1*#
ЧСС среднее, мин ⁻¹	68,5 $\pm$ 1,8	67,3 $\pm$ 1,6	68,7 $\pm$ 1,8	65,0 $\pm$ 1,4*#
Количество эпизодов ишемии, за сутки	3,3 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 0,5**
Длительность эпизодов ишемии, мин	23,6 $\pm$ 5,9	20,4 $\pm$ 5,3	29,7 $\pm$ 5,6	15,6 $\pm$ 4,7***#

продолжение табл. 4.1.3

1	2	3	4	5
Максимальная амплитуда смещения сегмента ST, м				
Отведение V4	0,95±0,10	0,89±0,09	1,11±0,11	0,81±0,05*#
Отведение Y	0,92±0,12	0,80±0,09	1,23±0,13	0,82±0,07*#
Отведение V6	0,96±0,14	0,86±0,1	1,26±0,14	0,91±0,09*#
Суммарный интеграл смещения сегмента ST, мкВ/мин	2858±687	2601±657	3167±405	1393±319**#
ЖЭ, сутки	27,1±14,7	25,0±13,9	201±74	38,9±21,1*#
НЖЭ, сутки	98,8±32,9	94,4±28,3	294±98	89,2±43,2*#
ПФП, сутки	0,4±0,1	0,3±0,1*	0,5±0,1	0,3±0,1*#

При сопоставлении данных, полученных при анализе дневников пациентов и результатов ХМЭКГ, зафиксировано уменьшение в среднем на 40 % общего количества ишемических эпизодов (на $1,5\pm0,4$ эпизодов/сутки, $P=0001$) и на 47,5 %, длительности болевых и безболевых эпизодов ишемии за сутки (на $14,1\pm3,6$ мин, $P=0,0004$). Изменения этих показателей были более выраженными по сравнению с результатами, полученными в группе сравнения ($P_{1-3}=0,037$).

Достоверно по отношению к группе сравнения уменьшилась и максимальная амплитуда смещения сегмента ST в регистрируемых отведениях ЭКГ. В отведении V4 на $0,3\pm0,09$ мм ($P=0003$), в ортогональном отведении Y на $0,41\pm0,13$ мм ($P=0003$) и отведении V6 на $0,36\pm0,14$ мм ($P=0016$).

Значимые различия при сравнении с контролем отмечаются в отношении снижения суммарного интеграла смещения сегмента ST в регистрируемых отведениях. Использование данного интегрального показателя позволяет более адекватно оценить влияние препаратов на период реполяризации во время суточного мониторингирования ЭКГ [235,236]. На рис. 4.1.4. показано изменение суммарного показателя интеграла до и после лечения. Отмечены статистически достоверные сдвиги по отношению к группе сравнения.

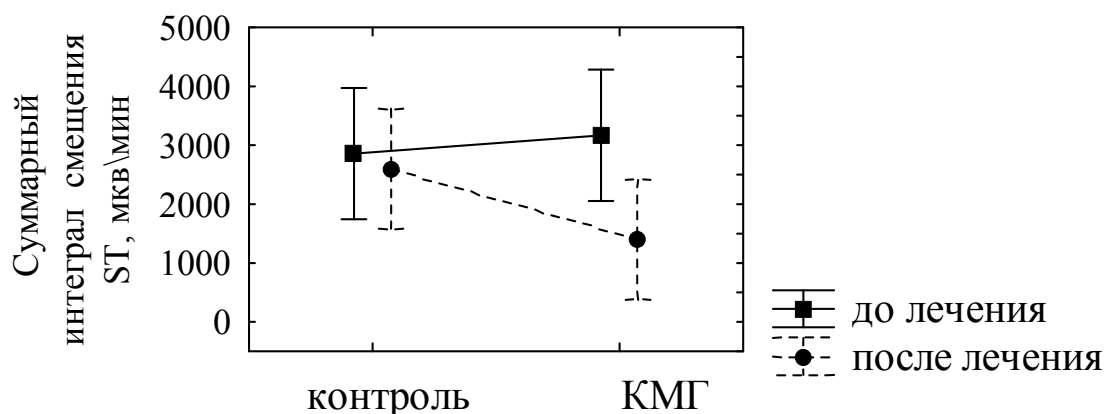


Рис. 4.1.4 - Изменение величины суммарного интеграла смещения сегмента ST под влиянием КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ пожилого возраста (по данным суточного мониторинга ЭКГ); межгрупповой эффект: $F = 8,9431$, $P = 0,00408$.

Улучшение процессов реполяризации в миокарде у больных на фоне терапии препаратом сопровождается снижением как среднесуточных значений ЧСС (на $3,7 \pm 1,5$ в мин^{-1} , $P = 0,0017$), так и уменьшением уровней минимальных (на $2,9 \pm 1,3$ в мин^{-1} , $P = 0,034$) и максимальных значений сердечного ритма (на $17,4 \pm 3,8$ в мин^{-1} , $P < 0,01$). Полученные изменения были статистически значимы в сравнении с группой контроля (рис 4.1.5).

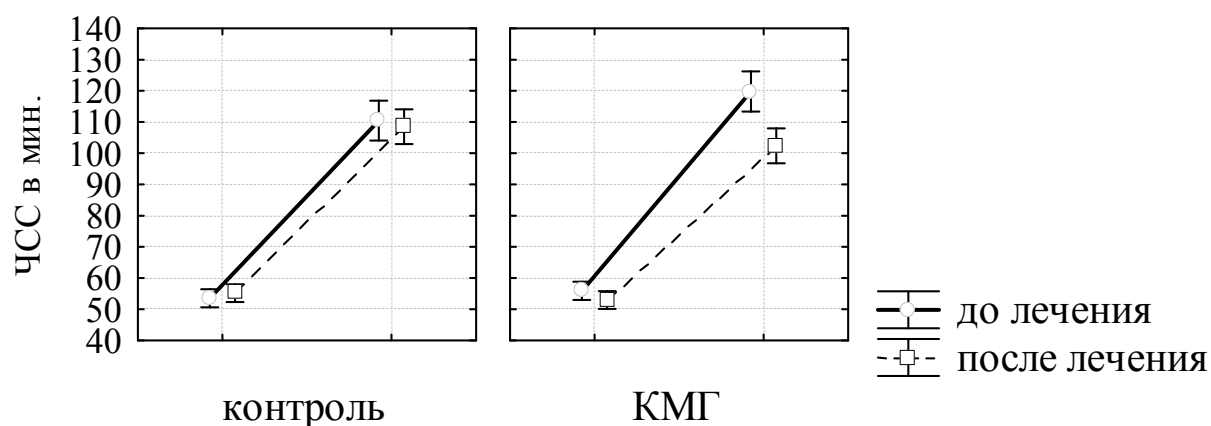


Рис. 4.1.5 - Изменение среднесуточных значений максимальной и минимальной ЧСС под влиянием КМГ (по данным суточного мониторинга ЭКГ); межгрупповой эффект: $F = 5,2128$ ($P = 0,02610$).

Межгрупповой эффект рассчитывали с учетом многомерных критериев значимости для максимальных и минимальных показателей ЧСС.

Таким образом, при сравнительном анализе в группе КМГ отмечена четкая тенденция к снижению средней ЧСС ($P_{1-3}=0,03$) и ограничение максимальных значений сердечного ритма ($P_{1-3}=0,0027$), что является дополнительным фактором для реализации антиангинальной и антиишемической эффективности КМГ.

Наряду с этим в основной группе наблюдается достоверное, более чем в 3 раза уменьшение количества ЖЭ и НЖЭ. Проведенный анализ показал наличие достоверной прямой корреляционной зависимости между снижением количества ЖЭ и ограничением максимальной ЧСС описываемое уравнением регрессии: $\Delta \text{ЖЭ} (\text{ЖЭ до лечения} - \text{ЖЭ после лечения}) = 114,01 + 4,9205 * \Delta \text{ЧСС} (\text{ЧСС максимальное до лечения} - \text{ЧСС максимальное после лечения})$ (рис. 4.1.6).

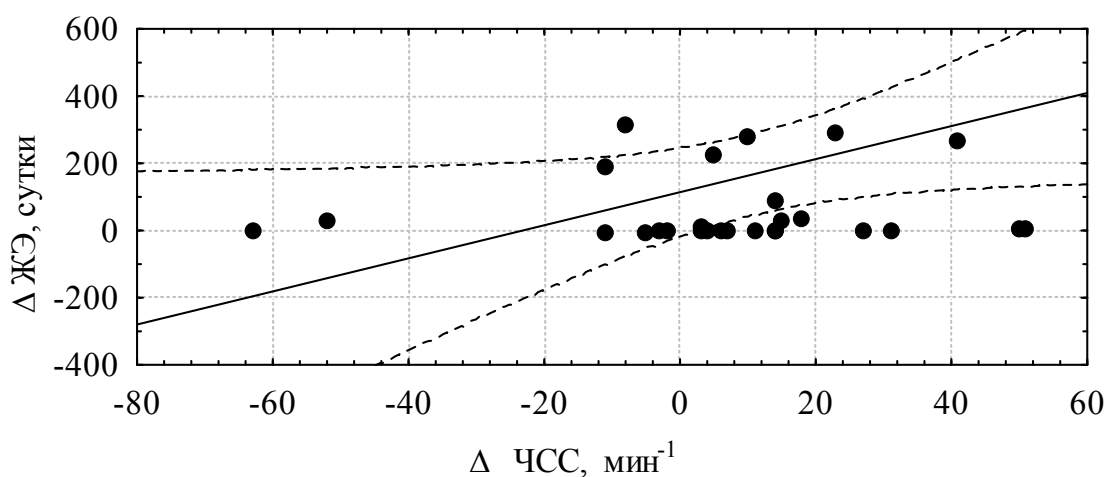


Рис. 4.1.6 - Корреляция между снижением количества ЖЭ и ограничением максимальной ЧСС у больных ИБС в сочетании с ГБ на фоне приема КМГ; $r = 0,36$, $P < 0,05$

Отмеченное дополнительное влияние КМГ в отношении ЧСС, также возможно связано с антиаритмической эффективностью препарата [39].

Таким образом, применение калиевой и магниевой солей пентооксикапроновой (глюконовой кислоты) в составе комплексной гемодинамической терапии у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте оказывает дополнительный антиангинальный, антиишемический и антиаритмический эффект, что подтверждается и данными других исследований [35-39]. Однако, следует отметить что большинство клинических эффектов препарата невозможно объяснить только содержанием ионов магния и калия в его составе, поскольку их концентрация значительно меньше, нежели в аналогичных, калия и магния содержащих веществах, например в аспарагинатах [40]. Следует предположить, что протекторный эффект солей глюконовой кислоты реализуется благодаря адаптационной оптимизации энергетического обмена, обусловленной косвенным влиянием пентооксикапроновой кислоты на метаболизм глюкозы за счет активации пентозного шунта, а также дополнительным влиянием магния, являющегося триггером большинства энергозависимых процессов [38]. Немаловажное значение, имеет и влияние препарата на систему антиоксидантной защиты [34]. Таким образом, соли пентооксикапроновой кислоты выступают в роли своеобразного метаболического регулятора биохимических процессов в миокарде в зависимости от степени его обеспеченности кислородом, и могут с успехом применяться для улучшения функционального состояния сердечно - сосудистой системы у пациентов пожилого возраста.

Выводы

Дополнительное назначение КМГ к стандартной терапии значительно уменьшает клинические проявления ИБС у пожилых больных с ГБ, что проявляется уменьшением количества ангинозных приступов и количества потребляемого нитроглицерина в неделю, снижением интенсивности и длительности болевых приступов во время физической нагрузки.

Применение КМГ не сопровождается значимым в сравнении с контролем повышением толерантности к физической нагрузке. Отмечается значимое, в сравнении с контрольной группой увеличение времени до появления ишемических изменений на ЭКГ и времени до появления болевого синдрома.

Присоединение КМГ к стандартной терапии улучшает функционирование сердечно - сосудистой системы во время физического стресса - уменьшается прирост ЧСС на единицу выполненной работы, сокращается время восстановительного периода после нагрузки.

Антиишемическая эффективность КМГ в большей степени реализуется в условиях привычных физических нагрузок, чем во время физического стресса - по данным ХМЭКГ уменьшается количество, длительность и глубина ишемических эпизодов за сутки.

Назначение КМГ оказывает дополнительное антиаритмическое действие - уменьшается количество желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма.

4.2 Влияние калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты в составе стандартной терапии на офисные и суточные показатели АД и прессорные реакции во время физического стресса у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

После лечения в группе КМГ не только сохранялись достигнутые целевые значения САД и ДАД, но и отмечалось их дополнительное снижение. Офисное САД уменьшилось на $2,3 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($P=0,03$), ДАД - на $1,8 \pm 0,9$ мм рт. ст. ($P=0,02$). Полученные результаты были сопоставимы с результатами, полученными в группе контроля ($P_{1-3}=0,68$). Результаты представлены в табл. 4.2.1.

Таблица. 4.2.1

Динамика показателей офисного АД и ЧСС под влиянием терапии с включением калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты

Показатели	Контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	Величина показателя (M±m)			
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД, мм рт. ст.	132 ±1,2	130,3±1,3*	136,8±1,4	134,5±1,5*
ДАД, мм рт. ст.	80,5±0,9	79,80,7	83,7±0,9	81,8±0,7
ЧСС, мин ⁻¹	73,7 ± 1,8	72,5±1,6*	65±1,5	61,9±1,7*#

Наряду с этим, достоверные сдвиги между исследуемыми выборками получены в отношении изменения ЧСС. В группе КМГ снижение ЧСС было статистически значимым при сравнении с группой контроля (на 3,2±1,4 в мин⁻¹ против 1,1±0,9 в мин⁻¹, P₁₋₃= 0,03).

Для объективизации результатов офисного измерения и оценки суточной динамики АД проводилось СМАД (табл. 4.2.2).

Таблица 4.2.2

Динамика показателей суточного мониторирования АД у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте под влиянием терапии с включением КМГ (M±m)

Показатели	Контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	2	3	4	5
САД ₂₄ , мм рт. ст.	123,7±2,1	123,1±2,0	123,0±2,2	120,1±2,0*#
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	72,3± 1,8	68,6± 2,9*	74,5± 1,4	71,4± 1,5*#
ВАР САД ₂₄ , мм рт. ст.	11,9±1,2	11,5± 1,2	13,9±1,3	14,1± 1,4
ВАР ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	10,0±0,8	10,1±0,7	11,5±2,9	9,8±0,8

продолжение табл. 4.2.2

1	2	3	4	5
ПАД ₂₄ , мм рт. ст.	51,4 $\pm$ 2,4	54,5 $\pm$ 3,0	48,9 $\pm$ 1,8	49 $\pm$ 2,1
САДд, мм рт. ст.	127,5 $\pm$ 2,7	128,3 $\pm$ 2,6	127,0 $\pm$ 2,2	126,3 $\pm$ 2,1
ДАДд, мм рт. ст.	73,2 $\pm$ 1,9	74,5 $\pm$ 1,9	77,3 $\pm$ 1,5	76,0 $\pm$ 2,0
ВАР САДд, мм рт. ст.	15,0 $\pm$ 0,9	15,5 $\pm$ 0,7	16,7 $\pm$ 1,1	14,7 $\pm$ 0,5
ВАР ДАДд, мм рт. ст.	11,2 $\pm$ 1,0	11,9 $\pm$ 1,2	11,5 $\pm$ 0,8	11,8 $\pm$ 1,0
ПАДд, мм рт. ст.	53,5 $\pm$ 2,5	53,8 $\pm$ 2,3	47,7 $\pm$ 2,4	49,0 $\pm$ 2,0
САДн, мм рт. ст.	114,9 $\pm$ 2,1	114,0 $\pm$ 2,1	115,7 $\pm$ 1,9	111,9 $\pm$ 1,6*#
ДАДн, мм рт. ст.	66,5 $\pm$ 1,6	64,6 $\pm$ 1,6*	68,1 $\pm$ 1,4	65,2 $\pm$ 1,6*
ВАР САДн, мм рт. ст.	13,5 $\pm$ 1,5	15,3 $\pm$ 1,3	11,6 $\pm$ 1,0	14,4 $\pm$ 1,2
ВАР ДАДн, мм рт. ст.	9,9 $\pm$ 0,7	10,3 $\pm$ 0,7	8,8 $\pm$ 0,7	10,7 $\pm$ 0,7
ПАДн, мм рт. ст.	48,4 $\pm$ 2,0	49,4 $\pm$ 1,9	49,7 $\pm$ 1,7	50,3 $\pm$ 2,2
СНС САД, %	9,2 $\pm$ 1,8	10,7 $\pm$ 1,6*	8,5 $\pm$ 1,5	11,0 $\pm$ 1,3*
СНС ДАД, %	9,2 $\pm$ 2,4	12,5 $\pm$ 2,4*	11,4 $\pm$ 1,8	13,2 $\pm$ 2,4*
СУП САД, мм рт.ст./ч	12,8 $\pm$ 1,0	10,6 $\pm$ 0,9*	12,9 $\pm$ 1,3	10,3 $\pm$ 1,2*
СУПДАД, мм рт.ст./ч	5,2 $\pm$ 0,6	5,0 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,6

При анализе суточной динамики АД в группе КМГ не отмечалось достоверных сдвигов в отношении уровней САДд и ДАДд, но наблюдалась тенденция к более выраженному снижению как САД (на 3,8 $\pm$ 2,0 мм рт.ст., $P=0,035$), так и ДАД в ночной период (на 3,0 $\pm$ 1,5 мм рт.ст., $P=0,018$).

Снижение САДн было более значимым, в сравнении с изменением этого показателя в контрольной группе ($P_{1-3}=0,048$), тогда как динамика ДАДн было сопоставимы с результатами, полученными в группе сравнения ($P_{1-3}=0,09$). Наряду с уменьшением ночного АД, отмечается увеличение СНС как для САД (на 2,6 $\pm$ 1,9 %, $P=0,045$), так и для ДАД (на 1,4 $\pm$ 2,7 %, $P=0,02$), однако при сравнении с контролем, существенных различий в отношении динамики этих показателей не наблюдалось ($F=0,79$, $P_{1-3}=0,38$).

В анализируемой выборке статистически значимых отличия между

группами были выявлены при анализе суточной структуры АД (рис. 4.2.1 и рис. 4.2.2).

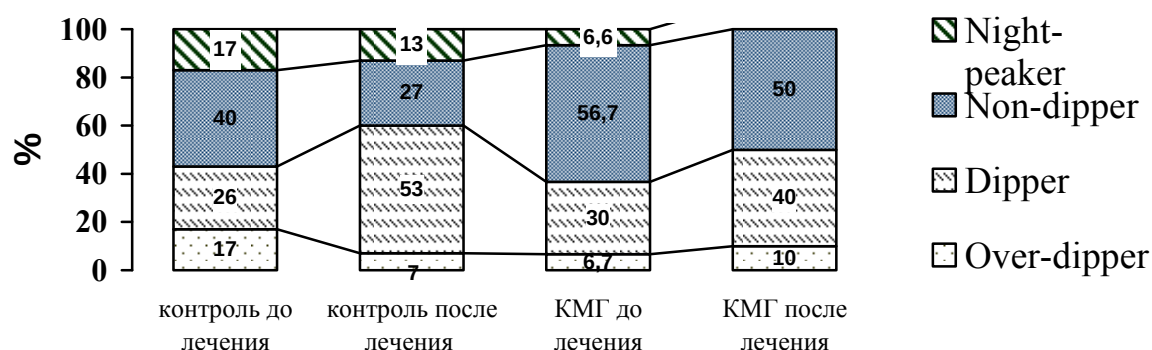


Рис. 4.2.1 - Изменение структуры циркадного ритма САД у пациентов группы контроля и группы КМГ (% больных)

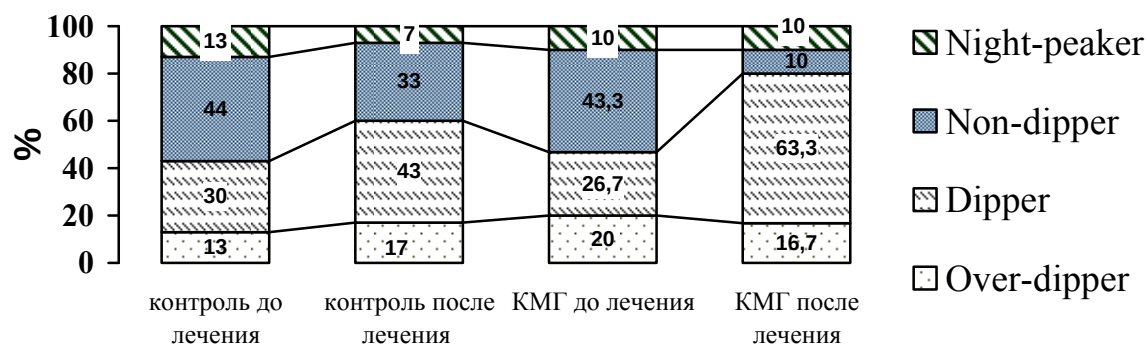


Рис. 4.2.2 - Изменение структуры циркадного ритма ДАД у пациентов группы контроля и группы КМГ (% больных)

Несмотря на достигнутые целевые уровни АД, практически у 70 % пациентов в группе КМГ до лечения отмечались нарушения циркадного ритма АД. Нормальный тип циркадного ритма АД (dipper) регистрировался меньше, чем у половины обследованных больных. Недостаточное ночное снижение (Non dipperс тип) или отсутствие ночного снижения (Night-peaker тип) САД или ДАД отмечались более чем у 60 %. После лечения, в группе КМГ не выявлено больных, имеющих Night-peaker тип реакции

САД, тогда как процентное отношение пациентов по ДАД не изменилось. Изменение количество пациентов с Night-peaker типом было сопоставимо с контролем как для САД ($\chi^2=0,25$, $P_{1-3}=0,6$), так и для ДАД ($\chi^2=2,0$, $P_{1-3}=0,16$).

Значимые сдвиги при сравнении с группой контроля отмечены в отношении роста количества пациентов с нормальным Dipper типом циркадного ритма и уменьшения количества Non-dipper в структуре суточного ритма преимущественно по ДАД ($\chi^2=4,6$, $P_{1-3}=0,029$). Наряду с этим отмечалось и рост числа Over-dippers ($\chi^2=4,83$, $p_{1-3}=0,027$), которое из-за незначительной степени снижения (не более 21 %) не сопровождалось ухудшением течения сопутствующей ИБС.

Таким образом, результаты СМАД свидетельствуют, что наряду с тенденцией к снижению среднесуточных уровней как САД, так и ДАД в группе КМГ отмечается нормализация суточных циркадных ритмов АД и эти изменения являются статистически значимыми при сопоставлении с группой сравнения.

Нормализацией циркадных ритмов АД в группе КМГ не сопровождалось достоверным в сравнении с контролем уменьшением утренних пиков АД. СУП САД уменьшилась на $2,8 \pm 1,0$ мм рт.ст./ч ($P=0008$), СУП ДАД на $0,93 \pm 0,9$ мм рт.ст./ч ($P=003$), что было сопоставимо с результатами, полученными в группе сравнения. Не было зарегистрировано и достоверного изменения суточной вариабельности АД. Средние суточные значения ПАД в обеих группах, также не изменились.

Снижение среднесуточных значений АД в группе КМГ сопровождалось снижением суточных индексов нагрузки давления (табл. 4.2.3). Как видно из представленных данных, после лечения отмечается тенденция к нормализации средних значений индекса времени (ИВ), как по САД, так и по ДАД при отсутствии достоверной динамики показателей в группе КМГ.

Таблица 4.2.3

Динамика суточных индексов нагрузки давлением под влиянием терапии с включением КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИБ САД ₂₄ , %	29,9 $\pm$ 4,0	28,7 $\pm$ 3,7	29,3 $\pm$ 4,6	25,1 $\pm$ 4,0
ИБ САД _д , %	23,8 $\pm$ 4,5	24,7 $\pm$ 4,1	24,5 $\pm$ 4,6	23,5 $\pm$ 4,6
ИБ САД _н , %	35,5 $\pm$ 5,8	36,3 $\pm$ 4,9	35,4 $\pm$ 6,3	26,1 $\pm$ 4,4
ИБ ДАД ₂₄ , %	10,5 $\pm$ 2,8	10,1 $\pm$ 2,9	14,6 $\pm$ 2,7	13,0 $\pm$ 2,6
ИБ ДАД _д , %	10,0 $\pm$ 3,4	10,1 $\pm$ 3,7	17,1 $\pm$ 4,2	17,4 $\pm$ 4,5
ИБ ДАД _н , %	12,3 $\pm$ 2,8	11,3 $\pm$ 2,9	11,6 $\pm$ 3,2	10,2 $\pm$ 3,4
ИП САД ₂₄ , мм*ч	72,2 $\pm$ 12,9	67,8 $\pm$ 10,2*	73,5 $\pm$ 10,0	58,4 $\pm$ 10,1*#
ИП САД _д мм*ч ,	38,5 $\pm$ 8,2	38,3 $\pm$ 7,5	43,4 $\pm$ 10,0	35,9 $\pm$ 8,6
ИП САД _н , мм*ч	27,0 $\pm$ 4,6	30,0 $\pm$ 4,1	35,4 $\pm$ 9,1	25,8 $\pm$ 6,6*#
ИП ДАД ₂₄ , мм*ч	19,0 $\pm$ 8,1	16,5 $\pm$ 3,7*	26,6 $\pm$ 4,8	20,9 $\pm$ 7,5*#
ИП ДАД _д , мм*ч	14,7 $\pm$ 6,6	15,4 $\pm$ 4,2	17,8 $\pm$ 4,3	16,5 $\pm$ 4,4
ИП ДАД _н , мм*ч	4,5 $\pm$ 1,7	4,7 $\pm$ 1,7	6,2 $\pm$ 1,8	4,3 $\pm$ 1,0*#

Так, на $4,1 \pm 3,1$ % ($P=0,5$) и на $1,5 \pm 2,7$ % ($P=0,9$) уменьшилось среднесуточное значение, на $1,0 \pm 4,0$ % ($P=0,9$) и $0,3 \pm 4,0$ % ($P=0,9$) снизились дневные и на $9,3 \pm 6,2$ % ($P=0,4$) и $1,3 \pm 3,5$ % ($P=0,3$) изменились ночные показатели ИВ для САД и ДАД, соответственно. Полученные изменения ИВ были недостоверны и сопоставимы с данными, зарегистрированными в группе сравнения.

Если в отношении ИВ можно говорить лишь о количественных тенденциях в изменения этого показателя, то для среднесуточных и средненочных значений индекса площади (ИП) эти изменения были статистически достоверны как внутри группы, так и при сопоставлении с группой сравнения. После лечения в группе КМГ среднесуточные значения

ИП для САД и ДАД уменьшились на $15,0 \pm 8,2$ мм*ч ($P=0,000003$) и $5,7 \pm 7,5$ мм*ч ($P=0,0003$), соответственно. Среднедневные показатели снизились на $7,6 \pm 11,0$ мм*ч ($P=0,6$) и $1,2 \pm 4,5$ мм*ч ($P=0,8$) и средненочные - значения уменьшились на $9,5 \pm 9,8$ мм*ч ($P=0,02$) и $1,9 \pm 1,7$ мм*ч ($P=0,03$), соответственно. При сопоставлении с контрольной группой по апостероидному критерию Фишера достоверные различия выявлены для ИП САД₂₄ (Критерий Фишера 0,05 в группе и 0,56, соответственно для группы сравнения). Более значимые межгрупповые различия получены в отношении динамики ИП ДАД₂₄ ($F=3,1$, $P_{1-3}=0,003$), ИП САД_н ($F=8,4$, $P_{1-3}=0,0006$), и ИП ДАД_н ($F=3,8$, $P_{1-3}=0,006$).

Таким образом, результаты суточного мониторингирования АД свидетельствуют, что терапия с включением КМГ сопровождается снижением среднесуточных значений АД, индексов нагрузки давлением и нормализацией суточных ритмов АД. Потенцирование эффективности стандартной терапии при включении КМГ возможно, связано как с влиянием препарата на перекисное окисление липидов и, как следствие опосредованное улучшение функции сосудистого эндотелия, так и с воздействием препарата на ВСР и снижением симпатической вегетативной активности [37,38,198].

Результаты офисного и суточного измерения АД и ЧСС, отражая эффективность медикаментозного контроля в покое и при повседневных нагрузках, не отображают влияние терапии на реакции АД и ЧСС при физической нагрузке, что особенно важно для оценки эффективности лечения. Влияние КМГ на динамику АД и ЧСС при физическом стрессе проводились отображено в табл. 4.2.4. Как видно из показателей таблицы, в исходном состоянии изменения САД, ДАД и ЧСС были сопоставимы с результатами, полученными при офисном измерении АД. Анализ показателей АД на разных этапах нагрузки наблюдалась снижение уровня САД, ДАД в сравнении с исходными показателями до лечения. Так, при выполнении стандартной нагрузки 50 Вт, уровень САД снизился на $2,8 \pm 1,3$

мм рт. ст. ($P=0,04$), ДАД на $4,5 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($P=0,0004$) при отсутствии достоверных изменений ЧСС ($P=0,09$).

Таблица 4.2.4

Динамика АД и ЧСС на этапах физической нагрузки под влиянием терапии калиевой и магниевой солями глюконовой кислоты ($M \pm m$)

Показатели	контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Исходные показатели				
САД, мм рт. ст.	$129,2 \pm 1,6$	$127,3 \pm 1,4^*$	$132,0 \pm 1,4$	$130,0 \pm 1,4^*$
ДАД, мм рт. ст.	$77,8 \pm 0,1$	$77,7 \pm 0,74$	$78,3 \pm 1,1$	$77,5 \pm 0,9$
ЧСС, мин ⁻¹	$70,7 \pm 1,8$	$69,7 \pm 1,6$	$68,1 \pm 1,5$	$67,0 \pm 1,5$
Стандартная нагрузка 50 Вт				
САД, мм рт. ст.	$160,0 \pm 2,8$	$155,7 \pm 3,0^*$	$159,0 \pm 2,8$	$156,2 \pm 2,6^*$
ДАД, мм рт. ст.	$93,2 \pm 2,1$	$87,7 \pm 1,6^{**}$	$91,3 \pm 1,6$	$86,8 \pm 1,1^{**}$
ЧСС, мин ⁻¹	$105,2 \pm 2,3$	$102,4 \pm 2,2^*$	$94,1 \pm 2,2$	$92,0 \pm 2,5$
Пороговая нагрузка				
САД, мм рт. ст.	$183,3 \pm 3,5$	$178,8 \pm 3,1^*$	$180,5 \pm 2,6$	$175,0 \pm 2,7^{**}$
ДАД, мм рт. ст.	$103,0 \pm 2,3$	$101,2 \pm 2,1$	$96,0 \pm 1,8$	$94,7 \pm 1,4^*$
ЧСС, мин ⁻¹	$128,4 \pm 2,5$	$126,3 \pm 2,2$	$117,9 \pm 3,5$	$115,1 \pm 3,7^*$
3-я мин восстановительного периода				
САД мм рт. ст.	$151,3 \pm 3,7$	$148,8 \pm 3,3^*$	$152,0 \pm 3,1$	$145,3 \pm 3,5^{**}$
ДАД, мм рт. ст.	$84,8 \pm 1,9$	$84,2 \pm 1,2$	$86,7 \pm 1,3$	$81,5 \pm 1,5^{**\#}$
ЧСС, мин ⁻¹	$99,1 \pm 2,5$	$97,2 \pm 2,8$	$87,5,3 \pm 2,7$	$85,1 \pm 3,2^*$
Последняя минута восстановительного периода				
САД, мм рт. ст.	$137,5 \pm 2,9$	$134,2 \pm 2,6^*$	$137,8 \pm 2,9$	$134,5 \pm 2,7^*$
ДАД, мм рт. ст.	$81,8 \pm 1,7$	$80,7 \pm 1,5$	$81,2 \pm 1,5$	$78,3 \pm 1,4^*$
ЧСС, мин ⁻¹	$87,1 \pm 2,6$	$85,4 \pm 1,9$	$77,9 \pm 2,2$	$74,8 \pm 2,7^*$
Коэффициенты прироста на единицу выполненной работы				
КП САД, усл. ед.	$1,57 \pm 0,12$	$1,42 \pm 0,10^{**}$	$1,56 \pm 0,11$	$1,31 \pm 0,10^{**\#}$
КП ДАД, усл. ед.	$0,70 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,07$	$0,64 \pm 0,07$	$0,51 \pm 0,06$

На высоте пороговой нагрузки при более высоком, чем до лечения уровне мощности, САД уменьшился на $5,5 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($P=0,006$), ДАД на $3,3 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($P=0,026$), ЧСС снизилась на $2,8 \pm 1,4$ в мин ($P=0,01$).

Для оценки функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы во время физического стресса рассчитывали предложенные

коэффициенты прироста показателей на единицу выполненной работы. В группе КМГ регистрировалось снижение КП САД на $13,6 \pm 3,7$ % ($P=0,0008$) и КП ДАД на $16,8 \pm 10,1$ % ($P=0,026$), что указывает на ограничении гипертензивных реакций на фоне проводимой терапии. Для сравнения с контролем полученных достоверных разностей между выборками использовали апостероидные критерии наименьшей значимой разности и критерий Тьюки. Приближенные вероятности полученных различий для КП САД являются достоверными для группы КМГ ($P=0,0004$) и могут рассматриваться на уровне тенденций для группы контроля ($P=0,062$). Для КП ДАД проведенный статистический анализ не выявил значимых различий между группами сравнения и основной группой ($P=0,72$ и $P=0,067$, соответственно). Динамика КП ЧСС была подробно отображена в главе 4.1.

Наряду с достоверным ограничением прироста САД во время физической нагрузки в группе КМГ отмечаются более значимые изменения уровней АД и ЧСС в период реституции. Отмечается значимое в сравнении с контролем более быстрое восстановление исходных значений ЧСС и ДАД ($P_{1-3} = 0,02$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об ограничении выраженности прессорных и хронотропных реакций, как во время, так и после физического стресса при дополнительном назначении КМГ к стандартной терапии.

Выводы:

Использование КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте, усиливает гипотензивное действие стандартного лечения - отмечается снижение среднесуточного САД и ДАД и индексов нагрузки давлением.

Дополнительное применение КМГ приводит к нормализации циркадного ритма АД: уменьшается количество больных с Non dippers типом циркадного ритма и возрастает количество пациентов с нормальным (Dipper) типом суточного ритма АД.

Применение КМГ сопровождается уменьшением выраженности гемодинамических реакций вовремя физического стресса: отмечается снижение КП САД и более быстрое восстановление исходных уровней АД в период реституции.

Раздел 4.3 Влияние калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты на вариабельность сердечного ритма у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

При сравнении исходных значений ВСР было выявлено существенные различия между группой контроля и группой КМГ. В группе КМГ регистрировались достоверно более низкие, при сравнении с контролем временные показатели ВСР, отмечалось уменьшение общей мощности спектра и мощности LF, что свидетельствовало как о снижении общей вариабельности, так и ослаблении симпатических и барорефлекторных влияний на сердечный ритм (табл. 4.3.1).

Таблица 4.3.1

Изменение спектральных показателей ВСР у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте под влиянием лечения с включением КМГ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	2	3	4	5
TP ₂₄ , мс ²	2372 $\pm$ 47	2451 $\pm$ 51	2078 $\pm$ 69	2227 $\pm$ 64*
VLF ₂₄ , мс ²	1339 $\pm$ 41	1374 $\pm$ 48	1339 $\pm$ 64	1402 $\pm$ 46
LF ₂₄ , мс ²	734 $\pm$ 18	755	431 $\pm$ 32	483 $\pm$ 28
HF ₂₄ , мс ²	300 $\pm$ 23	322 $\pm$ 14*	308 $\pm$ 13	341 $\pm$ 12*
LF ₂₄ /HF ₂₄	2,74 $\pm$ 0,15	2,50 $\pm$ 0,13	1,42 $\pm$ 0,11	1,43 $\pm$ 0,08
nLF ₂₄ , %	71,8 $\pm$ 1,3	70,3 $\pm$ 1,0	56,3 $\pm$ 2,1	57,5 $\pm$ 1,6

продолжение табл. 4.3.1

1	2	3	4	5
nHF ₂₄ , %	28,2±1,3	29,7±1,0	43,7±2,1	42,5±1,6
TP _д , мс ²	2133±65	2199±72	1877±86	1989±80*
VLF _д , мс ²	1219±53	1250±66*	1175±81	1214±57*
LF _д , мс ²	668±22	680±19	431±33	483±28*
HF _д , мс ²	246±20	270±25	271±24	292±13
LF _д /HF _д	3,10±0,28	2,94±0,31	1,7±0,15	1,7±0,09
LF _д , %	73,9±1,4	72,6±2,0	60,7±2,2	61,4±1,5
nHF _д , %	26,1±1,4	27,4±2,0	39,3±2,2	38,6±1,5
nTP _н , мс ²	2612±55	2703±71	2441±94	2602±68 *
VLF _н , мс ²	1458±53	1498±70	1503±91	1592±66*
LF _н , мс ²	800±29	829±2	592±25	621±24
HF _н , мс ²	354±37	376±16 *	325±18	389±18*
LF _н /HF	2,66±0,27	2,32±0,12 *	1,84±0,15	1,68±0,10*
nLF _н , %	70,7±2,0	68,8±1,1 *	63,1±1,5	61,4±1,3*
nHF _н , %	29,3±2,0	31,2±1,1*	36,9±1,5	38,6±1,3*

После лечения в группе КМГ отмечалось увеличение общей вариабельности сердечного ритма, (на 149 ± 80 мс², P=005), за счет увеличения всех составляющих спектра – VLF₂₄ (на 64 ± 76 мс², P=008), LF₂₄ (на 52 ± 39 мс², P=02) и HF₂₄ (на 33 ± 17 мс², P=005). Достоверных изменений среднесуточных значений нормализованных показателей nLF₂₄ и nHF₂₄ и соотношение LF₂₄/HF₂₄ после лечения выявлено не было. Изменение ВСП в активный период повторяло динамику среднесуточных показателей. Отмечалось возрастание TP_д (на 112 ± 105 мс², P=0,023) за счет увеличения мощности VLF_д (на 38 ± 98 мс², P=003), LF_д (на 52 ± 39 мс², P=0046) и HF_д на (22 ± 30 мс², P=0,07). Существенных изменений со стороны нормализованных показателей nLF_д, nHF_д и соотношения LF_д/HF_д после лечения не наблюдалось.

Более выраженные сдвиги в структуре variability были выявлены в ночной период. Отмечается значимое возрастание ТРн (на 162 ± 133 мс², $P = 0,021$), за счет достоверного увеличения мощности VLFн (на 89 ± 129 мс², $P = 0,004$) и HFн (на 44 ± 28 мс², $P = 0,023$). В отношении динамики LFн отличий с показателями до лечения не определялось ($P = 0,4$).

На изменение вегетативного баланса в сторону еще большего увеличения парасимпатических ($M \pm m$) влияний на сердечный ритм в ночной период указывает значимое снижение nLFн повышение nHFн и уменьшение соотношения LFн/HFн (на $9,4 \pm 2,3$ %, $P = 0,013$).

Если исходные уровни временных показателей ВСР в группе КМГ были снижены, то после лечения, отмечается достоверное возрастание всех статистических показателей ВСР в основной группе (табл. 4.3.2).

Таблица 4.3.2

Динамика временных показателей ВСР под влиянием КМГ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SDNN ₂₄ , мс	$53,7 \pm 1,6$	$56,0 \pm 9,4$	$47,8 \pm 2,5$	$53,7 \pm 1,7^*$
pNN50 ₂₄ , %	$7,9 \pm 0,5$	$9,4 \pm 1,0$	$6,0 \pm 0,8$	$8,0 \pm 0,7$
RMSSD ₂₄ , мс	$33,4 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,1^*$	$28,3 \pm 1,9$	$33,6 \pm 1,9^*$
SDNN _д , мс	$48,5 \pm 2,6$	$49,3 \pm 4,2$	$45,7 \pm 3,5$	$49,2 \pm 2,7^*$
pNN50 _д , %	$4,7 \pm 0,5$	$7,2 \pm 1,1^*$	$5,1 \pm 0,8$	$4,4 \pm 0,5$
RMSSD _д , мс	$32,5 \pm 2,8$	$36,3 \pm 2,2$	$28,0 \pm 2,4$	$32,4 \pm 2,4^*$
SDNN _н , мс	$58,8 \pm 1,6$	$60,6 \pm 2,8^*$	$49,9 \pm 3,1$	$58,1 \pm 1,8^*$
pNN50 _н , %	$11,1 \pm 0,9$	$10,9 \pm 1,1$	$6,8 \pm 1,0$	$11,6 \pm 1,2^{**}$
RMSSD _н , с	$34,2 \pm 2,0$	$38,9 \pm 2,9^*$	$28,6 \pm 1,9$	$34,8 \pm 2,2^{**}$

Отмечается достоверное увеличение среднесуточных значений SDNN (на $6,2 \pm 3,6$ мс, $P = 0,003$), и тенденция к росту pNN50 (на $2,2 \pm 1,1$ %, $P = 0,006$) и RMSSD (на $5,9 \pm 3,0$ мс, $P = 0,005$). В дневное время отмечается прирост

SDNN_д (на $4,0 \pm 5,2$ мс, $P=0,037$) и тенденции к увеличению RMSSD_д (на $4,9 \pm 3,7$ мс, $P=0,05$), тогда как изменение pNN50_д (на $0,7 \pm 1,0$ мс, $P=0,46$) было статистически не достоверно.

Наиболее существенные изменения ВСР в группе КМГ регистрировались в ночной период. Отмечался значительный достоверный рост всех временных показателей ВСР - SDNN_н (на $8,5 \pm 4,0$ мс, $P=0,023$) и pNN50_н (на $5,0 \pm 1,5$ мс, $P=0,003$) и RMSSD (на $6,7 \pm 3,2$ мс, $P=0,006$).

Увеличение временных показателей ВСР в группе КМГ может свидетельствовать не только об увеличении парасимпатических воздействий на сердце, но и повышении общей вариабельности сердечного ритма. По литературным данным имеется тесная корреляционная зависимость между увеличением общей мощности спектральных колебаний и ростом показателей pNN50 и RMSSD с одной стороны и, увеличением общей мощности спектра и ростом HF, с другой [237,238].

Выраженные изменения спектральных и временных показателей ВСР в ночной период сопровождаются изменениями циркадной активности ВСР. Анализ ЦИ свидетельствует о повышении амплитуды колебаний ВСР в ночной период за счет возрастание мощности всех его составляющих, но в первую очередь, увеличения высокочастотной компоненты ВСР. В группе КМГ отмечается более выраженное снижение ЦИ для HF ($P=0,004$), отражающего повышение общей вариабельности в ночной период и показателя nHF ($P=0,009$), отображающего повышение парасимпатической активности в общем вегетативном балансе регуляции сердечного ритма в период сна. На это указывает и достоверное снижение ЦИ для временных показателей ВСР - ЦИ SDNN ($P=0,001$), pNN50 ($P=0,005$) и RMSSD ($P=0,0004$). Наряду с этим отмечается тенденция к росту ЦИ LF, что свидетельствует о повышении чувствительности к симпатическим барорефлекторным воздействиям и является важным условием для регуляции АД (табл. 4.3.3).

Динамика циркадных индексов вегетативной активности под влиянием
терапии с включением КМГ

Показатели	Контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	Величина показателя (M±m)			
	M±m	ΔM±m	M±m	ΔM±m
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЦИ TP	0,83±0,03	-0,01±0,03	0,79±0,04	-0,02±0,06
ЦИ VLF2	0,86±0,05	0,03±0,07*	0,84±0,07	-0,04±0,10
ЦИ LF	0,87± 0,05	- 0,02± 0,07	0,75±0,06	0,07±0,08
ЦИ HF	0,90±0,13	- 0,14±0,14*	0,88±0,10	-0,08±0,13*
ЦИ nLF	1,08 ±0,05	- 0,01 ±0,06	0,98 ±0,04	0,04 ±0,06
ЦИ nHF	1,03±0,10	-0,12±0,12*	1,13±0,09	-0,1±0,11*
ЦИ SDNN	0,80±0,05	0,30±0,28**	0,93±0,07	- 0,06±0,09**
ЦИ pNN50	0,69±0,11	0,09±0,13	0,87±0,09	- 0,15±0,23**
ЦИ MSSD	0,91±0,06	0,06±0,09	1,01±0,07	-0,11±0,10**

. Наличие существенных различий между группами не позволяет вычлнить влияние КМГ на ВСР при сравнении сдвигов показателей. Для оценки влияния КМГ на ВСР сравнивали совокупные изменений временных и спектральных составляющих ВСР до и после лечения, рассматривая их как независимые выборки. Для группы контроля вероятность полученных изменений ВСР была недостоверна (КУ 0,67, F= 0,91, P=058). Для группы КМГ получены существенные различия между показателями до и после лечения (КУ 0,46, F=2,64, P=0005), что свидетельствует о существенном влиянии препарата на ВСР.

Таким образом, применение КМГ в составе стандартного лечения оказывает дополнительное влияние на ВСР. В ряде исследований показано улучшение спектральных и временных параметров ВСР и их циркадной динамики при применении КМГ у детей, пациентов молодого возраста с нейро–циркуляторной дистонией, при патологии беременности [37,40].

Влияние КМГ на вегетативную регуляцию сердечного ритма связывают с содержанием в его составе препаратов калия и магния, оказывающих влияние на функционирование ионных насосов и наличием пентогидрооксикапроновой (глюконовой) кислоты, обеспечивающей самую высокую биодоступность магния [34,41]. Ионы магния, принимая участие более чем в 300 различных биохимических реакций, модулируют работу многих рецепторов, регулируют работу ионных насосов. Ионы калия, необходимые для нормального функционирования калий-натриевого насоса, стимулируют нервно-мышечную передачу за счет усиления синтеза ацетилхолина и оказывают стимулирующее действие на надпочечники [41]. Наряду с этим, влияние КМГ на пентозофосфатный путь окисления глюкозы, активность которого велика в проводящей системе сердца, обеспечивает энергетическое функционирование ионных насосов и поддержание ионного гомеостаза, что особенно важно в условиях гипоксии [23,37,39].

Выводы

Применение КМГ сопровождается повышением как общей ВСР, так и увеличение амплитуды колебаний ВСР в ночной период, что способствует нормализации циркадной динамики ВСР

Дополнительный прием КМГ сопровождается увеличением амплитуды временных показателей ВСР и мощности высокочастотной компоненты спектральных показателей, преимущественно в ночной период.

Применение КМГ повышает чувствительность барорефлекса, отмечается повышение мощности LF в ночной период, что является важным для регуляции АД. Применение КМГ повышает вклад парасимпатических воздействий в общей симпато - парасимпатической регуляции сердечного ритма.

Результаты раздела опубликованы

1. Христофорова А. М. Влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии с применением калиевой и магниевой солей D -

глюконовой кислоты на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца / А.М. Христофорова, П.П. Чаяло // Проблемы старения и долголетия. - Т. 22. - № 2. - 2013. - С. 156-167. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

2. Христофорова А. М., Влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии на упруговязкие свойства артерий и состояние сосудистого эндотелия у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца / А.М. Христофорова, Л. М.Ена // Кровообіг та гемостаз. - № 1-2. - 2012. - С. 28-33. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

3. Ена Л. М. Эффективность нового препарата Ритмокор у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, осложненной желудочковой экстрасистолией // Л. М. Ена, А. М. Христофорова, В. Е. Кондратюк / Кровообіг та гемостаз.- № 2. – 2006. - С. 89-92. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

РАЗДЕЛ 5

**ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА И КАЛИЕВОЙ И МАГНИЕВОЙ
СОЛЕЙ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА УПРУГО - ВЯЗКИЕ
СВОЙСТВА АРТЕРИЙ И СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО
ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС В СОЧЕТАНИИ С ГБ В ПОЖИЛОМ
ВОЗРАСТЕ**

**5.1 Влияние триметазидина на упруго – вязкие свойства артерий
и состояние сосудистого эндотелия**

Результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии дополнительной терапии триметазидином на упруго- вязкие свойства артерий (табл. 5.1.1).

Таблица 5.1.1

Изменение показателей упруго-вязких характеристик артерий мышечного и эластического типов под влиянием терапии триметазидином ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		Триметазидин (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПВэ, м/с	8,2 $\pm$ 0,2	8,06 $\pm$ 0,20	8,46 $\pm$ 0,21	7,90 $\pm$ 0,35*#
СПВм, м/с	10,4 $\pm$ 0,3	10,0 $\pm$ 0,3*	10,12 $\pm$ 0,21	8,24 $\pm$ 0,14**#
СПВм/СПВэ	1,30 $\pm$ 0,05	1,26 $\pm$ 0,05	1,21 $\pm$ 0,04	1,09 $\pm$ 0,05*#
Еэ, дин/см ²	11,11 $\pm$ 0,30	10,89 $\pm$ 0,30	11,43 $\pm$ 0,29	10,67 $\pm$ 0,47*#
Ем, дин/см ²	9,32 $\pm$ 0,30	8,96 $\pm$ 0,30*	9,04 $\pm$ 0,19	7,36 $\pm$ 0,13**#

Примечания, здесь и далее в таблицах:

1) * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,001$ - достоверности при сравнении показателей до и после лечения в группах;

2) # - $P < 0,05$ достоверность сдвигов до и после лечения в группе триметазидина при сравнении с контролем

В группе триметазидина отмечается не только снижение СПВ по артериям мышечного типа ($-1.88 \pm 0,3$ м/с, $P < 0,01$), но и достоверно, более чем на 7 %, снизилась СПВ по аорте ($-0.56 \pm 0,3$ м/с, $P = 0,046$), что отражает влияние препарата и на состояние крупных артерий эластического типа. О снижении тонуса сосудов под влиянием терапии триметазидином указывают и изменение других показателей: уменьшение коэффициента C_m/C_e ($-0,12 \pm 0,05$, $P = 0,011$), модуля упругости E_e ($-0,76 \pm 0,4$ дин./см², $p = 0,046$) и E_m ($-1,68 \pm 0,22$ дин./см², $P < 0,01$).

В отличие от группы триметазидина, в контрольной группе отмечается достоверное улучшение показателей, характеризующих состояние только артерий мышечного типа. Наблюдается снижение СПВ по а. radialis (на $0,4 \pm 0,1$ м/с, $P = 0,01$) и модуля упругости E_m (на $0,36 \pm 0,1$ дин./см², $P = 0,01$). Снижение СПВэ на $0,16 \pm 0,22$ м/с, $P = 0,47$, СПВм/СПВэ, усл. ед. на $0,03 \pm 0,04$, $P = 0,5$ и E_e на $0,22 \pm 0,30$ дин./см², $P = 0,47$ было статистически незначимо.

Полученные результаты продемонстрировали различия во влиянии гемодинамических препаратов и комбинированного лечения с включением метаболической терапии на упруго-вязкие свойства артерий. (рис. 5.1.1).

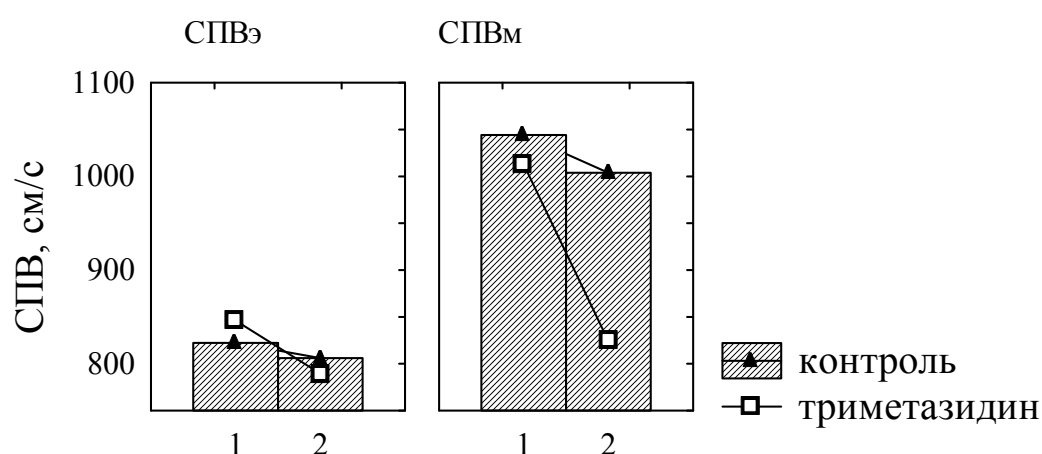


Рис. 5.1.1 - Изменение СПВ по сосудам мышечного и эластического типов под влиянием терапии триметазидином; межгрупповой эффект $F = 5,5447$, $P = 0,02194$. **Примечание.** 1- до лечения, 2- после лечения.

Уменьшение СПВ по сосудам мышечного типа наблюдалось у всех пациентов, однако, дополнительный прием триметазида оказывал более выраженное воздействие на функциональное состояние артерий мышечного типа. Так, если в контрольной группе, СПВм уменьшилась на 4 %, то в группе триметазида отмечается достоверное снижение этого показателя более чем на 18 %. Наряду со снижением СПВм, под влиянием триметазида отмечалось и достоверное уменьшение СПВэ, что отражает влияние препарата на состояние артерий эластического типа.

СПВ является динамическим показателем. Ее величина в большей мере зависит от морфологического строения сосуда (мышечный или эластический тип), его диаметра, состояния свертывающей и противосвертывающей системы крови, нарушения липидного обмена, возраста, уровня АД, ЧСС, антропометрических данных и ряда других показателей [102,105,110,116-118].

На изменение СПВ, по мнению большинства исследователей, наибольшее влияние оказывает возраст и уровень АД, в первую очередь САД и ПД [102,119,121,137]. Повышение САД и ПАД имеет прямую зависимость с увеличением ригидности сосудов, что сопровождается повышением СПВ. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что выявляемые при АГ изменения упруго - эластических свойств артериальной стенки могут быть обратимы под влиянием гипотензивной терапии [116-118,137]. Следует учитывать и другой фактор, влияющий на величину СПВ - частоту сердечных сокращений [119,121].. Это связано с тем, что сосудистая стенка состоит из вязко - упругого материала и ее сопротивление деформации растет с увеличением скорости деформации сосудистой стенки, которая возрастает при увеличении ЧСС.

Величина СПВ существенно зависит и от вазомоторного тонуса, который определяется эндотелиальной функцией, тонусом симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системой [10,15, 102,105,119,121,137].

Следует отметить, что в литературе опубликованы немногочисленные данные о влиянии триметазидина на упруго-вязкие характеристики артерий, хотя механизм действия препарата и его доказанное позитивное действие на состояние сосудистого эндотелия предполагает возможность снижения СПВ на фоне лечения триметазидином.

Полученные нами данные показывают влияние терапии с включением триметазидином в большей степени на изменение тонуса сосудов мышечного типа. СПВэ на аорте достоверно уменьшалась, однако эти изменения были значительно менее выражены.

Изменение упруго – вязких характеристик артерий в группе триметазидина сопровождалось и улучшением состояния сосудодвигательной функции эндотелия (рис 5.1.2.).

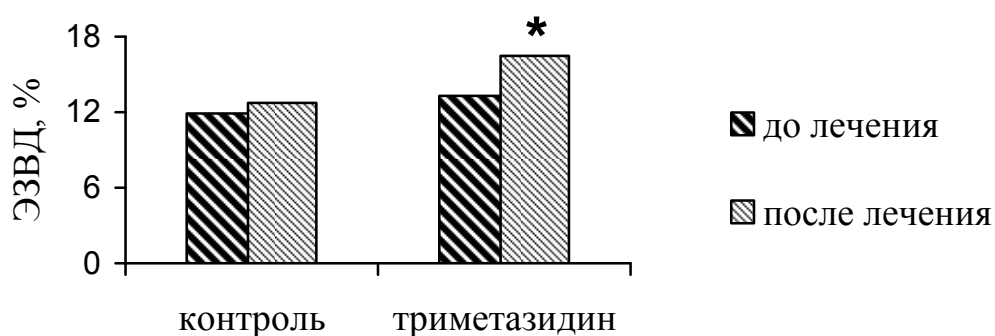


Рис. 5.1.2 - Изменение ЭЗВД у пациентов контрольной группы и группы триметазидина

Анализ функционального состояния эндотелия под влиянием лечения показал, увеличение прироста диаметра артерий в ответ на пробу с реактивной гиперемией в обеих группах, однако, более значительные изменения отмечались в группе триметазидина. Так, если в группе триметазидина ЭЗВД достоверно возросла на $3,74 \pm 1,1$ % (с $12,74 \pm 0,99$ % до $16,48 \pm 0,95$ %, $P=0,001$), то в контрольной группе прирост показателя был в 2,5 раза меньше - ЭЗВД увеличилась на $1,43 \pm 1,4$ % (с $11,9 \pm 1,1$ % до $13,3 \pm 1,0$ %, $P=0,12$).

Влияние триметазида на состояние сосудистого эндотелия подтверждается и данными дисперсионного анализа, показавшего наличие значимых изменений в группе триметазида по сравнению с группой контроля ($f=4,3$, $P_{1-2}=0,043$).

Наряду с функциональными отличиями отмечаются существенные качественные изменения в структуре эндотелиальной функции у больных в группе триметазида (рис. 5.1.3)

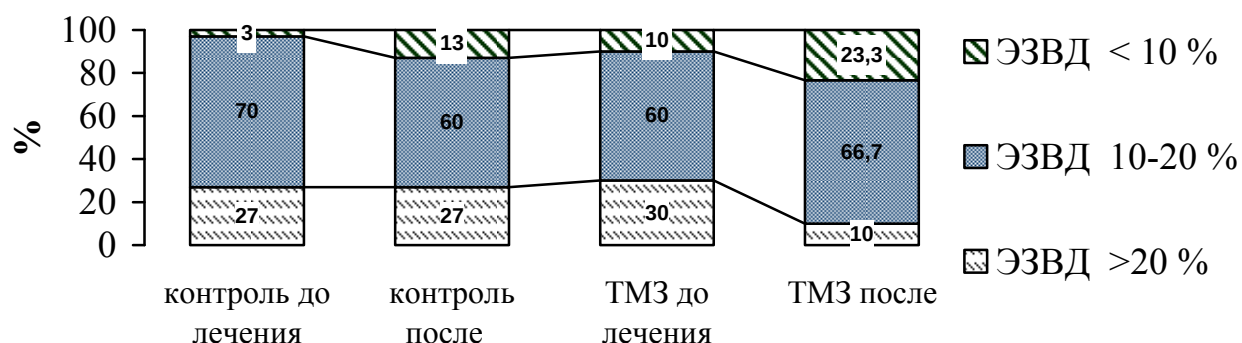


Рис. 5.1.3 - Распределение пациентов в зависимости от состояния функции эндотелия до лечения и под влиянием терапии триметазидином (%)

Если до лечения более чем у трети больных как в контрольной группе, так и в группе триметазида отмечалось снижение эндотелиальной функции, то к концу лечения только у 10 % пациентов получавших триметазидин сохранялись признаки эндотелиальной дисфункции, и более чем в 2 раза увеличилось количество больных с нормальной функцией эндотелия. В группе контроля на 10 % увеличилось количества больных с нормальной эндотелиальной функцией, за счет уменьшения количества пациентов с сохраненной сниженной эндотелиальной функцией. Процентное соотношение больных имеющих сниженную эндотелиальную функцию не изменилось.

Достоверные отличия при сравнении с контролем, выявлены в отношении изменения количества больных со сниженной эндотелиальной

функцией ($\chi^2=12$, $P_{1-2}=0,005$) и нормальной функцией сосудистого эндотелия ($\chi^2=4,5$, $P_{1-2}=0,033$). Изменения соотношения пациентов со сниженной сохраненной эндотелиальной функцией были сопоставимы в обеих выборках. Таким образом, улучшение сосудодвигательной функции эндотелия под влиянием триметазидина сопровождается и нормализацией его функциональных возможностей.

Улучшение упруго-вязких характеристик артерий под влиянием терапии триметазидином, также связано с влиянием препарата на состояние сосудистого эндотелия, роль которого в регуляции сосудистого тонуса определена во многих исследованиях [27]. Наличие такой связи подтверждается результатами проведенного корреляционного анализа. В группе триметазидина выявлены зависимости между величиной ЭЗВД после лечения и динамикой СПВ по сосудам мышечного типа (рис. 5.1.4).

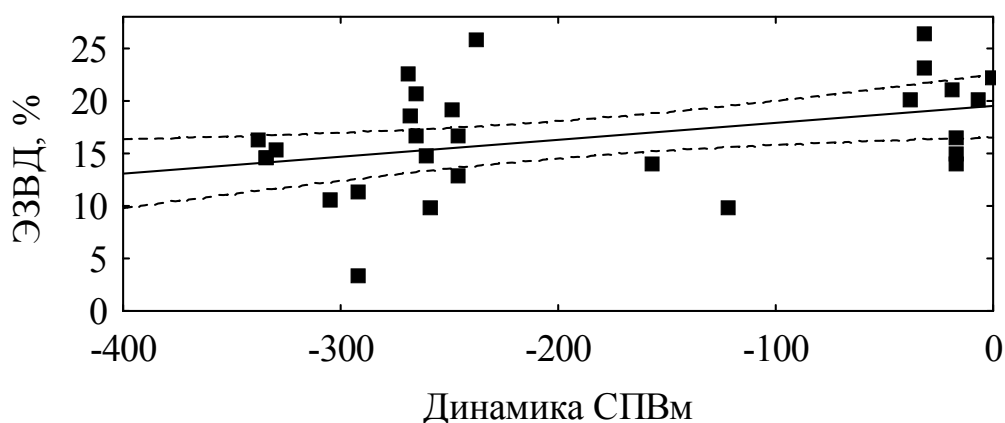


Рис. 5.1.4 - Корреляция между величиной ЭЗВД и динамикой снижения СПВм под влиянием терапии триметазидином; $\text{ЭЗВД} = 19,523 + 0,01613 * \Delta\text{СПВм}$; $r = -0,431$, $P=0,017$

Из представленного графика видно, что нормализация функции эндотелия, сопровождается снижением СПВ по сосудам мышечного типа.

В литературе имеется достаточно данных о влиянии триметазидина на состояние сосудистого эндотелия [10,15,27,134-136]. Функциональное состояние эндотелия под влиянием триметазидина изучалась при различных

видах патологии: ИБС, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, сахарном диабете [95,97,124,125,129-132]. В основе дополнительного влияния триметазидина на состояние сосудистого эндотелия лежит уменьшение оксидативного стресса, который является одним из существенных механизмов улучшения биодоступности оксида азота [126,129].

Собственные исследования, также свидетельствуют о достоверном повышении уровня стабильных метаболитов NO в группе пациентов принимавших триметазидин (табл. 5.1.2).

Таблица 5.1.2

Изменение концентрации стабильных метаболитов NO под влиянием терапии триметазидином ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		Триметазидин (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
NO ₂ , мкМоль\л	3,84 $\pm$ 0,1	5,29 $\pm$ 0,3	3,86 $\pm$ 0,17	5,58 $\pm$ 0,28
NO ₃ , мкМоль\л	7,31 $\pm$ 0,3	5,58 $\pm$ 0,19	6,71 $\pm$ 0,34	6,57 $\pm$ 0,29
NO ₂ +NO ₃ , мкМоль\л	11,16 $\pm$ 0,32	10,87 $\pm$ 0,30	10,57 $\pm$ 0,40	12,17 $\pm$ 0,46*#

В совокупной выборке частота выявления сниженного уровня свободных метаболитов NO отмечалась у 31 % больных. При этом наиболее часто - в 36 %, в группе триметазидина и в меньшей степени – у 23 % в контрольной группе.

Определение концентрации оксида азота у обследованных больных показало, что средний уровень свободных метаболитов NO находился на уровне нормальных значений (выше 10 Ммоль/л). В группе триметазидина отмечался дальнейший рост концентрации стабильных метаболитов NO (на 1,6 $\pm$ 0,6 мкМоль/л, $P=0,02$), в отличие от основной группы, в группе

контроля уровень показателя практически не отличался от исходных значений ($-0,29 \pm 0,46$ мкМоль/л, $P=0,52$).

Сравнение полученных данных методом дисперсионного анализа с повторными измерениями показателей зарегистрировало существенные различия между группой контроля и группой триметазидина в отношении изменения уровня стабильных метаболитов NO. ($P_{1-2}=0,039$).

Изменение концентрации стабильных метаболитов NO у пациентов, получающих дополнительную метаболическую терапию триметазидином, тесно связано с улучшением сосудодвигательной функции эндотелия и упруго-вязких характеристик артерий. В основной выборке установлены корреляции между изменением уровня NO и величинами ЭЗВД ($r=0,40$, $P=0,03$) с одной стороны и, СПВм ($r=-0,43$, $P=0,042$ и СПВэ ($r=-0,41$, $P=0,002$) после лечения с другой.

Следует отметить, что если взаимосвязь между уровнем стабильных метаболитов NO и СПВм наблюдается во всех выборках, то полученные зависимости для СПВэ отмечены только в группе триметазидина (рис. 5.1.5).

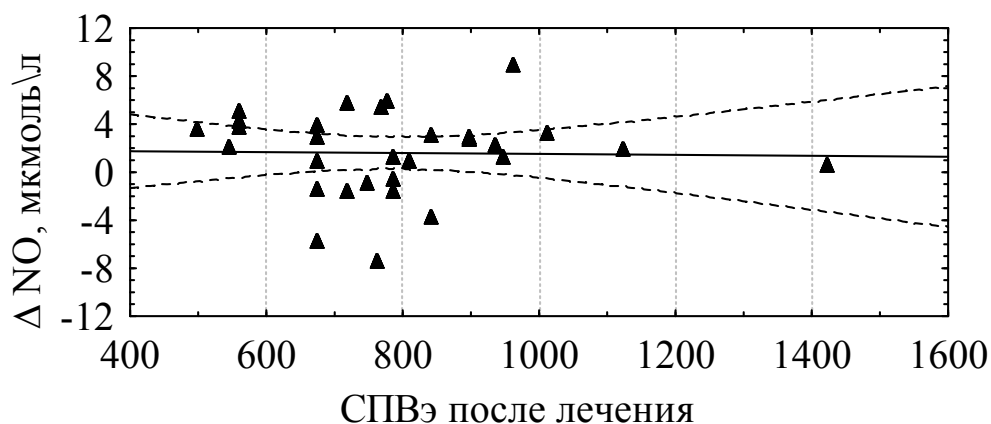


Рис. 5.1.5 - Зависимость между приростом концентрации стабильных метаболитов NO и величиной СПВэ после лечения; $\Delta(\text{NO}_2+\text{NO}_3)=1,896 - 0,0004 \cdot \text{СПВ}_э \text{ после лечения}$

Таким образом, включение триметазида в состав стандартной терапии сопровождается улучшением показателей упруго–вязких характеристик артерий и функции сосудистого эндотелия.

5.2 Влияние калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты на упруго–вязкие свойства артерий и состояние сосудистого эндотелия

Результаты исследования не продемонстрировали существенных различий во влиянии гемодинамических препаратов и комбинированного лечения с включением КМГ на упруго-вязкие характеристики артерий (табл.5.2.1).

Таблица. 5.2.1

Динамика показателей упруго-вязких характеристик артерий мышечного и эластического типов под влиянием КМГ (М±m)

Показатели	Контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПВэ, м/с	8,2± 0,2	8,06±0,20	8,53± 0,23	8,05±0,29
СПВм, м/с	10,4±0,3	10,0±0,3*	10,44±0,37	9,98±0,26*
СПВм/СПВэ	1,30±0,05	1,26±0,05	1,24±0,04	1,28±0,06
Еэ, дин/см ²	11,1±0,3	10,9±0,3	11,53±0,32	10,88±0,39
Ем, дин/см ²	9,3±0,3	9,0±0,3*	9,32±0,33	8,91±0,23*

Примечание: *- P<0,05, достоверность при сравнении показателей до и после лечения в группах;

В группе КМГ, как и в группе сравнения, наблюдалось улучшение показателей, характеризующих состояние в основном артерий мышечного

типа. В обеих группах отмечалось однонаправленное снижение СПВм на $0,40 \pm 0,15$ м/с ($P=0,01$) в группе контроля и $0,46 \pm 0,24$ м/с ($P=0,05$) в группе КМГ и модуля упругости Ем на $0,36 \pm 0,1$ дин/см² ($P=0,01$) и $0,41 \pm 0,21$ дин/см² ($P=0,045$), соответственно при отсутствии значимых изменений соотношения СПВм/СПВэ. Данный показатель изменился на $0,03 \pm 0,04$, усл. ед. ($P=0,5$) в группе контроля и $0,04 \pm 0,05$ усл. ед. ($P=0,38$) в группе КМГ. Наряду с этим, в группе КМГ по сравнению с контрольной группой, отмечалась достаточно четкая тенденция к более выраженному количественному снижению СПВ и модуля упругости в сосудах эластического типа. Если в группе КМГ наблюдалось уменьшение СПВэ на $0,48 \pm 0,25$ м/с ($P=0,057$) и Еэ на $0,65 \pm 0,3$ дин/см² ($P=0,056$), то в группе контроля динамика этих показателей была существенно меньше - на $0,16 \pm 0,22$ м/с ($P=0,47$) и $0,22 \pm 0,30$ дин/см² ($P=0,47$), соответственно. Тем не менее, несмотря на более выраженные количественные изменения в основной группе преимущества во влиянии препарата на упруго - вязкие характеристик артерий при сравнении с контрольной группой выявлено не было (критерий Уилкса $0,85$, $F=1,28$, $P=0,28$).

Анализ функционального состояния сосудистого эндотелия во время пробы с реактивной гиперемией, также не показал достоверных отличий при сравнении с контролем (рис.5.2.1).

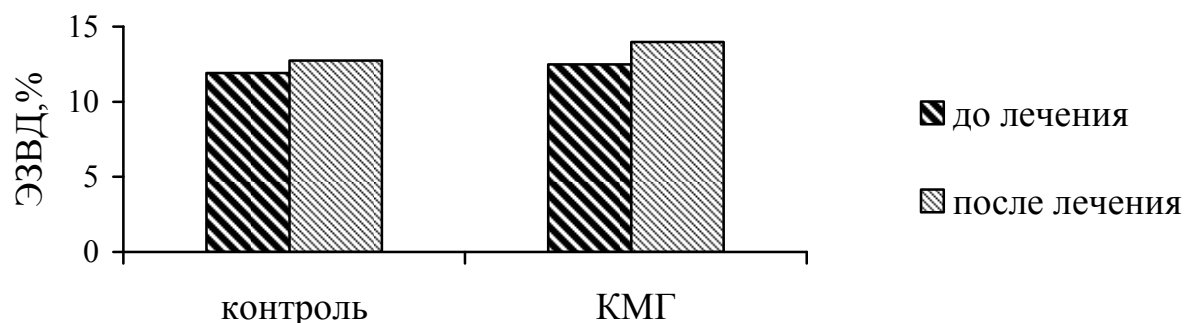


Рис. 5.2.1 - Изменение ЭВД под влиянием терапии КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Отмечается статистически не значимый рост ЭЗВД, как в группе КМГ - на $1,78 \pm 1,7$ % (с $12,49 \pm 1,16$ % до $13,98 \pm 0,74$ % ($P=0,33$)), так и в контрольной группе - на $1,43 \pm 1,4$ % (с $11,9 \pm 1,1$ % до $13,3 \pm 1,0$ % ($P=0,12$)). При сопоставлении полученных данных с использованием метода дисперсионного анализа с повторными измерениями достоверных отличий между группами не определялось ($F=0,02$, $P=0,98$).

При анализе характера нарушений эндотелиальной функции до и после лечения, также не было выявлено существенных различий между группой контроля и основной группой (рис. 5.2.2)

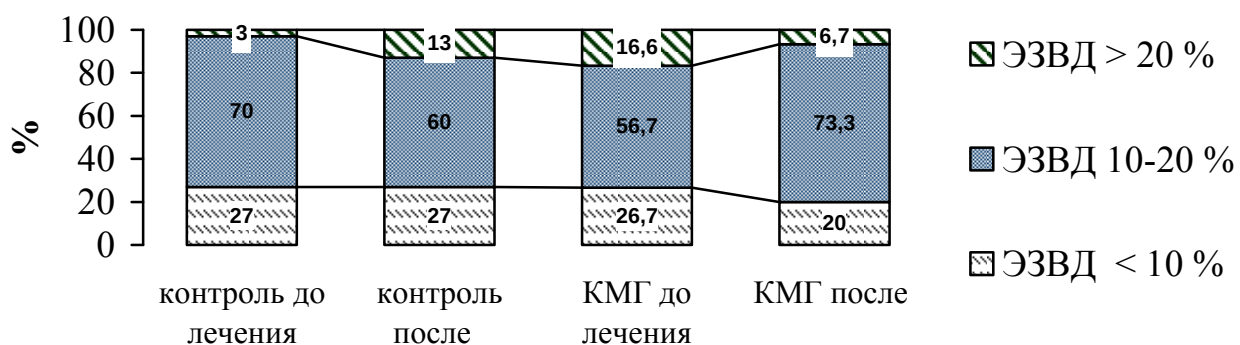


Рис. 5.2.2 - Распределение пациентов в зависимости от состояния эндотелиальной функции до лечения и под влиянием терапии с использованием КМГ (%)

Несмотря на уменьшение в группе КМГ количества пациентов со сниженной эндотелиальной функцией (на 6,7 %), при сравнении полученных частот достоверных сдвигов по отношению к группе сравнения не получено ($\chi^2=0,7$, $P_{1-3}=0,41$). Уменьшение количества больных с нормальной и нормальной сниженной эндотелиальной функции, также было недостоверным при сравнении с контрольной выборкой ($\chi^2=1,6$, $P_{1-3}=0,2$ и $\chi^2=3,1$, $P_{1-3}=0,08$, соответственно).

В группе КМГ частота выявления сниженного уровня стабильных метаболитов NO регистрировалась в 23 % случаев. После лечения, отмечалось достоверное при сравнении с контролем, увеличение

концентрации стабильных метаболитов NO на $0,84 \pm 0,3$ мкмоль/л, ($P=0,023$) (табл. 5.2.2).

Таблица 5.2.2

Изменение концентрации стабильных метаболитов NO под влиянием терапии с включением КМГ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)		КМГ (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
NO ₂ , мкмоль\л)	$3,84 \pm 0,1$	$5,29 \pm 0,3$	$4,04 \pm 0,13$	$5,99 \pm 0,19$
NO ₃ , мкмоль\л)	$7,31 \pm 0,3$	$5,58 \pm 0,19$	$7,47 \pm 0,34$	$6,35 \pm 0,24$
NO ₂ +NO ₃ , мкмоль\л)	$11,16 \pm 0,32$	$10,87 \pm 0,30$	$11,50 \pm 0,36$	$12,34 \pm 0,33^{* \#}$

Примечания: 1) *- $P < 0,05$ достоверность при сравнении показателей до и после лечения в группах; 2) # - $P < 0,05$ достоверность сдвигов до и после лечения в группе КМГ при сравнении с контролем

При сопоставлении полученных данных с контрольной группой отмечается наличие достоверных межгрупповых различий в отношении динамики данного показателя (рис. 5.2.3.).

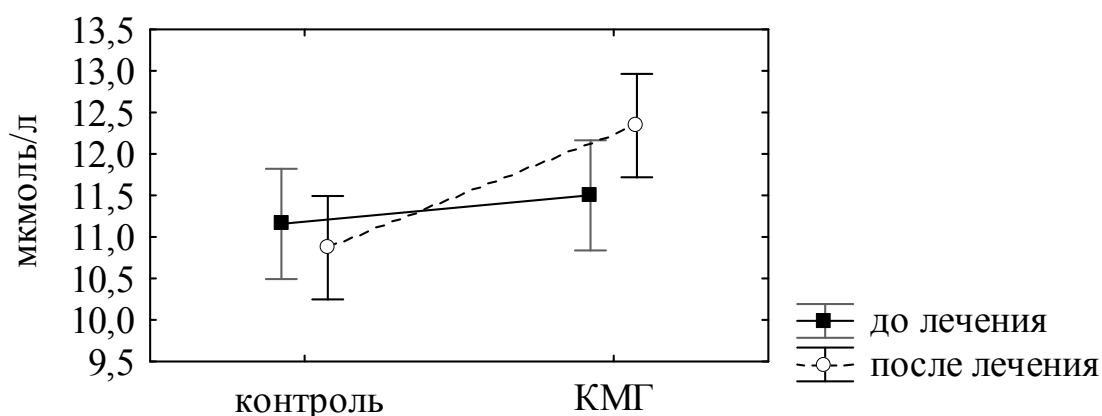


Рис. 5.2.3 - Изменение суммарной концентрации стабильных метаболитов NO под влиянием КМГ; межгрупповой эффект; $F = 4,0790$, $P = 0,04805$.

Наличие статистически значимых различий с группой контроля косвенно отражает дополнительное влияние препарата на состояние сосудистого эндотелия, на что указывают более выраженными количественными изменениями показателей в группе КМГ.

Анализ взаимодействий, также подтверждает влияние препарата на функцию эндотелия. Получены корреляции между динамикой СПВм и величиной ЭЗВД после лечения ($r=-0,41$, $P=0,025$) с одной стороны, и приростом ЭЗВД и величиной СПВэ с другой ($r=-0,41$, $P=0,025$).

Увеличение биодоступности оксида азота под влиянием КМГ может быть обусловлены, также антиоксидантным действием препарата и торможением перекисного окисления липидов, что является важным фактором для улучшения функции эндотелия и снижения артериальной жесткости [14].

Выводы

Включение препарата метаболического действия триметазидина в состав стандартной терапии сопровождается улучшением функции сосудистого эндотелия и упруго-вязких свойств артерий, преимущественно мышечного типа.

Присоединение КМГ не приводит к значимому в сравнении с контролем, улучшению упруго-вязких характеристик артерий и сосудо двигательной функции эндотелия. Под влиянием терапии с включением КМГ, увеличивается концентрация стабильных метаболитов NO.

Результаты раздела опубликованы

1. Христофорова А. М. Влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии на упруговязкие свойства артерий и состояние сосудистого эндотелия у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца. / А. М. Христофорова Л. М. Ена // Кровообіг та гемостаз. - № 1-2. - 2012. - С.28-33.

(Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

2. Влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии с применением калиевой и магниевой солей D- глюконовой кислоты на функциональное состояние сердечно - сосудистой системы у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца / А. М. Христофорова, П. П. Чаяло // Проблемы старения и долголетия. - 2013. - Т. 22, № 2. - 2013. - С. 156-167.

Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

3. Христофорова А. М. Оптимизация лечения пациентов ИБС в сочетании с гипертонической болезнью в пожилом возрасте: влияние метаболической терапии с включением триметазидина / А. М. Христофорова, Л. М. Ена / *Univsum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* - 2014.- №12 (13). URL:[http:// 7univsum. com/ru/med/archive/item/1800](http://7univsum.com/ru/med/archive/item/1800) (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

4. Ена Л. М. Системно-гемодинамические эффекты триметазидина у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью II степени и сопутствующей ИБС: / Л. М. Ена, А. М. Христофорова // *Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України, 20-22 вересня 2007 р., м. Київ / Український кардіологічний журнал.* – 2007. - № 5. - С. 114-115. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

3. Христофорова А. М. Эффективность комбинированной гемодинамической и метаболической терапии у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью и ИБС / А. М. Христофорова // *Матеріали XI Національного*

конгрессу кардіологів України, 28-30 вересня 2010 р., м. Київ / Український кардіологічний журнал. - 2010. - С. 87-88. (Диссертант провів підбір і обстеження хворих, створив базу даних, провів статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, підготував статтю до друку)

4. Христофорова А. М. Влияние триметазидина на состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью и сопутствующей ишемической болезнью в пожилом возрасте / А. М. Христофорова, И. Е. Левенко // Національні стандарти та індикатори якості діагностики і лікування внутрішніх хвороб: матеріали V Південно української конференції, 7 квітня 2010 р., м. Одеса. - 2010. - С. 50-51. (Диссертант провів підбір і обстеження хворих, створив базу даних, провів статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, підготував статтю до друку)

5. Христофорова А.М Влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии на толерантность к физической нагрузке и состояние сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца в пожилом возрасте / А. М. Христофорова // Ускоренное старение: механизмы, диагностика, профилактика: материалы науч.- практ. конф., 4-5 октября 2012 г., г Киев / Проблемы старения и долголетия. - 2012. - Т. 21 (1). - С. 96-97. (Диссертант провів підбір і обстеження хворих, створив базу даних, провів статистичну обробку і аналіз результатів дослідження, підготував статтю до друку)

РАЗДЕЛ 6

**МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ
ТРИМЕТАЗИДИНА И КАЛИЕВОЙ И МАГНИЕВОЙ СОЛЕЙ
ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИБС В
СОЧЕТАНИИ С ГБ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ.**

**6.1 Механизмы реализации положительного влияния
триметазидина на функциональное состояние сердечно-
сосудистой системы у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом
возрасте**

Для определения роли функционального состояния эндотелия, упруго – вязких характеристик артерий и вегетативной регуляции в реализации положительных эффектов метаболических препаратов использован метод пошагового регрессионного анализа. Определялись взаимосвязи между зависимыми переменными (выходными уровнями клинических и функциональных параметров), категориальными предикторами (лечения с использованием стандартной терапии и лечения с включением метаболических препаратов) и непрерывными предикторами (динамикой ЭЗВД, стабильных метаболитов NO, СПВ по артериям эластического и мышечного типов, показателей ВСР и ЧСС). Такой подход позволил вычленить как вклад самого препарата, так и оценить влияние дополнительных факторов в реализации полученных изменений.

Применение триметазидина на фоне стандартной терапии, сопровождается значительным возрастанием антиангинального и антиишемического эффекта у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.

Увеличение антиангинального и антиишемического эффекта под влиянием терапии триметазидином в модели пошаговой регрессии наряду с основными механизмами, связано и с дополнительным влиянием препарата на упруго - вязкие характеристики артерий и вегетативную регуляцию.

Было показано, что триметазидин снижает СПВ и повышает общую вариабельность сердечного ритма (раздел 5). Результаты проведенного пошагового анализа продемонстрировали связь между уменьшением СПВ по сосудам эластического типа, повышением общей мощности колебаний ВСР и антиангинальным эффектом триметазидина. На рис.6.1.1 показаны результаты количественного вклада отдельных показателей на выходные параметры переменной «количество приступов стенокардии в неделю». Показана преимущественная роль категориального предиктора и достоверный вклад дополнительных факторов – динамики СПВм и общей вариабельности сердечного ритма.

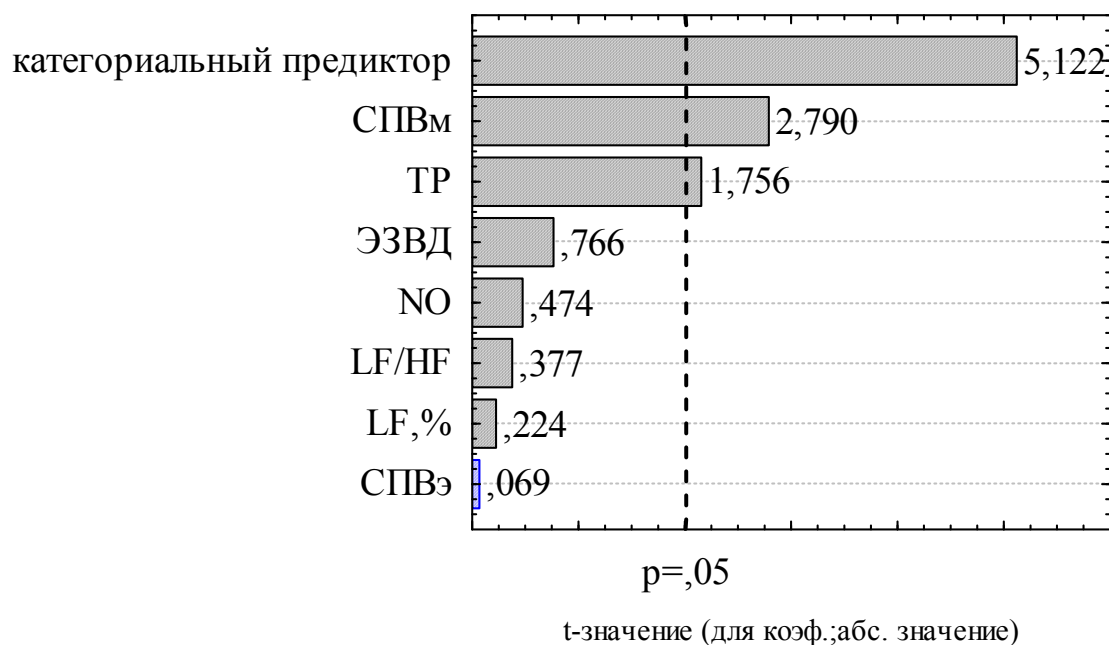


Рис. 6.1.1 - Вклад динамики отдельных показателей на выходные параметры переменной «количество приступов стенокардии за неделю». Карта Парето t-значений для коэф.; cc=51

Антиишемический эффект триметазидина в условиях привычных нагрузок ассоциируется с преимущественным влиянием категориального предиктора ($f=3,8, P=0,003$). Результаты пошагового анализа не продемонстрировали достоверной связи между улучшением функции сосудистого эндотелия, упруго – вязких характеристик артерий и ВСР и выходными параметрами переменных «суммарный интеграл смещения сегмента ST», «количество эпизодов ишемии» и «длительность эпизодов ишемии».

Реализация антиишемического действия триметазидина в условиях физического стресса сопряжена не только с влиянием препарата, но и с улучшением упруго-вязких характеристик артерий эластического типа. Отмечается связь между повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением СПВэ. (рис. 6.1.2.). Отмечается преимущественный вклад категориального предиктора и роль дополнительного фактора - снижения СПВэ.

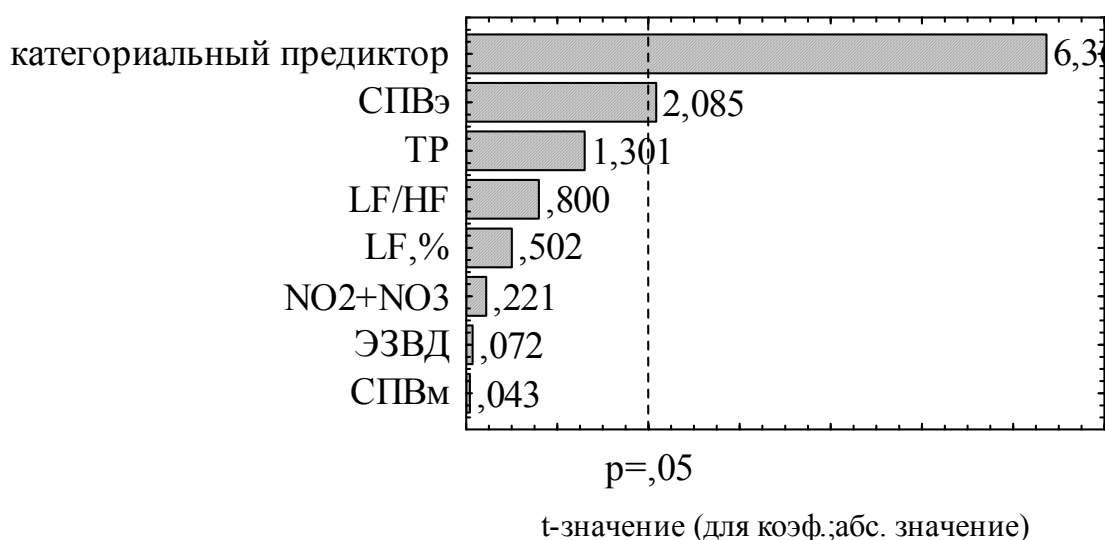


Рис. 6.1.2 - Вклад динамики отдельных показателей на выходные параметры переменной «достигнутая пороговая мощность». Карта Парето t-значений для коэф.; $ss=51$.

Таким образом, реализация антиангинального и антиишемического действия триметазидина в модели пошаговой регрессии наряду с основными

механизмами связана с улучшением упруго-вязких характеристики артерий и вегетативной регуляции.

Улучшение функции сосудистого эндотелия под влиянием триметазида, сопряжено с улучшением упруго – вязких характеристик артерий, как эластического, так и мышечного типов, что подтверждается результатами корреляционного анализа (см. главу 5).

Наряду с этим выявлена связь между увеличением ЭЗВД и выходными значениями суточных и циркадных показателей ВСР ($F=2,82$, $P=0,02$), что косвенно отражает роль нормализации функции сосудистого эндотелия в реализации антишемического и антиангинального эффектов триметазида

Результаты исследования свидетельствуют, также, что триметазидин улучшает циркадные вегетативные ритмы и повышает парасимпатические воздействие на сердечный ритм в ночной период. На рис. 6.1.3 показан вклад различных факторов на выходные параметры HF в ночной период.

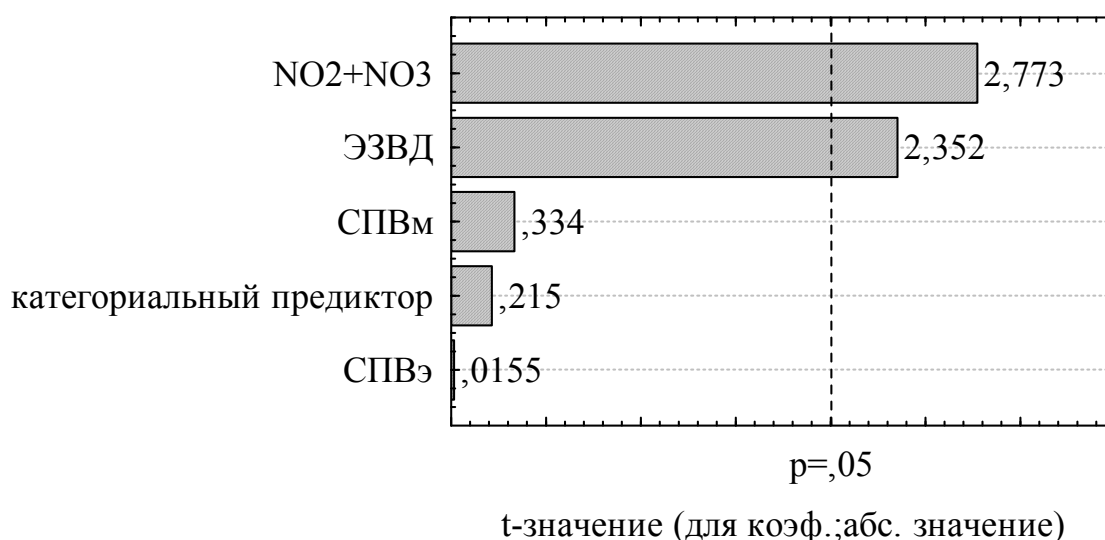


Рис. 6.1.3 - Вклад динамики различных показателей на выходные параметры переменной «HF» в ночной период. Карта Парето t-значений для коэф.; $ss=51$.

Установлены зависимости между увеличением концентрации стабильных метаболитов NO, ЭЗВД и мощностью высокочастотной

составляющей спектра (HF) в ночной период. Таким образом, улучшение эндотелиальной функции под влиянием триметазида сопряжено с улучшением упруго-вязких характеристик артерий и вегетативной регуляции.

Наряду с отчетливым антиангинальным и антиишемическим действием триметазидин усиливает гипотензивное действие стандартной терапии (глава 3.2.). Дополнительный гипотензивный эффект и нормализация циркадных ритмов АД ассоциировано с влиянием триметазида на функциональное состояние сосудистого эндотелия, упруго-вязкие характеристики артерий и ВСР. Результаты пошаговой регрессии определили зависимость между изменением сосудодвигательной функции эндотелия, СПВм, вегетативной регуляции и выходными параметрами среднесуточных, циркадных параметров АД и индексов нагрузки давлением (табл. 6.1.1).

Таблица 6.1.1.

Механизмы реализации дополнительного влияния триметазида в составе стандартной терапии на АД и его суточную динамику

(результаты регрессионного анализа: $R=0,71$; $F(6,22)=3,75$, $P=0,005$)

Факторы	F	P	F	P
$\Delta\text{ЭЗВД}$	11,0	0,002		
$\Delta\text{СРПм}$	8,4	0,005		
ΔNO	4,9	0,011		
$\Delta\text{HFн}$	2,8	0,035		
$\Delta\text{LFн}$	7,6	0,008		
$\Delta\text{LFн/HFн}$	3,2	0,020		
TP	2,2	0,04		
Категориальный предиктор			0,1	0,730

Ведущая роль улучшения функции сосудистого эндотелия в реализации дополнительного гипотензивного действия терапии с включением триметазида подтверждается данными корреляционного анализа и может быть математически выражена (рис. 6.1.4 и рис. 6.1.5).

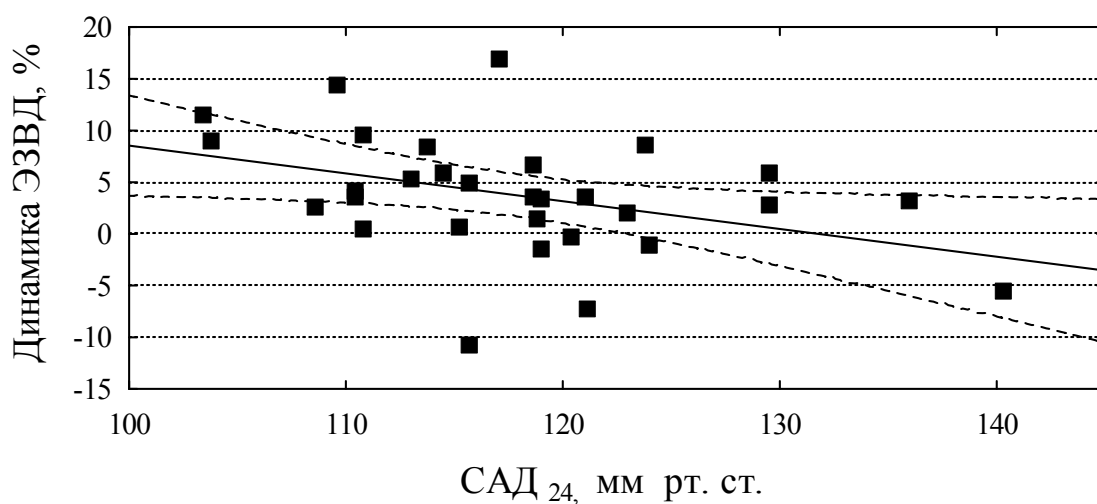


Рис.6.1.4. Корреляции между динамикой ЭЗВД и выходными параметрами САД после лечения в группе триметазидина: динамика ЭЗВД=35,415 - 0,2688 * САД₂₄ после лечения, $r = -0,3890$, $P < 0,05$

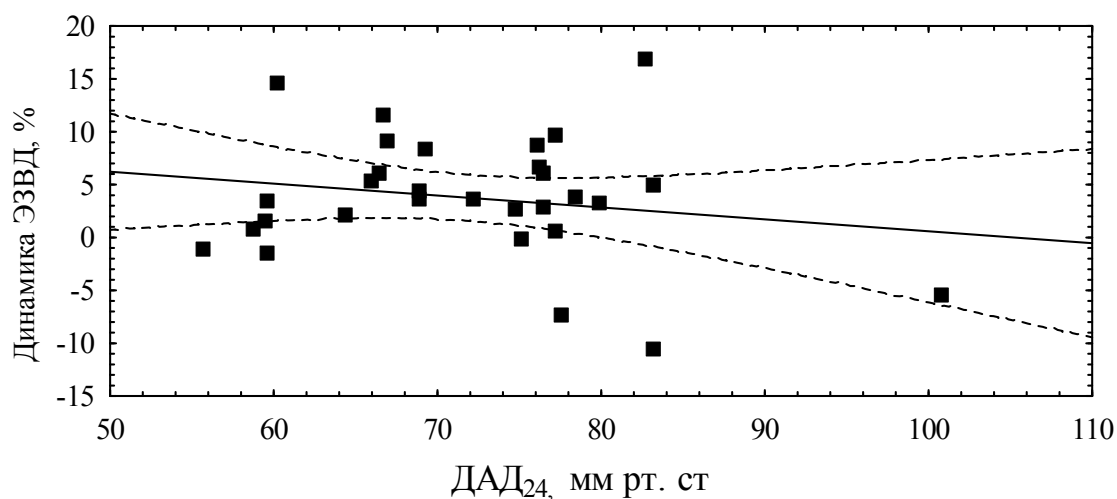


Рис. 6.1.5 - Корреляционные зависимости между динамикой ЭЗВД и выходным уровнем ДАД после лечения в группе триметазидина; динамика ЭЗВД=11,8365-0,1124 * x; 0,95 Дов. Инт.; $r = -0,37$, $P < 0,05$

На выходные параметры САД и ДАД в ночные часы существенное влияние оказывает повышение мощности высокочастотной компоненты спектра (HF) и уменьшение симпато-вагального индекса, отражающего ограничение симпатических влияний на сердечный ритм.

Полученные зависимости показали высокий уровень достоверности и адекватности построенной регрессионной модели ($F(6,22)=3,75$, $P=0,005$).

Установлено, что наиболее тесная связь ($R=0,71$) существует между признаками «динамика САД и ДАД после лечения» и ЭЗВД, СПВм и симпато-вагальным индексом. Наибольшее влияние на показатели САД оказывает изменение ЭЗВД ($\beta = -0,44$, $P=0,01$) и СПВм ($\beta = 0,40$, $P=0,004$), на ДАД - динамика симпато-вагального индекса ($\beta = -1,5$, $P=0,003$).

Таким образом, дополнительное влияние терапии с включением триметазида на САД и ДАД, обусловлено улучшением функции сосудистого эндотелия и сопряженных с ней изменений упруго-вязких характеристик артерий (уменьшением СПВ по артериям мышечного типа) и вегетативной регуляции (увеличением мощности HF в ночной период, снижением симпато-вагального индекса, уменьшением абсолютного вклада LF и ограничением симпатических влияний на сердечный ритм).

6.2 Механизмы реализации положительного влияния калиевой и магниевой солей глюконовой кислоты на функциональное состояние сердечно - сосудистой системы у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте

Реализация антиангинальной эффективности КМГ в условиях повседневных нагрузок – уменьшение количества приступов стенокардии и потребляемого нитроглицерина ассоциируется с преимущественной ролью категориального предиктора и дополнительным влиянием препарата на вегетативную регуляцию и ЧСС (табл. 6.2.1). Влияние препарата на ЧСС подробно отображено в Разделе 4, поэтому динамика ЧСС введена в модель пошаговой регрессии в качестве непрерывного предиктора.

Таблица 6.2.1

Механизмы реализации антиангинального эффекта КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте (результаты пошагового регрессионного анализа: $R=0,91$; $(F\ 13,2)=5,8$, $P<0,007$)

Показатели	F	P	F	P
Категориальный предиктор	5,63	0,02		
ΔHF	3,77	0,009		
$\Delta ЧСС$	2,08	0,038		
ΔTr			2,35	0,07
$\Delta ЭЗВД$			0,34	0,85
ΔNO			0,68	0,61
$\Delta СПВ_m$			0,67	0,61
$\Delta СРВ_э$			0,18	0,95

Наиболее тесная связь ($R=0,95$) установлена между переменной «динамика количества приступов стенокардии» и показателями HF ($\beta = -1,3$) и ЧСС ($\beta = 0,99$) после лечения.

Связь между ЧСС и дополнительным антиангинальным эффектом терапии с включением КМГ подтверждается и результатами корреляционного анализа. Отмечены значимые корреляции между снижением ЧСС и количеством ангинозных приступов и потребляемого нитроглицерина в неделю после лечения ($r = 0,41$, $P = 0,025$ и $r = 0,55$, $P = 0,003$, соответственно).

Реализация антиангинального и антиишемического эффекта КМГ в условиях физического стресса, также связана с дополнительным влиянием препарата на ЧСС ($F = 2,1$, $P = 0,04$). На этапе физической нагрузки выявлены и четкие отрицательная корреляционная зависимость между снижением ЧСС на единицу выполненной работы и временем наступления болевого синдрома и ишемических изменений на ЭКГ ($r = -0,4$, $P = 0,028$ и $r = -0,38$, $P = 0,039$, соответственно).

Возрастание антиишемической эффективности в условиях привычных физических нагрузок под влиянием терапии с включением КМГ

ассоциировано с влиянием препарата на показатели вегетативной регуляции. Установлена связь ($R=0,80$) между выходным уровнем переменной «величина суммарного снижения сегмента ST» и изменениями показателей ВСР в ночной период: LF/HF ($\beta=1,1$, $P<0,01$), TP ($\beta=1,01$, $P=0,049$).

Дополнительное гипотензивное действие терапии с включением КМГ, связано с положительным влиянием препарата на вегетативную регуляцию – повышением парасимпатической регуляции сердечного ритма и снижением симпато-вагального индекса (табл. 6.2.2).

Таблица. 6.2.2

Механизмы реализации дополнительного гипотензивного действия терапии с включением КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте (результаты пошаговой регрессии: $R=0,62$, $F=(6,23)=2,4$, $P<0,04$)

Показатели	F	P	F	P
ΔHF_H	3,51	0,012		
$\Delta LF_H/HF_H$	2,57	0,047		
$\Delta ЭЗВД$			0,36	0,84
ΔNO			1,18	0,33
ΔVLF			1,02	0,40
ΔLF			0,34	0,85
$\Delta СПВэ$			0,32	0,86
$\Delta СРПм$			0,08	0,99
$\Delta ЧСС$			0,67	0,61
Категориальный предиктор			0,29	0,88

Наиболее существенные взаимодействия выявлены между переменной «САД после лечения» и динамикой высокочастотной составляющей ВСР ($\beta=-0,46$, $P=0,03$) и симпато–вагального индекса ($\beta=-1,5$, $P=0,002$). Наряду с этим отмечены корреляционные зависимости между динамикой САД и изменением мощности высокочастотной компоненты ВСР, которые могут быть описаны уравнение регрессии (рис. 6.2.1).

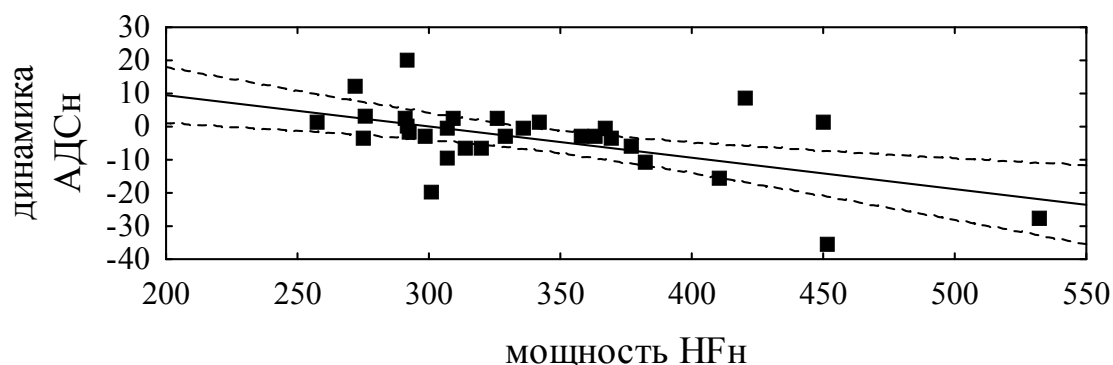


Рис. 6.2.1 - Корреляционная зависимость между динамикой САД и изменением мощности HF в ночной период, у больных ИБС в сочетании с ГБ под влиянием КМГ; $САД_n = 28,431 - 0,0945 * \text{мощность HF}_n$; $r = -0,5537$, $P = 0,01$

На уровень ДАД в пассивный период оказывает влияние и изменение мощности VLFn ($\beta = -0,37$, $P = 0,04$), в большей мере отражающей смешанные, симпатические и парасимпатические влияния на сердечный ритм. Корреляционные связи и их математическое выражение показаны на рис. 6.2.2.

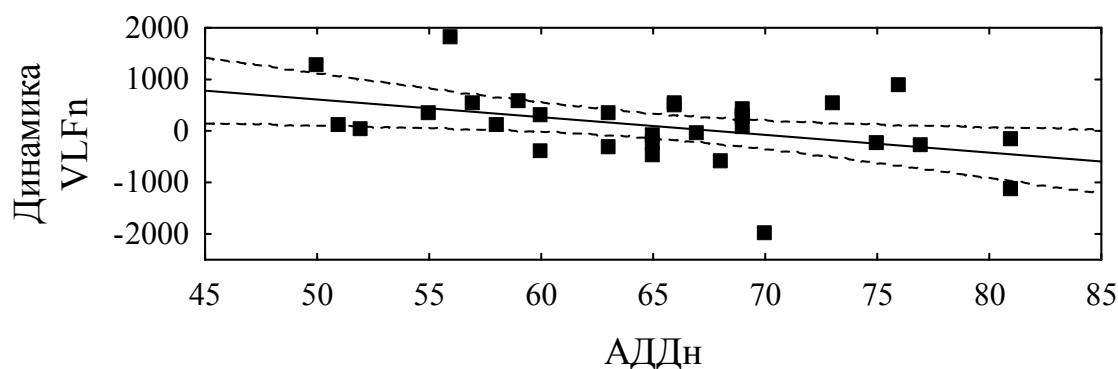


Рис. 6.2.2 - Корреляция между выходными параметрами ДАД и динамикой VLF в ночной период: $\text{динамика VLF}_n = 2327,6 - 34,36 * АДД_n$ после лечения, $r = -0,4127$, $P = 0,044$.

Таким образом, можно отметить, что дополнительное гипотензивное действие терапии с включением КМГ на АД, ассоциировано с улучшением ВСР - повышением парасимпатической регуляции и снижением симпато-вагального индекса.

Если изменение суточной структуры АД связано с влиянием препарата на ВСР, то уменьшение выраженности гипертензивных реакций во время физического стресса обусловлены как снижением симпатовагального индекса, так и изменением под влиянием КМГ уровня свободных метаболитов NO. Отмечаются связи ($R=0,82$) между переменной «КП САД» и динамикой LF\HF ($\beta=-0,71$, $P=0,03$) с одной стороны и изменением концентрации свободных метаболитов NO ($\beta= - 0,57$, $P=0,006$).

Выводы

Реализация антиангинального и антиишемического эффекта триметазидина и КМГ связана, преимущественно с влиянием категориального предиктора (фактора лечения с использованием стандартной терапии и лечения с включением метаболических препаратов).

Дополнительными механизмами, повышающими антиангинальный и антиишемический эффект при включении триметазидина в состав стандартной терапии, является его положительное влияние на упруго-вязкие характеристики артерий (снижение СПВ) и повышение общей variability сердечного ритма.

Дополнительными факторами, повышающими антиангинальный и антиишемический эффект при включении КМГ в состав стандартной терапии, является его влияние на ЧСС и рост мощности высокочастотных колебаний, отражающей повышение парасимпатических влияний в регуляции сердечного ритма.

Повышение гипотензивного действия терапии с включением триметазидина у больных ИБС в сочетании с ГБ пожилого возраста, ассоциировано с улучшением ЭЗВД и сопряженных с ней изменений упруго-вязких характеристик артерий и вегетативной регуляции.

Уменьшение выраженности прессорных реакций во время физического стресса под влиянием КМГ связано как с повышением парасимпатической регуляции, так и с ростом концентрации NO.

Дополнительное гипотензивное действие терапии с включением КМГ ассоциировано с преимущественным влиянием препарата на ВСР (повышением мощности HF и снижением симпато вагального индекса).

Результаты раздела опубликованы

1. Христофорова А. М. Влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии с применением калиевой и магниевой солей D - глюконовой кислоты на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца//А.М. Христофорова, П.П. Чаяло/Проблемы старения и долголетия.- Т. 22.-№ 2.-2013.-С.156-167. (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)
2. Христофорова А. М. Оптимизация лечения пациентов ИБС в сочетании с гипертонической болезнью в пожилом возрасте: влияние метаболической терапии с включением триметазидина / Христофорова А. М. Ена Л. М. // Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн. - 2014.- №12 (13). URL:[http:// 7univesum.com/ru/med/archive/item/1800](http://7univesum.com/ru/med/archive/item/1800). (Диссертант провел подбор и обследование больных, создал базу данных, провел статистическую обработку и анализ результатов исследования, подготовил статью к печати)

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Артериальная гипертензия является наиболее распространенной патологией в мире, и частота ее увеличивается по мере старения [1-3]. Этому заболеванию присущ высокий уровень коморбидности, прежде всего с ассоциированной сосудистой патологией, что особенно значимо в пожилом и старческом возрасте [3,5]. Наиболее часто встречается сочетание АГ и ИБС - у 80 % больных, в связи с этим, повышение эффективности лечения этой категории больных является актуальной проблемой [1,2,4].

Фармакотерапия ишемической болезни сердца предполагает использование бета-блокаторов, антагонистов кальция и ИАПФ [4-5,23]. Однако, этого часто бывает недостаточно с точки зрения влияния на симптоматику клинически манифестирующей сосудистой патологии. Одним из возможных путей оптимизации лечения больных является дополнительное применение препаратов метаболического действия, улучшающих энергетические процессы в миокарде [4,6,7,21,24]. Миокардиальные цитопротекторы – это препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии [24,147,148,150,152].

В настоящее время в литературе остро дискутируется вопрос о применении в кардиологической практике препаратов метаболической направленности, имеющих различные точки приложения [2,18,20-22]. Введение в схемы лечения препаратов метаболического действия сопровождается меньшим количеством побочных реакций, большей безопасностью и лучшей переносимостью терапии, что особенно важно для пациентов пожилого возраста [4-7]. Наиболее широко применяемые в практической медицине триметазидин и мельдоний оказывают преимущественно стимулирующее влияние на процессы гликолиза,

блокируя синтез свободных жирных кислот [8-9,23-24,17-29, 151,152,174,175]. Однако и другие пути улучшения энергетического метаболизма могут служить мишенью для воздействия цитопротекторов [18,19,33].

В основе метаболической активности оригинального отечественного препарата, содержащего магниевую-калиевую соль пентооксикапроновой (глюконовой) кислоты лежит активацией пентозного шунта окисления глюкозы, что сопровождается повышением внутриклеточного уровня АТФ и креатинфосфата [3]. Принципиальным отличием в механизме действия препарата является активация обмена глюкозы при ишемии без блокады окисления жирных кислот, которые при достаточном количестве кислорода выполняют основную энергодающую роль. Кроме того, в условиях гипоксии и ишемии препарат повышает активность супероксиддисмутазы, угнетает интенсивность свободнорадикального окисления белков и перекисного окисления липидов, что дает возможность его применения в качестве дополнительной терапии у пациентов с сердечно - сосудистой патологией [34-43].

Уменьшение количества приступов стенокардии и принятого нитроглицерина, является не только показателями тяжести течения ИБС, но и важными характеристиками эффективности терапии.

В группах триметазида и КМГ количество ангинозных приступов в неделю в среднем сократилась на 44,2 % (с $4,90 \pm 0,16$ до $2,77 \pm 0,18$ ($P < 0,01$)) и 21,7 % (с $4,77 \pm 0,19$ до $3,03 \pm 0,17$ ($P < 0,01$)) против 9,0 % (с $4,83 \pm 0,16$ до $4,37 \pm 0,17$ % ($P < 0,05$)) в группе контроля. Количество принятого нитроглицерина, соответственно на 54,5 % (с $4,0 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,2$ ($P < 0,01$)) и 40,6 % (с $4,03 \pm 0,20$ до $2,47 \pm 0,22$ ($P = 0,002$)) против 27,7 % (с $3,97 \pm 0,13$ до $2,87 \pm 0,16$ ($P < 0,05$)) в группе контроля. Дополнительный статистически значимый антиангинальный эффект был зарегистрирован в обеих группах по сравнению с контролем.

Хорошо известно, и об этом свидетельствует клинический опыт и данные специальных исследований, о существенной вариабельности ответных реакций на используемые для лечения ИБС антиангинальные препараты гемодинамического действия. В полной мере это относится и к препаратам, модулирующим энергетический обмен миокарда.

Проведенный анализ показал, что большинство пациентов контрольной группы не отреагировали дальнейшим снижением количества приступов стенокардии и принятого нитроглицерина (80% и 83%, соответственно). Лучшие результаты демонстрировала группа триметазидина, где только 16,7 % больных не отвечали уменьшением числа ангинозных приступов и 10 % продолжали принимать нитроглицерин в первоначальной дозе. Количество нереспондеров в группе КМГ, было достоверно больше ($\chi^2=11,7$, $P_{2-3}=0,002$). В группе КМГ более чем 55 % пациентов не отреагировали изменением количества приступов стенокардии и 20 % больных не отмечали уменьшение количества принятого нитроглицерина.

Также, следует отметить, что в группе триметазидина 43,3 % пациентов отмечали снижение ангинозных атак более чем на 50%. В группе КМГ их количество не превышало 13,3 %, а в контрольной группе не было зарегистрировано не у одного больного. Уменьшение более чем в 2 раза принятого нитроглицерина было зарегистрировано только у 17 % пациентов контроля и более чем у половины больных в группе триметазидина и КМГ - у 66,7 % и 50 %, соответственно.

Повышение эффективности терапии при дополнительном назначении препаратов метаболического действия триметазидина и КМГ к стандартной терапии подтверждается результатами суточного мониторирования ЭКГ и ВЭМ.

В группе триметазидина и КМГ в сравнении со стандартным лечением, существенно сократилось количество эпизодов ишемии миокарда (соответственно на $2,3 \pm 0,4$ и $1,5 \pm 0,4$ против $0,6 \pm 0,5$, $P < 0,01$) и их продолжительность (соответственно на $17,5 \pm 7,2$ мин. и $14,1 \pm 3,6$ мин. против

5,4±3,7 мин. ($P<0,01$)). Достоверно уменьшился суммарный интеграл смещения сегмента ST в регистрируемых отведениях (соответственно на 2800±638 и 1774±296 мкВ/мин в группе КМГ и триметазида против 422±256 мкВ/мин. в группе контроля). Снижение, практически в 2 раза, величины суммарного интеграла смещения на 47,6±7,9 % ($P<0,001$) в группе триметазида и на 53,2±8,1 % ($P<0,001$) в группе КМГ отображает улучшение процессов реполяризации в миокарде при дополнительном назначении метаболических препаратов. Терапия с использованием триметазида и КМГ оказывала дополнительный антиаритмический эффект – в обеих группах более чем на 70 % сократилось количество желудочковых экстрасистол.

Следует отметить, что в группе КМГ отмечалось статистически значимое как в сравнении с группой контроля, так и с группой триметазида ограничение максимальной ЧСС (на 17,4±3,8, мин, $P<0,01$).

Проведенный регрессионный анализ показал, что снижение ЧСС является дополнительным механизмом в реализации антиангинального эффекта КМГ при повседневных нагрузках. Наиболее тесная связь ($R=0,95$) установлена между переменной «динамика количества приступов стенокардии» и показателями HF ($\beta = -1,3$) и ЧСС ($\beta = 0,99$) после лечения. Установлено, что ЧСС коррелирует с количеством приступов стенокардии и принятого нитроглицерина ($r=0,41$, $P=0,025$ и $r= 0,55$, $P=0,003$, соответственно) и уменьшением ЖЭ ($r = 0,36$, $P = 0,004$). Прямая корреляционная зависимость между снижением количества ЖЭ и ограничением максимальной ЧСС может быть описана уравнением регрессии: $\Delta \text{ЖЭ} (\text{ЖЭ до лечения} - \text{ЖЭ после лечения}) = 114,01 + 4,9205 * \Delta \text{ЧСС}$ ($\text{ЧСС максимальное до лечения} - \text{ЧСС максимальное после лечения}$).

Таким образом, применение триметазида и калиевой и магниевой солей пентооксикапроновой (глюконовой кислоты) в составе стандартного лечения у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте оказывает

дополнительный антиангинальный, антиишемический и антиаритмический эффект, что подтверждается и данными других исследований [174-209].

При проведении ВЭМ в группе КМГ по сравнению с контролем не было выявлено статистически значимых различий в отношении роста продолжительности погрузки ($P=0,59$) и пороговой мощности ($P=0,13$). Наблюдался рост мощности пороговой нагрузки на $4,95 \pm 1,1$ Вт ($P<0,01$) и объема выполненной работы на 7,2 % (на $232,5 \pm 55,5$ Кгм, $P<0,01$) против 3,6 % ($3,0 \pm 0,8$, Вт, $P<0,01$) и 6,2 % ($P=0,0006$) в группе контроля.

В группе КМГ достоверно при сравнении с контролем увеличивалось время до появления ишемических изменений на ЭКГ (на $25,3 \pm 12,0$ с против $6,3 \pm 2,8$ с, соответственно ($P<0,01$)) и начала ангинозного боли (на $19,7 \pm 5,4$ с против $16,2 \pm 3,2$ с, соответственно ($P=0,04$)).

Наряду с вышеуказанными изменениями в группе КМГ отмечаются достоверные сдвиги в отношении восстановительного периода. Отмечалось значимое в сравнении с контролем сокращение периода восстановления ЭКГ (на $30,7 \pm 9,7$ с, $P=0,003$), уменьшение на 15,2 % времени купирования болевого синдрома и на 12,0 % времени восстановления исходных значений ЧСС, что свидетельствует о повышении резервных способностей сердца.

Для сравнения полученных результатов при выполнении нагрузки различной мощности, рассчитывались предложенные коэффициенты прироста МПО₂ и ДП на единицу выполненной работы, позволяющие объективно судить о резервных возможностях сердечно - сосудистой системы во время нагрузки. Для оценки выраженности гемодинамических реакций были разработаны коэффициенты прироста САД и ЧСС, рассчитанный на единицу выполненной работы [44,45].

При анализе показателей характеризующих функционирование сердечно-сосудистой системы во время физического стресса в группе КМГ отмечалось значимое, в сравнении с контролем уменьшение коэффициента прироста ЧСС на единицу выполненной работы. Следует отметить, что уменьшение ЧСС является важным фактором в реализации

антиангинального действия КМГ во время физического стресса и сокращения периода реституции. В группе КМГ при отсутствии роста пороговой мощности, регистрировалось уменьшение КП ЧСС на 8,4 % против 5,7 % в группе контроля ($P=0,003$). Наряду с этим, наблюдались корреляционные зависимости между КП ЧСС и временем появления ишемических изменений и болевого синдрома на ЭКГ ($r = -0,4$, $P= 0,028$ и $r = -0,38$, $P=0,039$, соответственно). Уменьшение КП ДП и КП МПК (на $11,5 \pm 1,8$ % и $2,1 \pm 1,2$ %, соответственно) было сопоставимо с результатами, полученными в группе сравнения.

Применение КМГ сопровождалось уменьшением степени прессорных реакций - наблюдалось достоверное снижение КП САД на 13,6 % против 8,1 % в группе контроля ($P=0,02$) и сокращение времени восстановления исходных уровней ЧСС и АД.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об ограничении выраженности прессорных и хронотропных реакций, как во время, так и после физического стресса при дополнительном назначении КМГ к стандартной терапии.

Прием триметазида сопровождался существенным ростом продолжительности нагрузочного теста (на 85 ± 11 с против $21,0 \pm 5,5$ с в контроле ($P<0,01$)), пороговой мощности (на $12,5 \pm 1,5$ Вт против $3,0 \pm 0,8$ Вт в группе контроля ($P<0,01$)) и объема выполненной работы на $28,5 \pm 4,2$ % ($P<0,001$) По сравнению со стандартным лечением, наблюдалось увеличение времени до появления ишемических изменений на ЭКГ (на 72 ± 12 с, $P<0,01$) и времени до начала ангинозного приступа (на 69 ± 13 с, $P < 0,01$).

Уменьшение признаков ишемии миокарда в группе триметазида сопровождалось и достоверным улучшением показателей восстановительного периода. Так, если в условиях стандартной терапии у 73 % пациентов в раннем восстановительном периоде болевой синдром был купирован приемом нитроглицерина, то после присоединения триметазида, нитроглицерин применялся только у 36 % пациентов. В

группе триметазидина при сравнении с контролем время восстановления исходной ЭКГ после нагрузки сократилось на 53 ± 11 с ($P < 0,01$).

В условиях физического стресса применение триметазидина в составе стандартной терапии сопровождалось более значимой, по сравнению с другими выборками, экономизацией работы сердечно-сосудистой системы. Отмечалось уменьшение на 11,4 % максимальной потребности в кислороде на единицу выполненной работы против 3,5 % и 3,1 % в группе контроля и КМГ, соответственно ($P < 0,01$ при сравнении с триметазидином).

В группе ТМЗ наблюдалось и более выраженное ограничение гемодинамических реакции - на 12,7 % уменьшились КП ЧСС и на 27 % КП САТ против 5,5 % и 8 %, соответственно в группе контроля ($F = 4,7$, $P = 0,03$).

Значимая антиишемическая активность метаболической терапии триметазидином у больных ИБС - хорошо известный факт, имеющий достаточную доказательную базу [174-176]. Использование триметазидина в составе комплексной гемодинамической терапии позволило значительно повысить эффективность лечения у пациентов с ИБС и сахарным диабетом [188,204]. Проведенные в последние годы исследования показывают влияние триметазидина не только на энергетический обмен в миокарде, но и на системные механизмы формирования сердечно - сосудистой патологии, что расширяет спектр его клинического использования и предполагает возможного применения для повышения эффективности лечения пациентов с АГ [189,191,192,207,208].

Использование триметазидина у больных ИБС в сочетании с ГБ усиливало влияние стандартной терапии на уровень офисного АД. После лечения у пациентов в группе триметазидина уровень офисного САД и ДАД был достоверно меньше, чем в группах контроля и КМГ: САД - на $3,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. против $2,0 \pm 0,9$ и $2,3 \pm 0,9$ мм рт. ст. соответственно в группе контроля и КМГ, ДАД - на $3,5 \pm 1,2$ мм рт. ст. против $1,0 \pm 0,6$ и $1,8 \pm 0,9$ мм рт. ст., соответственно.

В группе ТМЗ доля больных, у которых не наблюдалось дополнительного снижения САД, составила 16,7 % (5 больных). В группе контроля и КМГ соответственно - 53,3 % (16 больных) и 50 % (15 больных) ($\chi^2=17,0$, $P=0,008$ при сравнении с триметазидином).

Наряду с этим, результаты исследования свидетельствуют о положительном влиянии метаболической терапии с использованием триметазидина на циркадные ритмы АД. До лечения нормальный тип циркадного ритма АД (Dipper) регистрировалась меньше чем у половины обследованных больных, а отсутствие ночного снижения (Night-peaker) для САТ - у 20 % пациентов в группе ТМЗ и у 17 % больных при стандартном лечении, для ДАД - у 23 % и 13 %, соответственно. После лечения существенные различия между группами наблюдались относительно уменьшения числа пациентов с Night-peaker типом суточного ритма АД, как по САТ, так и по ДАД ($\chi^2=35$, $P<0,001$). В группе триметазидина не было зарегистрировано больных с отсутствием ночного снижения АД, тогда как в группе контроля Night-peaker тип сохранялся у 13 % больных по САД и у 7 % по ДАД. Важно отметить увеличение числа пациентов с Over-dipper типом циркадного ритма АД ($\chi^2=12,5$, $P<0,01$), что однако, за счет незначительной степени ночного снижения (не более 23 %) не сопровождалось ухудшением течения сопутствующей ИБС - при суточном мониторингировании ЭКГ не было зарегистрировано роста количества ангинозных атак, принятого нитроглицерина и увеличения количества и длительности ишемических эпизодов в ночные часы.

Результаты исследования показали что улучшение структуры суточного ритма в группе триметазидина обусловлено более значительным, по сравнению с контролем уменьшением ночных уровней АД, что при отсутствии достоверной динамики АД в дневной период сопровождалось ростом степени ночного снижения как САД (с $5,8\pm1,7$ % до $13,0\pm1,5$ %, $P<0,01$), так и ДАД (с $5,9\pm1,5$ % до $12,2\pm1,8$ %, $P<0,01$) и, значимым уменьшением скорости утреннего подъема САД и ДАД (на $2,0\pm1,1$ и $1,9\pm0,5$

мм рт. ст., соответственно). Снижение ночного АД является самостоятельным мишенью в лечении больных с ГБ, поскольку этот показатель в настоящее время рассматривается как значимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. [111,248].

Улучшение структуры циркадного ритма АД наблюдается и в группе КМГ. При сравнении с контролем, регистрировалось сокращение пациентов с Non-dipper типом циркадного ритма АД и увеличение Dippers - на 10 % по САД ($\chi^2 = 4,6$, $P=0,03$) и в 2 раза по ДАД ($\chi^2 = 7,6$, $P=0,006$). Отмечается значимое, в сравнении с контрольной группой, снижение суточных значений САД (на $3,8 \pm 2,0$ мм рт. ст., $P=0,04$), ДАД (на $3,0 \pm 1,5$ мм рт. ст., $P=0,048$) и индексов площади САД и ДАД ($P < 0,01$). Изменения суточного индекса и утренних пиков АД в группе КМГ были сопоставимы с результатами, полученными в группе контроля.

Дополнительное использование триметазида и КМГ в составе стандартной терапии влияло на ВСР и его циркадные ритмы.

После лечения в группе триметазида регистрировалось достоверное увеличение общей мощности спектра (на 219 ± 89 мс², $P=0,001$) за счет роста мощности колебаний всех его составляющих: в большей степени VLF₂₄ (на 115 ± 75 мс², $P=0,02$) и HF (на $68,2 \pm 26,9$ мс², $P=0,004$), в меньшей LF (на $36,0 \pm 28,2$ мс², $P=0,05$). Увеличение мощности в диапазоне высокочастотных колебаний сопровождалось не только повышением относительного вклада nHF в системе симпато-парасимпатической регуляции (на $3,4 \pm 2,0$ %, $P < 0,0001$), но и снижением симпато-вагального индекса (на $0,46 \pm 0,28$ усл. ед., $P=0,035$). Достоверное в сравнении с контролем снижение симпато-вагального индекса сопровождалось повышением вклада парасимпатических влияний и, как следствие, ограничивались симпатические влияния на сердечный ритм. ($KU=0,56$, $P < 0,01$).

Увеличение чувствительности барорефлекса может быть одним из механизмов дополнительного снижения АД в ночной период у пациентов

группы триметазидина. О взаимосвязи между показателями свидетельствуют и результаты проведенного корреляционного анализа. Выявлена прямая зависимость между динамикой снижения САД в ночной период и величиной нормализованного значения LF, отражающей ($r=0,47$, $P=0,007$). . Полученные зависимости можно описать уравнением: динамика САД_н, мм рт ст. = $-60,82 + 0,76501 * LFn, \%$.

Известно, что с возрастом происходит существенная изменения циркадной динамики вегетативной активности, которая отличается снижением амплитуды дневных и ночных колебаний ВСР и ростом циркадного индекса [238]. Циркадные ритмы вегетативной активности в норме, характеризуется более высокой ВСР в ночное время суток за счет увеличения мощности LF и HF. Такая суточная динамика HF свидетельствует о росте в ночное время парасимпатической активности, а увеличение мощности колебаний LF - о повышении чувствительности барорефлекса, что является очень важным для регуляции АД. [238,239]. Наряду с этим, при артериальной гипертензии происходит изменение циркадных ритмов вегетативной активности в сторону увеличения относительного вклада низкочастотных составляющих ВСР в ночной период, что может сопровождаться повышением адренергических влияний и вегетативным дисхронозом [239]. Уменьшение амплитуды суточных колебаний парасимпатической активности является неблагоприятным фактором, увеличивающим риск развития ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма. Наряду с этим, снижение мощности LF в ночной период и увеличение ЦИ барорефлекторной компоненты ВСР свидетельствует об уменьшении чувствительности барорефлекса, что может способствовать развитию повышенного АД [107, 238,239].

Представленные результаты указывают на дополнительное влияние триметазидина в составе стандартного лечения на циркадную динамику вегетативной активности. В группе триметазидина, по сравнению с контролем, отмечается более выраженное снижение ЦИ для таких

спектральных показателей ВСР, как VLF ($P < 0,001$) и LF ($P = 0,008$). Вышеуказанные изменения связаны с повышением амплитуды ночных колебаний низкочастотных составляющих ВСР и повышении чувствительности барорефлекса.

Наряду с этим, в группе триметазида отмечались более значительные сдвиги циркадных индексов временных показателей ВСР. Увеличение ЦИ pNN50 и ЦИ RMSSD в группе триметазида было не только количественно более выражено, но и значимо по отношению к изменению данных параметров в группе сравнения ($P = 0,048$ и $P = 0,007$, соответственно).

При сравнении исходных значений ВСР было выявлено существенные различия между группой контроля и группой КМГ. В группе КМГ регистрировались достоверно более низкие, при сравнении с контролем временные показатели ВСР, отмечалось уменьшение общей мощности спектра и мощности LF, что свидетельствовало как о снижении общей вариабельности, так и ослаблении симпатических и барорефлекторных влияний на сердечный ритм.

После лечения в группе КМГ отмечалось увеличение общей вариабельности сердечного ритма (на $149 \pm 80 \text{ мс}^2$, $P = 0,005$) за счет увеличения всех составляющих спектра – VLF₂₄ (на $64 \pm 76 \text{ мс}$, $P = 0,008$), LF₂₄ (на $52 \pm 39 \text{ мс}^2$, $P = 0,02$) и HF₂₄ (на $33 \pm 17 \text{ мс}^2$, $P = 0,005$).

Наиболее существенные изменения ВСР в группе КМГ регистрировались в ночной период. Отмечался значительный достоверный рост всех временных показателей ВСР – SDNN_н (на $8,5 \pm 4,0 \text{ мс}$, $P = 0,023$) и pNN50_н (на $5,0 \pm 1,5 \text{ мс}$, $P = 0,003$) и RMSSD (на $6,7 \pm 3,2 \text{ мс}$, $P = 0,006$).

На изменение вегетативного баланса в сторону еще большего увеличения парасимпатических влияний на сердечный ритм в ночной период указывает повышение нормализованных значений HF_н и уменьшение соотношения LF_н/HF_н (на $9,4 \pm 2,3 \%$, $P = 0,013$). Выраженные изменения спектральных и временных показателей ВСР в ночной период

сопровождаются изменениями циркадной активности ВСР. В группе КМГ возросла чувствительность барорефлекса: снижались циркадные индексы временных показателей ВСР, и повышался циркадный индекс низкочастотного составляющей сердечного ритма (LF).

Следует отметить, что дополнительный гипотензивный эффект при использовании КМГ в составе стандартной терапии в модели пошаговой регрессии, ассоциировано с динамикой HF и снижением симпато-вагального индекса ($R=0,62$, $F=(6,23)=2,4$, $P=0,04$). Наиболее существенные взаимодействия выявлены между переменной «САД после лечения» и динамикой высокочастотной составляющей ВСР ($\beta=-0,46$, $P=0,03$) и симпато-вагального индекса ($\beta=-1,5$, $P=0,002$). Наряду с этим отмечены корреляционные зависимости между динамикой САД и изменением мощности высокочастотной компоненты ВСР, описываемые уравнением регрессии: $САД_n = 28,431 - 0,0945 \cdot \text{мощность HF}_n$; $r = -0,5537$, $P=0,01$.

На уровень ДАД в пассивный период оказывало влияние изменение мощности VLF_n ($\beta=-0,37$, $P=0,04$), в большей мере отражающей смешанные, симпатические и парасимпатические влияния на сердечный ритм. Корреляция между выходными параметрами ДАД и динамикой VLF может быть отображена математически: $VLF_n = 2327,6 - 34,36 \cdot ДАД_n \text{ после лечения}$; $r = -0,4127$, $P=0,044$.

Реализация дополнительного гипотензивного действия лечения с включением триметазида обусловлена преимущественно, улучшением функционального состояния эндотелия и упруго-вязких характеристик артерий.

Увеличение концентрации стабильных метаболитов NO на 7,3 % (на $0,84 \pm 0,3$ мкМоль/л, $F=4,0$, $P=0,048$) под влиянием лечения с включением КМГ не сопровождалось дополнительным по сравнению со стандартной терапией, увеличением ЭЗВД и улучшением упруго-вязких характеристик артерий ($P > 0,05$). В группе КМГ отмечался сопоставимый с контрольной группой рост ЭЗВД на $1,78 \pm 1,7$ % (с $12,49 \pm 1,16$ % до $13,98 \pm 0,74$ %,

$P=0,33$) и снижение СПВм преимущественно артерий мышечного типа (на $0,40 \pm 0,15$ м/с в группе контроля и $0,46 \pm 0,24$ м/с, в группе КМГ ($P=0,28$)).

В группе ТМЗ при сравнении с контролем отмечалось не только увеличение концентрации стабильных метаболитов NO (на $1,6 \pm 0,6$ мкМоль/л против $0,29 \pm 0,46$ мкМоль/л, соответственно, $P=0,039$), но и рост ЭЗВД (соответственно на $3,74 \pm 1,1$ % против $1,43 \pm 1,4$ %, $P=0,043$). Установлена прямая зависимость между динамикой NO и величиной ЭЗВД ($r=0,40$, $P=0,03$). Проведенный корреляционный анализ показал и наличие обратных связей между ростом ЭЗВД и среднесуточными уровнями САД и ДАД после ($r=-0,39$, $P<0,05$ и $r=-0,37$, $P<0,05$, соответственно).

Полученные данные показывают влияние терапии с включением триметазидина на упруго-вязкие свойства артерий, в большей степени мышечного типа. СПВм уменьшилась на $1,88 \pm 0,3$ м/с против $0,56 \pm 0,3$ м/с в группе контроля ($P=0,02$). СПВ на аорте достоверно уменьшалась (на $0,56 \pm 0,3$ м/с, $P=0,046$), однако эти изменения были значительно менее выражены. Уменьшение СПВ по сосудам мышечного и эластичного типов коррелировало с ростом ЭЗВД и уровнем NO ($r=-0,42$, $P=0,02$ и $r=-0,39$, $P=0,05$, соответственно).

В построенной модели множественной пошаговой регрессии улучшение эндотелиальной функции наряду с улучшением вегетативной регуляции и упруго-вязких характеристик артерий выступали основными факторами, ответственными за улучшение суточной динамики АД и дополнительными факторами повышения антиангинальной и антиишемической эффективности терапии с включением триметазидина.

Установленные зависимости показали высокий уровень достоверности и адекватности построенной регрессионной модели ($F(6,22)=3,75$, $P=0,005$). Установлено, что наиболее тесная связь ($R=0,71$) существует между признаками «динамика САД и ДАД после лечения» и ЭЗВД, СПВм и симпато-вагальным индексом. Наибольшее влияние на показатели САД

оказывает изменение ЭЗВД ($\beta = -0,44$, $P=0,01$) и СПВм ($\beta = 0,40$, $P=0,004$), на ДАД - динамика симпато-вагального индекса ($\beta = -1,5$, $P=0,003$).

Дополнительное использование препаратов метаболического действия в составе стандартного лечения, является одним из возможных способов повышения эффективности лечения больных ИБС, что нашло свое отражение в последних рекомендация Европейского кардиологического общества [23,24]. Основным механизмом действия триметазидина, обусловленный блокадой окислением свободных жирных кислот связывают со снижением количества приступов стенокардии и повышением толерантности к физической нагрузке у больных ИБС [174-176].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что реализация антиангинального и антиишемического действия триметазидина связана, также и с влиянием препарата на функциональное состояние эндотелия, упруго-вязкие свойства артерий и вегетативную регуляцию.

В литературе опубликованы немногочисленные данные о влиянии триметазидина на упруго-вязкие характеристики артерий. [32,189,192, 201,211,217]. СПВ является динамическим показателем. На изменение СПВ, по мнению большинства исследователей, наибольшее влияние оказывает возраст и уровень АД, в первую очередь САД и ПД [102,119,121,137]. Результаты проведенных международных исследований продемонстрировали, что выявляемые при АГ изменения упруго-эластических свойств артериальной стенки могут быть обратимы под влиянием гипотензивной терапии [116-118,137,146]. Величина СПВ, также существенно зависит и от вазомоторного тонуса, который определяется эндотелиальной функцией, тонусом симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системой [10,15, 102,105,119,121,137].

Улучшение вегетативной регуляции сердечной деятельности под влиянием триметазидина, по мнению ряда исследователей, связано с улучшением энергообеспечения сердечной мышцы и уменьшением энергетического дефицита [195, 198].

Следует отметить, что в основе позитивного дополнительного влияния препаратов метаболического действия на состояние сосудистого эндотелия лежат различные патогенетические механизмы.

Триметазидин увеличивая биодоступность вазодилатирующих факторов, в том числе оксида азота, опосредованно ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижает активность аденилатциклазы тромбоцитов и оказывает влияние на маркеры воспаления. На фоне приема триметазида увеличивается поглощения и окисления глюкозы мышцей предплечья с одновременным снижением выброса ею в кровоток эндотелина-1 [209,299]. В литературе имеется достаточно данных о влиянии триметазида на состояние сосудистого эндотелия при различной патологии: ИБС, кардиопатии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, сахарном диабете [176,201]. В основе положительного влияния триметазида на функцию сосудистого эндотелия лежит уменьшение оксидативного стресса, который является одним из существенных механизмов улучшения биодоступности оксида азота [208].

Полученные данные свидетельствуют о повышении гипотензивного действия стандартной терапии на фоне применения триметазида. Было показано, что одним из возможных механизмов реализации полученных эффектов триметазида у пациентов при сочетании ИБС и ГБ может быть влияние препарата на функциональное состояние сосудистого эндотелия и сопряженных с ней изменений упруго-вязких характеристик артерий и вегетативной регуляции.

Действие препарата сопровождается снижением активности симпатического отдела нервной системы, особенно в ночное время и повышении чувствительности барорефлекса [195,198]. Также, имеются сообщения, что у пациентов с АГ триметазидин может снижать АД путем опосредованного воздействия препарата на тонус крупных сосудов, что подтверждается и наличием в показаниях к применению триметазида

таких состояний как хорео-ретиальные и кохлео-вестибулярные сосудистые нарушения [29-31,201].

Влияние калиевой и магниевой солей пентогидрооксикапроновой кислоты на сосудистый эндотелий может быть обусловлены его способностью уменьшать образование свободных радикалов и интенсивность перекисного окисления липидов, воздействуя на систему окисленный восстановленный глутатион [33,42].

Полученные данные свидетельствуют, что применение КМГ у больных ИБС в сочетании с ГБ в составе стандартной терапии оказывает дополнительный антиангинальный, антиишемический и антиаритмический эффект. Полученные результаты подтверждается и данными других исследований [34-40,43]. Предположительно протекторный эффект солей глюконовой кислоты реализуется благодаря оптимизации энергетического обмена за счет косвенного влияния пентооксикапроновой кислоты на метаболизм глюкозы путем активации пентозного шунта, а также дополнительным влиянием магния и калия, являющихся триггерами большинства энергозависимых процессов [37,42,43]. Ионы магния, принимая участие более чем в 300 различных биохимических реакций, модулируют работу многих рецепторов, регулируют работу ионных насосов. Ионы калия, необходимые для нормального функционирования калий-натриевого насоса, стимулируют нервно-мышечную передачу за счет усиления синтеза ацетилхолина и оказывают стимулирующее действие на надпочечники [41]. Наряду с этим, влияние КМГ на пентозофосфатный путь окисления глюкозы, активность которого велика в проводящей системе сердца, обеспечивает энергетическое функционирование ионных насосов и поддержание ионного гомеостаза, что особенно важно в условиях гипоксии [23,37,39]. Немаловажное значение, имеет и влияние препарата на систему антиоксидантной защиты [33].

Применение КМГ в составе стандартного лечения оказывает дополнительное влияние на ВСР. В ряде исследований показано улучшение

спектральных и временных параметров ВСР и их циркадной динамики при применении КМГ у детей, пациентов молодого возраста с нейроциркуляторной дистонией, при патологии беременности [37,40].

Влияние КМГ на вегетативную регуляцию сердечного ритма связывают с содержанием в его составе препаратов калия и магния, оказывающих влияние на функционирование ионных насосов и наличием пентогидрооксикапроновой (глюконовой) кислоты, обеспечивающей самую высокую биодоступность магния [34,41].

Полученные данные указывают на полимодальность влияния триметазида и КМГ: антиангинальное и антиишемическое действие, экономизация сердечной деятельности, потенцирование гипотензивного эффекта стандартной терапии, нормализация циркадных ритмов АД и ВСР, улучшение функции сосудистого эндотелия, упруго – вязких характеристик артерий и вегетативной регуляции, что определяет целесообразность их использования в лечении больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте.

ВЫВОДЫ

В работе решена актуальная задача современной кардиологии - повышение эффективности лечения больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте на основе изучения влияния препаратов метаболического действия триметазида и калиевой и магниевой солей пентогидрооксикапроновой (глюконовой) кислоты на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

1. Использование триметазида и КМГ в составе 3-месячной стандартной терапии у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте показало дополнительный антиангинальный, антиишемический и антиаритмический эффект: по сравнению с контролем достоверно уменьшается количество приступов стенокардии (на 44,2 % и 21,7 % против 9,0 %, соответственно) и потребленного нитроглицерина (на 54,5 % и 40,6 % против 27,7 %, соответственно), количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда и число желудочковых экстрасистол при суточном мониторингировании ЭКГ.

2. Повышение толерантности к физической нагрузке под влиянием триметазида - увеличение его продолжительности и мощности по сравнению со стандартным лечением (на $64 \pm 15,5$ с и $9,5 \pm 2,3$ Вт, $P < 0,01$), сопровождалось уменьшением максимальной потребности в кислороде на единицу выполненной работы на 7,9 % ($P < 0,01$) и ограничением гемодинамических реакций - прироста ЧСС и АД (КП ЧСС на 7 %, $P = 0,01$ и КП САТ на 19,9 %, $P = 0,03$).

3. Повышение толерантности к физической нагрузке под влиянием КМГ было сопоставимо со стандартной терапией. Вместе с тем, лечение с дополнительным назначением КМГ приводило к достоверному увеличению времени до появления ишемических изменений на ЭКГ и начала ангинозного

приступа, сокращению периода восстановления ЭКГ, уменьшению КП ЧСС на 2,7 % ($P=0,003$) и КП САТ на 5,5 % ($P<0,05$).

4. Дополнительное назначение триметазида и КМГ усиливало положительное влияние стандартной терапии на уровень АД и его циркадный ритм. В группе триметазида достоверно снижался уровень офисного АД, в большей степени ДАД (на $3,5\pm 1,2$ мм рт. ст. против $1,0\pm 0,6$ мм рт. ст. в контроле), увеличивалась степень ночного снижения и замедлялась скорость утреннего подъема АД, уменьшалось количество пациентов с неблагоприятным Night-peaker типом циркадного ритма АД ($\chi=35$, $P<0,001$). В группе КМГ на фоне снижения суточного уровня САД и ДАД (соответственно на $3,8\pm 2,0$ и $3,0\pm 1,5$ мм рт. ст., $P<0,05$) регистрировалось достоверное уменьшение количества больных с недостаточной степенью ночного снижения АД (Non-dipper) и увеличение количества пациентов с нормальным (Dipper) типом циркадного ритма АД.

5. Установлено положительное влияние триметазида на функциональное состояние сосудистого эндотелия, упруго-вязкие свойства артерий и вегетативную регуляцию сердечного ритма: достоверно возрастает ЭЗВД и концентрация стабильных метаболитов NO, замедляется СПВ, в большей степени по сосудам мышечного типа, возрастает общая ВСР, ограничиваются симпатические влияния на сердечный ритм ($P<0,01$). Улучшение функции эндотелия и связанных с ней изменений упруго-вязких характеристик артерий и вегетативной регуляции в модели пошаговой регрессии является ведущим звеном в реализации дополнительной гипотензивного действия и рост антиангинального и антиишемического эффекта терапии с использованием триметазида ($R=0,71$, $F=(6,22)=3.7$, $P=0,005$).

6. Под влиянием лечения с включением КМГ увеличение концентрации стабильных метаболитов NO не сопровождалось дополнительным, при сравнении с стандартной терапией, улучшением функции сосудистого эндотелия и упруго-вязких характеристик артерий.

Установлено, что влияние КМГ на АД ассоциировано с повышением мощности HF и снижением симпато-вагального индекса ($R=0,62$, $F=(6,23)=2,4$, $P=0,04$). Важным фактором в реализации антиангинального и антиаритмического действия КМГ является влияние на ЧСС, о чем свидетельствуют зависимости между динамикой максимальной ЧСС при суточном мониторингировании ЭКГ и количеством приступов стенокардии ($r=0,41$, $P=0,025$), принятого нитроглицерина ($r=0,55$, $P=0,003$) и числом желудочковых экстрасистол ($r=0,36$, $P=0,004$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полиmodalность действия ТМЗ - антиангинальное и антиишемическое, влияние на суточные ритмы АД, вегетативную регуляцию и функцию сосудистого эндотелия, определяет целесообразность его использования у больных ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте. На основании полученных результатов больным ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте рекомендуется длительное применение триметазида в дозе 20 мг три раза в сутки.

2. Применение КМГ требует дифференцированного назначения с учетом его антиаритмического действия, влияния на ЧСС и ВСР. Целесообразно дополнительное назначение КМГ в дозе 2 капсулы дважды в сутки больным ИБС в сочетании с ГБ в пожилом возрасте, у которых на фоне стандартного лечения не достигнуто контроля ЧСС и наблюдаются желудочковые экстрасистолы.

3. Для контроля эффективности лечения больным ИБС в сочетании с ГБ при проведении велоэргометрии предложено определять коэффициенты прироста максимальной потребности в кислороде, ЧСС и САД на единицу выполненной работы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Безруков В.В. Особливості захворюваності та споживання ліків хворими похилого та старечого віку / В.В. Безруков, Л. П. Купраш, А.Ю. Петриченко [и др.] // Журнал практ. лікаря. – 2004. – N. 4. – С. 5-7.
2. Україна в Європейському контексті: смертність від головних причин / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель [и др.] // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, N. 2. – С. 191–210.
3. Ена Л. М. Артериальная гипертензия в старости / Л.М. Ена, Н.Г. Ахаладзе // Артер. гипертен. - 2013. – N. 3 (29). - С. 21-28.
4. Коркушко О. В. Метаболическая терапия как перспективное направление лечения пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Коркушко // Кровообіг та гемостаз. - 2008. – N. 2. - С. 5-15
5. Антигіпертензивна терапія хворих похилого та старечого віку в умовах реальної клінічної практики // Л.М. Єна, Л.П. Купраш, О.В. Купраш [и др.] // Артер. гиперт. – 2010. – N. 6 (14). – С.36 – 43.
6. Efficacy comparison of trimetazidin with therapeutic alternatives instable angine pectoris: A network Meta - Analisis /N. Danchin, M. Marzilli, A. Parkhomenko [et al.] // Cardiology. - 2011. - Vol. 120. - P. 59-72
7. Пархоменко А.Н. Ишемия в фокусе новых европейских рекомендаций по лечению ИБС 2013 года: взгляд эксперта / А.Н. Пархоменко Здоров'я України. – 2014. – N. 4 (329). – С. 26-27.
8. Оценка антиангинальной эффективности мельдония (Тризипина) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, В.В. Товстуха [и др.] // Укр.мед ч. – 2014. – N. 4(102). – С. 50-53.
9. Митченко О.І. Оптимізація лікування пацієнтів із метаболічним синдромом та гіпертонічною хворобою із застосуванням Тризипину

(мельдонію) / О.І. Митченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Іллюшина / Укр.мед ч. – 2014. – N. 2 (100). – С. 52-54.

10. Шабалин А.В. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца / А.В. Шабалин // Успехи геронтол. - 2006. – N. 19. - С. 116–119.

11. Jahangir A. Aging and cardioprotection / A. Jahangir, S. Sagar, A. Terzic // J Appl Physiol. – 2007. - V. 103. - P. 2120-2128.

12. Гипертрофия левого желудочка и атеросклероз / Н.Я. Доценко, Я.Н. Доценко, Л.В. Герасименко [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2011. – N. 1 (15). - С. 21-29.

13. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни в основе которых нарушение энергообеспечения стареющей клетки / В.В. Фролькис // Л.:Наука. - 1988. – С. 239.

14. Мойбенко А.А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко / – К., Наукова Думка. - 2008. – С. 520.

15. Воронков Л.Г. Ендотелійзалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка / Л.Г. Воронков, І.А. Шкура, Є.М. Бесага // Укр. кардіол. журн. – 2005. – N. 6. – С. 86-89.

16. Lionetti V. Modulating fatty acid oxidation in heart failure / V. Lionetti, W.C. Stanley, F.A. Recchia // Pharmacol Res. – 2011. – Vol. 63, N. 4. – P. 278-283.

17. Loiacono F. Metabolic therapy for heart failure/ F. Loiacono // Resenti Prog. Med.-2014. - Vol. 105, N. 7-8. - P. 288-294.

18. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В.И. Метелица // - М.:Изд-во "БИНОМ"-СПб.:Невский Диалект. - 2002. - .С. 926.

19. Сыркин А.Л. Антиишемические препараты метаболического действия / А.Л. Сыркин, А.В. Добровольский // Concilium-Medicum. - 2002. - Т. 4, N. 11.- С. 45-49.

20. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase / P.F. Cantor, A. Lucien, R. Kozak [et al.] // *Circul. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. 580-588.
21. Lee L. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / L. Lee, J. Horowitz, M. Frenneaux // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25, N. 8. - P. 634-641
22. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle's cycle / Y.H. Fang, L. Piao, Z. Hong [et al.] // *J Mol Med (Berl).* - 2012. - Vol. 90, N. 1. - P. 31-43.
23. European Guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. The Task Force for the management of the European Society of Cardiology (ESC) and Other Societies on Cardiovascular diseases // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 38. – P. 1635–1701.
24. Стаценко М.Е. Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Фабрицкая // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* - 2011. – N. 2. – С. 9–14.
25. Fineschi M. The “slow coronary flow” phenomenon: evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances / M. Fineschi, A. Bravi, T. Gori // *Int J Cardiol.* – 2008. – Vol. 127. – P. 358–361.
26. Slow coronary flow is associated with carotid artery dilatation / F. Yigit, A.T. Sezgin, S. Demircan [et. al.] // *Tohoku J Exp Med.* – 2006. – Vol. 209. – P. 41–48.
27. Belardinelli R. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect / R. Belardinelli // *Eur Heart J.* - 2007. - Vol. 28, N. 9. – P. 1102-1108.
28. Andrew J. Cardiac preconditioning for ischaemia: lost in translation / J. Andrew, M. Derek, J. Derek // *J.Dis. Model. Mech.* - 2010. - Vol. 3. - P. 35-38.

29. Улучшение функции эндотелия цитопротектором триметазидин при эссенциальной гипертензии и ятрогенной артериальной гипертензии, вызванной сунитимибом / Т.П. Инжутова, Т.В. Быкова, Т.П. Новикова [и др.] // Вест Науки Сибирию. – 2012. – N. 3 (4). - С. 291-305.
30. Kozakiewicz K. Effectiveness of trimetazidine in patient with hypertension and the symptoms of coronary disease / K. Kozakiewicz, T. Petelenz, T.L. Chrusciel. // Pol. Tyg. Lek. - 1992. - V. 47. - P. 27-28.
31. Кошля В.І. Вплив сполученої терапії периндоприлом та триметазидином на ендотелійзалежні компоненти гемостазу та фібринолізу у хворих на гіпертонічну хворобу / В.І. Кошля, О.В. Клочко // Матеріали української науково-практичної конференції «Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії. – Київ. – 2006. - С. 98.
32. Хлебодарова Ф.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия и коррекция цитопротектарами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией/. Ф.Е.Хлебодарова, П.Ю. Тюриков, В.П. Михин // Рос. Кард. журнал. – 2009. - N. 6(80). - С. 34-38.
33. Лишневская В.Ю. Выбор оптимальной метаболической терапии у больных ИБС пожилого возраста / В.Ю. Лишневская, М.С. Папуга, В.А. Ельникова // Практическая ангиология. - 2006. – N. 3 (4). - С. 3-6.
34. Козловский В.О. Про взаємовідношення антигіпоксичної, антиаритмічної та мембранопротекторної активності лікарських засобів/ /В.О. Козловский // Вісник ВДМУ. – 2003. – N. 1 (2). – С. 3-5.
35. Коркушко О.В. Предварительная оценка эффективности курсового внутривенного введения препарата Ритмокор у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца с экстрасистолической аритмией / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ищук [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – N. 3 (4). – С. 128-129.
36. Эффективность и безопасность Ритмокора® у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и экстрасистолической аритмией/ О.В.

- Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ищук [и др.] // Кровообіг та гемостаз. - 2005. – N. 3-4. - С.171-176.
37. Осовська, Н.Ю. Вплив комбінації бісопрололу та ритмокору на серцевий ритм і структурно-функціональні показники міокарда у пацієнтів з малими структурними серцевими аномаліями / Н.Ю. Осовська // Кровообіг та гемостаз - 2007. – N. 3. - С. 73-78
38. Волков В.И. Антиишемическая эффективность ритмокора и его влияние на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда/ В.И. Волков, В.И. Страна // Кровообіг та гемостаз. - 2007. – N. 4. - С. 68-72.
39. Эффективность комбинированной терапии цитопротекторами у пациентов с ишемической болезнью сердца / В.И. Шмалый, О.Н. Колесник, В.А. Козловский [и др.] // Consilium medicum. - 2009. – Т.3, N. 8. - С. 32-33
40. Марушко Т. Використання препарату Ритмокор з метою комплексного лікування функціональних розладів серцево-судинної системи у дітей / Т. Марушко // Бібліотека сімейного лікаря та сімейної медсестри. - 2010. – N. 2. - С. 45-48.
41. Rosanoff A. Magnesium supplements may enhance the effect of antihypertensive medications in stage 1 hypertensive subjects / A. Rosanoff // Magnes Res. – 2010. - V. 23, N. 1. - P. 27-40.
42. Романова Е.Н. Использование метаболической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и ритмичными / Е.Н. Романова, В.А. Ищук, О.С. Сычев // Аритмологія. – 2012. – N 3. – С. 24–32.
43. Дзяк Г.В. Применение комбинированного препарата глюконовой кислоты в сочетании с амиодароном для восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий / Г.В. Дзяк, А.А. Ханюков // Укр. кард. журнал. - 2013. – N. 6. - С. 77-81.
44. Патент 65222 UA, МПК А61Р 9/04 (2006.01). Спосіб лікування хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця / Г.М. Христофорова, Л.М. Єна, В.Є. Кондратюк ; заявник та

- патентовласник ДУ «Інститут геронтології НАМН України». - № у 201106587 ; заявл. 26.05.11 ; опубл. 25.11.11, Бюл. № 22, 2011.
45. Патент 83790 UA, МПК А61В 5/02 (2006.01). Спосіб оцінки ефективності довготривалої антигіпертензивної та антиішемічної терапії у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця / Г.М. Христофорова, Л.М. Єна, В.О. Артеменко ; Заявник та патентовласник ДУ «Інститут геронтології НАМН України. - № у 201305354; заявл. 25.04.13; опубл. 25.09.13, Бюл. № 18, 2013.
46. Lloyd-Jones D.M. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions / D.M. Lloyd-Jones // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 1768–1777.
47. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: аналітично_статистичний посіб / В.М. Коваленко // К.: Нац. наук. центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска». - 2011. – С. 165.
48. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин / В.П. Войтенко, А.В. Писарук, Н.М. Кошель [и др.] // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, N. 2. – С. 191–210.
49. Багрий А.Э. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: возможности применения индапамида / А.Э. Багрий // Артериальная гипертензия. -Донецк:Заславский А.Ю. – 2013. – N. 2. - С.39-42.
50. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association . // A.S Go, D. Mozaffarian, V.L. Rojer [et al.] *Circulation*. - 2013. – Vol. 127, N. 1. – P. 6–245.
51. North B.J. The intersection between aging and cardiovascular disease / B.J., North, D.A. Sinclair // *Circ Res*. – 2012. – Vol. 110. – P. 1097–1108.
52. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of

Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension / W.S. Aronow, J.L. Fleg, C. Pepine [et al.] // J.Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 2037–2117.

53. Консенсус-2011 экспертов фонда Американского колледжа кардиологии (ACCF) и американской ассоциации сердца (AHA) в отношении проблемы артериальной гипертензии у пожилых // Артериальная гипертензия. Донецк: А.Ю. Заславский. – 2012. – N. 4. - С. 99-124.

54. Najjar S.S. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? / S.S. Najjar, A. Scuteri, E.G. Lakatta // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 454–462.

55. Mechanisms of vascular aging: new perspectives / Z. Ungvari, G. Kaley, R. de Cabo [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2010. – Vol. 65, N. 10. – P. 1028-1041.

56. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling-consequences for vascular homeostasis and disease M.M. Bachschmid, S.

Schildknecht, R. Matsui [et al.] // Ann Med. – 2013. – Vol. 45, N 1. – P. 17-36.

57. Токарь А.В. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте / А.В. Токарь, Л.М. Ена // К.: Здоровья. - 1985. – С. 248.

58. Ахаладзе Н.Г. Биологический возраст человека. Оценка темпа старения, здоровья и жизнеспособности / Н.Г. Ахаладзе, Л.М. Ена // – Киев-Ирпень: Перун. - 2009. – С. 256.

59. Ена Л.М. Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер и гипотензивные состояния / Л.М. Ена, В.О. Артеменко, В.А. Ярош // Кровообіг і гемостаз. – 2013. – N. 3 (4). - С. 110-120

60. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease / E.G. Lakatta, D. Levy // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 139–146.

61. Characterizing the elastic properties of tissues / R. Akhtar, M.J. Sherratt, J.K. Cruickshank [et al.] // Mater Today. – 2011. – Vol. 14. – P. 96–105.

62. Коркушко О.В. Клиническая кардиология в гериатрии / О.В. Коркушко // М.: Медицина. - 1982. – С. 287.

63. Greenwald S.E. Ageing of the conduit arteries / S.E. Greenwald // J Pathol. – 2007. – Vol. 211. – P. 157–172.
64. Ethnic differences in vascular stiffness and relations to hypertensive target organ damage / N. Chaturvedi, C.J. Bulpitt, S. Leggetter [et al.] // J Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 1731-1737.
65. Laurent S. Structural and genetic bases of arterial stiffness / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Lacolley // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 1050-1055.
66. Jani B. Ageing and vascular ageing / B. Jani, C. Rajkumar // Postgrad Med J. – 2006. – Vol. 82, N. 967. – P. 357-362.
67. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women / G.F. Mithell, H. Parise, E. Benjamin [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 45. – P. 1239-1248.
68. Augmentation index and carotid intima-media thickness are differently related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoproteins / P. Kampus, J. Kals, T. Ristimae [et al.] // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25, N. 4. – P. 819-828.
69. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure The Framingham Heart Study / S.S. Franklin, W. Gustin IV, N.D. Wong [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 308–315.
70. Wilkinson I.B. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology / I.B. Wilkinson, S.S. Franklin, J.R. Cockcroft // Hypertension. – 2004. – Vol. 44. – P. 112–116.
71. Influence of the angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals / A. Benetos, F.Cambien, S. Gautier [et al.] // Hypertension. – 1996. – Vol. 25. – P. 1034-1041.
72. O'Rourke M.F. Spurious systolic hypertension in youth / M.F. O'Rourke, C. Vlachopoulos, R.M. Graham // Vascular Medicine. – 2000. – Vol. 5, N. 3. – P. 141-145.

73. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging / E.G. Lakatta // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 490–497.
74. Mahmud A. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. / A. Mahmud, J. Feely // *Am. J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 16, N. 3. – P. 229-232.
75. Sodium nitrite de-stiffening of large elastic arteries with aging: role of normalization of advanced glycation end-products / B.S. Fleenor, A.L. Sindler, J.S. Eng [et al.] // *Exp Gerontol.* – 2012. – Vol. 47. – P. 588–594.
76. Peripheral arterial compliance differs between races-comparison among Asian, Afro-Caribbeans, and white Caucasians with type 2 diabetes / E. Pinto, R. Mensah, K. Meeran [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 496
77. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotension-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives / A.J. Tropeano, P. Boutouyrie., B. Pannier [et al.] // *Hypertension*. - 2006. - V.10. - P. 1161-1169.
78. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
79. TGF-beta signaling in vascular fibrosis / M. Ruiz-Ortega, J. Rodríguez-Vita, E. Sanchez-Lopez [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2007. – Vol. 74. - P. 196–206.
80. Ена Л.М. Изолированная систолическая гипертензия в пожилом и старческом возрасте / Л.М. Ена // *Мистецтво лікування*. – 2007. – Т. 40, N. 4. – С. 81–87.
81. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / J.A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs [et al.] // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 757–764.

82. Safar M.E. Current perspective on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease / M.E. Safar, B.I. Levy., H. Struijker-Boudier // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2864-2869.
83. Ejaz A.A. 24_hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension / A.A. Ejaz, A. Kazory, M.E. Heinig // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2007. – Vol. 9, N. 12. – P. 952–955.
84. Insights into the clinical management of the syndrome of supine hypertension_orthostatic hypotension (SH_OH): the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) / R. Romero-Ortuno, M.D. O'Connell, C. Finucane [et al.] // *BMC Geriatr*. – 2013. – Vol. 13. – P. 73.
85. Deals D.R. Aging and vascular endothelial function in humans / D.R. Deals, K.L. Jablonski, A.J. Donato // *Clin Sci (Lond)*. – 2001. – Vol. 120. – P. 357–375.
86. Brown D.W. Left ventricular hypertrophy as predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension / D.W. Brown, W.H. Giles, J.B. Croft // *Am. Heart J.* - 2000. - Vol. 140. - P. 848-856.
87. Oliver J.J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events / J.J. Oliver, D.J. Webb // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2003. – Vol. 23. – P. 554–566.
88. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age / S. Meaume, A. Benetos, O.F. Henry [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2001. – Vol. 21. – P. 2046-2050.
89. Лутай М. И. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий / М.И. Лутай // *Украинский кардиологический журнал*. – 2003. – N. 6. – С. 1–6.
90. Schiffrin E.L. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease / E.L. Schiffrin // *American Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 14. - P. 83–89.
91. Boutouyrie P. Importance of arterial stiffness as cardiovascular risk factor for future development of new type of drugs / P. Boutouyrie, S. Laurent, M. Briet // *Fundamental Clinical Pharmacology*. – 2008. – Vol. 22. – P. 241-246.

92. Коркушко О.В. Особенности тканевого кислородного обмена у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / О.В. Коркушко // Кровообіг та гемостаз. – 2012. – N. 3. – С. 5–26.
93. Радченко Г. Д. Гіпертрофія лівого шлуночка: визначення, методи оцінки, можливості регресування / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Артериальная гипертензия. - 2010. – N. 4 (12). - С. 82-90.
94. Ена Л.М. Артериальная гипертензия в старости и ассоциированные с ней гипер и гипотензивные состояния / Л.М. Ена, В.О. Артеменко, В.А. Ярош // Кровообіг і гемостаз. – 2013. – N. 3 (4). - С. 110-120.
95. Connection between Telomerase Activity in PBMC and Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome / E. Rentoukas, K. Tsarouhas, I. Kaplanis, [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N. 4. – P. 1110- 1115
96. Endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilation in patients with cardiac syndrome X: role of inflammation. / P. Tondi, A. Santoliquido, A. Di Giorgio [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – Vol. 15, № 9. – P. 1074–1077.
97. Коркушко О.В. Вікові особливості функціонального стану ендотелію мікросудин / О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – N. 4. – С. 5–12.
98. Ungvari Z. Mitochondria and aging in the vascular system / Z. Ungvari, W.E. Sonntag, A. Csiszar // J Mol Med (Berl). – 2010. – Vol. 88. – P. 1021–1027.
99. Kluge M.A. Mitochondria and endothelial function / M.A. Kluge, J.L. Fetterman, J.A. Vita // Circ Res. – 2013. – Vol. 112. – P. 1171–1188.
100. Wilkinson I. Cholesterol, lipids and arterial stiffness / I. Wilkinson, J.R. Cockcroft // Adv Cardiol. – 2007. – Vol. 44. – P. 261-277.
101. Franklin S.S. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. Analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / S.S. Franklin // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 869–874.

102. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 505–511.
103. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 4. – P. 2159–2219.
104. Lakatta E.G. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons / E.G. Lakatta // *Heart Fail Rev*. – 2002. – Vol. 7. – P. 29–49.
105. Hypertension in the elderly / N. Lionakis, D. Mendrinou, E. Sanidas [et al.] // *World J. Cardiol*. – 2012. – Vol. 26, N. 5. – P. 135–147.
106. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А.Л. Мясников // М: Медицина. - 1965.
107. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска / Т.Н. Тимофеева, С.А. Шальнова, В.В. Константинов [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2005. – N. 6. – С. 15–24.
108. Heart disease and stroke statistics–2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond, K. Flegal, G. Friday [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 69–171.
109. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / S. MacMahon, R. Peto, J. Culter [et al.] // *Lancet*. - 1990. - V. 335. – P. 765-774.
110. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity_mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD_ DIABETES study protocol / M.A. Gomez-Marcos, J.I. Recio-Rodriguez., E. Rodriguez-Sanchez [et al.] // *BMC Public Health*. – 2010. - Vol. 10. – P. 143-148.

111. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring / G. Parati, G.S. Stergiou, R. Asmar [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2010. – Vol. 24. – P. 779–785.
112. Pierdomenico S.D. Prognostic value of white_coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis / S.D. Pierdomenico, F. Cuccurullo // Am. J. Hypertens. – 2011. – Vol. 24. – P. 52–58.
113. Dzau V. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // Am Heart J. - 1991. - Vol. 121. - P. 1244–1263.
114. New insights into the relationship of left ventricular geometry and left ventricular mass with cardiac function: a population study of hypertensive subjects / N.S. Chahal, T.K. Lim, P. Jain [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – N. 31. – P. 588–594.
115. Lloyd-Jones D.M. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions / D.M. Lloyd-Jones // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 1768–1777.
116. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity / R. Asmar // Clinical applications. Paris. Elsevier. - 1999. – P. 167.
117. Measurement of arterial stiffness / P. Boutouyrie, B. Pannier, S. Laurent [et al.] // J. Central aortic blood pressure. - 2008. - P. 41-47.
118. Mechanisms of Vascular Aging: New Perspectives / Z. Ungvari, G. Kaley, R. de Cabo [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2010. – Vol. 65, N. 10. – P. 1028–1041.
119. Nichols W.W. Blood flow in arteries: theoretic, experimental and clinical principle / W.W. Nichols, M.F. O'Rourke // 5th ed. Edward Arnold, London. - 2005.
120. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease / D. Fukuda, M. Yoshiyama, K. Shimada [et al.] // Heart. - 2006. - Vol. 92, N. 6. - P. 759-762.

121. Vlachopoulos C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1318–1327.
122. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
123. The demographic and biomedical case for late-life interventions in aging / M.J. Rae, R.N. Butler, J. Campisi [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2010. – Vol. 2. – P. 21.
124. Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / J. Deanfield, A. Donald, C. Ferri [et al.] // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7–17.
125. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities / M. Le Brocq, S.J. Leslie, P. Milliken [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1631–1674.
126. Gilchrist M. Inorganic nitrate and nitrite and control of blood pressure / M. Gilchrist, A.C. Shore, N. Benjamin // *Cardiovasc Res.* – 2011. – Vol. 89. – P. 492–498.
127. Enhanced vasodilator activity of nitrite in hypertension: critical role for erythrocytic xanthine oxidoreductase and translational potential / S.M. Ghosh, V. Kapil, I. Fuentes-Calvo [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61. – P. 1091–1102.
128. Lüscher T.F. Biology of the endothelium / T.F. Lüscher, M. Barton. // *Clin Cardiol.* – 1997. – Vol. 20. – P. 3–10.

129. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension/ O. Petrak, J. Jr. Widimsky, T. Zelinka [et al.] // *Physiol. Res.* – 2006. – N. 55. – P. 597–602.
130. Effects of a nitrate-rich meal on arterial stiffness and blood pressure in healthy volunteers / A.H. Liu, C.P. Bondonno, K.D. Croft [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2013. – Vol. 35. – P. 123–130.
131. Kirkland J.L. Translating advances from the basic biology of aging into clinical application / J.L. Kirkland // *Exp Gerontol.* – 2013. – Vol. 48, N.1. P. 1–5.
132. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus / S.M. Shenouda, M.E. Widlansky, K. Chen [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 444–453.
133. Weir M.R. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management / M.R. Weir, V.J. Dzau // *Am J Hypertens.* – 1999. – Vol. 12. – P. 205–213.
134. The clinical implications of endothelial dysfunction / M.E. Widlansky, N. Gokce, J.F. Keaney [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1149–1160.
135. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: mitochondria-targeted therapeutics / M. Rocha, N. Apostolova, A. Hernandez-Mijares [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2011. – Vol. 17. – P. 3827–3841.
136. Seals D.R. Aging and vascular endothelial function in humans / D.R. Seals, K.L. Jablonski, A.J. Donato // *Clin Sci (Lond).* – 2011. – Vol. 120. – P. 357–375.
137. Mitochondrial oxidative stress in aortic stiffening with age: the role of smooth muscle cell function / R.H. Zhou, A.E. Vendrov, I. Tchivilev [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 745–755.
138. Nuclear factor- κ B activation contributes to vascular endothelial dysfunction via oxidative stress in overweight/obese middle-aged and older humans / G.L. Pierce, L.A. Lesniewski, B.R. Lawson [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1284–1292.

139. Ischemic preconditioning is not cardioprotective in senescent human myocardium / B. Bartling, I.Friedrich, R.E. Silber [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2003. – Vol. 76. – P. 105–111.
140. Jackson G. Haemodynamic and metabolic agents in the treatment of stable angina: publication review / G. Jackson //Coron. Artery Dis. - 2001. - V. 12. - P. 22-24.
141. Metabolic Modulation: A New Therapeutic Target of Heart Failure / C. Palaniswamy, W.M. Mellana, R.D. Selvaraj [et al.] // Am J Ther. – 2010. - Vol. 3. – P. 2011-2031.
142. North B.J. The intersection between aging and cardiovascular disease / B.J. North, D.A. Sinclair // Circ Res. – 2012. – Vol. 110. – P. 1097–1108.
143. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction / T. Munzel, C. Sinning, F. Post [et al.] // Ann Med. – 2008. – Vol. 40. – P. 180–196.
144. Inorganic nitrite and chronic tissue ischaemia: a novel therapeutic modality for peripheral vascular diseases / C.B. Pattillo, S. Bir, V. Rajaram [et al.] // Cardiovasc Res. – 2011. – Vol. 89. – P. 533–541.
145. Antihypertensive and antioxidant effects of a single daily dose of sodium nitrite in a model of renovascular hypertension / M.F. Montenegro, L.C. Pinheiro, J.H. Amaral [et al.] // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2012. – Vol. 385. – P. 509–517.
146. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta_analysis / A.M. Thompson, T. Hu, C.L. Eshelbrenner [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 305. – P. 913–922.
147. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? / M. Van Bilsen., P.J. Smeets, A.J. Gilde [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61, N. 2. – P. 218–226.

148. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии / В.П. Михин // Архив внутренней медицины. – 2011. – N. 1. – С. 21–28.
149. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Перспективы метаболического подхода в лечении ишемической болезни сердца / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко // Здоров'я України. - 2005. - N 15 (16). - С. 6.
150. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating ischaemic heart disease / G.D. Lopaschuk // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 32-39.
151. Lopaschuk G.D. Targets for modulation of fatty acid oxidation in the heart / G.D. Lopaschuk // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2004. - Vol. 5, N 3. - P. 290-294.
152. Stanley W.C. Cardiac energetics during ischaemia and the rationale for metabolic interventions / W.C. Stanley // Coron.Artery Dis. - 2001. - Vol. 12. - P. 53-57.
153. Sodi-Pallares D. , Testelli M, Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium–insulin–glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction / D. Sodi-Pallares , M. Testelli, F. Fishleder // Am. J. Cardiol. - 1962. - Vol. 9. - P. 166-181.
154. Effects of insulin treatment on cause–specific one–year mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI study group / K. Malmberg, L. Ryden, A. Hamsten [et al.] // Eur. Heart J. - 1996. - Vol. 17. - P. 1337-1344.
155. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: The ECLA Estudios Cardiológicos Latinoamerica Collaborative Group / R. Diaz, E. Paolasso, L. Piegas [et al.] // Circulation. - 1998. - Vol. 98, N 21. - P. 2227-2234.
156. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age / R.H. Mehta, S.S. Rathore, M.J. Radford [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 38. – P. 736–774.
157. Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments / E.W. Gertz, J.A. Wisneski, W.C. Stanley [et al.] // J.Clin.Invest. - 1988. - Vol. 82, N 6. - P. 2017-2025.

158. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure / T.R. Willhaus, M. Taylor, T.R. DeGrado [et al.] // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103, N 20. - P. 2441-2446.
159. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass / R. Lango, R.T. Smolenski, M. Narkiewicz [et al.] // *Cardiovasc. Res.* - 2001. - Vol. 51, N 1. - P. 21-29.
160. Control study on the therapeutic efficacy of propionyl-L-carnitine in patients with congestive heart failure / M. Mancin, S. Rengo, M. Lingetti [et al.] // *Arzneimittelforsch.* - 1992. - Vol. 42. - P. 1101-1104.
161. Acute and chronic effects of propionyl-L-carnitine on the hemodynamics, exercise capacity and hormones in patients with congestive heart failure / I.S. Anand, Y. Chandrashekhar, F. de Giuli [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* - 1998. - Vol. 12. - P. 291-299.
162. Study on propionyl-L-carnitine in chronic heart failure. The investigators of the study on propionyl-L-carnitine in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* - 1999. - Vol. 20. - P. 70-76.
163. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review / R. Ferrari, E. Merli, G. Cicchitelli [et al.] // *Acad Sci.* – 2004. – Vol. 1033. – P. 79-91.
164. Critical update for the clinical use of L-carnitine analogs in cardiometabolic disorders / C. Mingorance, R. Rodríguez-Rodríguez, M.L. Justo [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* – 2011. – Vol. 7. - P. 169–176.
165. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative stress and antioxidant enzymes activities in patients with coronary artery disease: a randomized, placebo-controlled trial / B.J. Lee, J.S. Lin, Y.C. Lin [et al.] // *Nutr J.* – 2014. – Vol. 13. – P. 79.
166. Кальвиньш И.Я. Милдронат - механизм действия и перспективы его применения / И.Я. Кальвиньш // Рига. - 2002. – С. 39.

167. Дзерве В. Новые возможности в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий: результаты исследования MI&CI / В. Дзерве // Ліки України. - 2010. – Т. 8. - С. 99-101.
168. Сиренко Ю.Н. Сравнительная эффективность Тиатразолина и мельдония у больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса: результаты проспективного открытого сравнительного рандомизированного параллельного исследования / Ю.Н. Сиренко, А.Д. Радченко, К.В. Михеев // Артериальная гипертензия. - 2012. – Т. 2, N. 22. - С. 19-32.
169. Дзерве В.Я. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом В.Я. Дзерве, Ю.М. Поздняков // РКЖ. – 2011. – Т. 1, N. 87. – С. 49-55.
170. Turcani M. Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart / M. Turcani, H. Rupp // Circulation. - 1997. - Vol. 96, N 10. - P. 3681-3686.
171. Unger S.A. Perhexiline improves symptomatic status in elderly patients with severe aortic stenosis / S.A. Unger, M.A. Robinson, J.D. Horowitz // Aust. New Z.J. Med. - 1997. - Vol. 27, N. 1. - P. 24-28.
172. Inhibition of long-chain fatty acid metabolism does not affect platelet aggregation responses / S.R. Willoughby, Y.Y. Chirkov, J.A. Kennedy [et al.] // Eur J Pharmacol. - 1998. - P. 207-213.
173. Schmidt-Schweda S. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure / S. Schmidt-Schweda, C. Holubarsch // Clin. Sci.(Lond.). - 2000. - Vol. 99, N 1. - P. 27-35.
174. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A Substudy from TRIMPOL-I / H. Szwed, R. Pachocki, M. Domnial-Bochenska [et al.] // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 215-220.
175. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II)

TRIMetazidine in POLand / H. Szwed, Z. Sadowski, R. Pachocki [et al.] // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22. - P. 2267-2274.

176. Tsioufis K. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives / K. Tsioufis // Angiology. – 2015. – Vol. 66, N. 3. – P. 204-210.

177. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation / E. Fantini, L. Demaison, E. Sentex [et. al.] // J Mol Cell Cardiol. – 1994. – Vol. 26. – P. 949–958.

178. Banach M. The role of trimetazidine in the treatment of heart diseases / M. Banach // Poznan: Termedia Publishing House. - 2006.

179. Kiyosue T. Effects of trimetazidine on action potentials and membrane currents of guinea-pig ventricular myocytes / T. Kiyosue, S. Nakamura, M Arita // J Mol Cell Cardiol. – 1986 – Vol. 18. – P. 1301–1311.

180. Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing / J. Kowalski, L. Pawlicki, Z. Baj [et. al.] // Pol Merkuriusz Lek. – 2000. - Vol. 9. – P. 548–551.

181. Parang P. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia / P. Parang, B. Singh, R. Arora // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2005. – Vol. 10. – P. 217–223.

182. Onay-Besikci A. Trimetazidine revisited: a comprehensive review of the pharmacological effects and analytical techniques for the determination of trimetazidine / A. Onay-Besikci, S.A. Ozkan // Cardiovasc Ther. – 2008. – Vol. 26, N. 2. – P. 147–165.

183. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway / X. Liu, Y. Gai, F. Liu [et al.] // Cardiovasc Res. – 2010. – Vol. 88, N. 1. – P. 150–158.

184. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy / L.D. Monti, E. Setola, G. Fragasso [et al.] // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2006. - Vol. 290, N. 1. - P. 54-59.

185. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats / J.W.

Yoon, B.J. Cho, H.S. Park [et al.] // Cardiovasc Res. - 2011. - Vol.90, N. 2. - P. 202-209.

186. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia–reperfusion injury / L Argaud, L Gomez, O Gateau-Roesch [et. al.] // J Mol Cell Cardiol. – 2005. – Vol. 39. – P. 893–999.

187. Ruixing Y.H. The role of trimetazidine in inhibiting cardiomyocyte apoptosis / Y.H. Ruixing // Arch Med Sci. – 2007. Vol. 3. – P. 17–24.

188. Is there an additional benefit from coronary revascularization in diabetic patients with acute coronary syndromes or stable angina who are already on optimal medical treatment? / V.G. Athyros, T.D. Gossios, K. Tziomalos [et al.] // Arch Med Sci. – 2011. – Vol. 7. – P. 1067–1075.

189. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease / C. Vitale, G. Marazzi, F. Pelliccia [et.al.] // Diabetes Technol Ther. – 2011. – Vol. 13, N. 11. – P. 1155-1160.

190. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials / B. Hu, W. Li, T. Xu [et al.] // Clin Cardiol. – 2011. – Vol. 34, N 6. – P. 395-400.

191. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina--the VASCO-angina study / C. Vitale, I. Spoletini, W. Malorni [et. al.] // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 168, N. 2. – P. 1078-1081

192. Chrusciel P. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease / P. Chrusciel, J. Rysz, M. Banach // Drugs. – 2014. – Vol. 74, N. 9. – P. 971–980.

193. Ulgen M.S. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction / M.S. Ulgen., O. Akdemir., N. Toprak // Int J Cardiol. - 2001. - V. 77. - P. 255-262.

194. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival / G. Mariscalco, C. Klersy, M. Zanobini [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1612–1618.

195. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure / Y. Gunes, U. Guntekin, M. Tunker [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2009. – Vol. 93, N. 2. – P. 154-158.
196. The effects of trimetazidine on p-wave duration and dispersion in heart failure patients / Y. Gunes, M. Tuncer, U. Gunteki [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 32. – P. 239–244.
197. Zemljic G. Trimetazidine shortens QTc interval in patients with ischemic heart failure / G. Zemljic, M. Bunc, B. Vrtovec // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 15. – P. 31–36.
198. Ватутин Н.Т., Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и безболевою ишемию миокарда у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / Н. Т. Ватутин, В. В. Адаричев, Т. Д. Бахтеева // *Украинский медицинский альманах.* - 2011.- Т.14, N.4. - С.29-31.
199. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study / G.M. Rosano, C. Vitale, B. Sposato [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2003. -
200. Trimetazidine therapy in atrio-cochlear disturbances of vascular origin / K. Kozakiewicz, M. Wrobel, T. Petelenz [et al.] // *Pol. Tyg. Lek.* - 1993. - V. 48. – P. 327-329.
201. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients—pilot study / M. Stępień, R.N. Wlazeł, M. Paradowski [et al.] // *Arch Med Sci.* – 2012. – Vol. 8. – P. 431–436.
202. Pharmacokinetic profile of a modified release formulation of trimetazidine (TMZ MR 35 mg) in the elderly and patients with renal failure / J. Barré, P. Ledudal, B. Oosterhuis [et al.] // *Biopharm Drug Dispos.* – 2003. – Vol. 24. – P. 159–164.

203. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischemic during percutaneous transluminal coronary angioplasty / L. Polonski, I. Dec, R. Wojnar [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2002. – Vol. 18. – P. 389-396.
204. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats / J.W. Yoon, B.J. Cho, H.S. Park [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – P. 126–133.
205. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor in patients with heart failure / G. Fragasso, A. Pallosi, P. Puccetti [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 992–998.
206. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure / G. Fragasso, A. Salerno, G. Lattuada G [et. al.] // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 1495–1500.
207. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure / D. Gao, N. Ning, X. Niu [et. al.] // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 278–286.
208. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis / L. Zhang, Y. Lu, H. Jiang [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 913–922.
209. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicenter retrospective cohort study / G. Fragasso, G. Rosano, S.H. Baek [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 163. P. 320–325.
210. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.

211. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease / C. Vitale, G. Marazzi, F. Pelliccia [et al.] // Diabetes Technol Ther. – 2011. – Vol. 13, N. 11. – P. 1155-60.
212. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Tendera, V. Aboyans, M.L. Bartelink [et al.] // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 2851–2906.
213. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / C.W. Hamm, J.P. Bassand, S. Agewall [et al.] // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. - P. 2999–3054.
214. Members Task Force ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] / Eur Heart J. – 2013. - Vol. 34. – P. 2949–3003.
215. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
216. Ена Л.М. Механизмы действия и перспективы применения препаратов для метаболической терапии ИБС / Л.М. Ена, П.П. Чаяло, А.М. Христофорова // Укр. кард. Журнал. – 2006. – N 5. - С. 100-106.
217. Simonenko V.B. Myocardial cytoprotectors, a reserve therapeutic modality for patients with stable angina of effort / V.B. Simonenko, O.S. Stepaniants, A.N. Teslia // Int J Cardiol. – 2012.

218. ATP synthesis during low-flow ischemia: influence of increased glycolytic substrate / A.C. Cave, J.S. Ingwall, J. Friedrich [et al.] // *Circulation*. - 2000. - Vol. 101, N 17. - P. 2090-2096.
219. Ена Л.М. Эффективность нового препарата Ритмокор® у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, осложненной желудочковой экстрасистолой / Л.М. Ена, А.М. Христофорова, В.Е. Кондратюк // *Кровообіг та гемостаз*. – 2006. – N. 2. – С. 89-93.
220. Несукай Е.Г. Нейроциркуляторная дистония / Е.Г. Несукай, под ред. В.Н. Коваленко // *Руководство по кардиологии*. К.: Морион. - 2008. – С. 908–913.
221. Дзекан О. В. Ефективність препарату Ритмокор у лікванні хворих на нейроциркуляторну дистонію / О.В. Дзекан, Н.О. Осовська // *Ліки України*. – 2010. – N. 1. – С. 30-34.
222. Вислый А.А. Роль магния в регуляции физиологических процессов в организме / А.А. Вислый // *Нов. медицины и фармации*. — 2008. — N. 6 (238). — С. 14—15.
223. Липницький Т.М. Вивчення антиаритмічної ефективності лікарських засобів при аритміях серця, спричинених активацією процесів перекисного окислення ліпідів / Т.М. Липницький, В.О. Денисюк, В.О. Козловський В.О. // *Буковинський медичний вісник*. - 2003. - Т.7, N 2. - С. 131-133.
224. Influence of L-arginine and vitamin C on the autonomic nervous system in chronic heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy / *Am J Cardiol*. – 2004. – Vol. 93. – P. 650–654.
225. Improvement of sympathetic response to exercise by oral administration of ascorbic acid in patients after myocardial infarction / *Int J Cardiol*. – 2006. – Vol. 111. – P. 240–246.
226. Cho K.H. Niacin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and hypertension in rats with chronic renal failure / K.H. Cho, H.J. Kim, B. Rodriguex-Iturbe [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2009. – Vol. 297. – P. 106–113.

227. Chatham J.C. Metabolic remodeling in the hypertrophic heart: fuel for thought / J.C. Chatham, M.E. Young // *Circ Res.* – 2012. – Vol. 111. – P. 666–668.
228. Свободно-радикальное окисление и сердечно–сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин [и др.] // *Лечащий врач.* – 2003. – N. 4. – С. 70–74.
229. Zheng A. Influence of CoQ10 on autonomic nervous activity and energy metabolism during exercise in healthy subjects./ A. Zheng, T. Moritani // *J Nutr Sci Vitaminol. (Tokyo).* – 2008. – Vol. 54. P. 286–290.
230. Plasma vitamin C concentrations in patients on routine hemodialysis and its relationship to patients' morbidity and mortality./ S. Dashti-Khavidaki, A.H. Talasaz, H. Tabeeifar [et al.] // *Int J Vitam Nutr Res.* – 2011. – Vol. 8. – P. 197–203.
231. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // *Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії.* – 4-те вид. – К.: ПП ВМБ. - 2011. - С. 80.
232. ACC/AHA 2002. - Guideline Update for Exercise Testing: Summary article. A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines] / R.J. Gibbons, C.J. Balady, J.T. Bricker [et al.] // *Circulation.* - 2002. - V. 106. - P.1883-1892.
233. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ. - 2002. – С. 296.
234. Жарінов О.Й. Навантажувальні проби в кардіології / О.Й. Жарінов, В.О. Куць, Н.В Тхор // К.: Медицина світу. - 2006. – С. 90.
235. Deedwania P.C. Ambulatory monitoring for myocardial ischemia / P.C. Deedwania, P.N. Stone // *Current Problems in cardiology.* - 2001. - V. 21, №11. - P. 673-728.
236. Тихоненко В.М. Подбор антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения на основе суточного мониторирования

- ЭКГ/ В.М. Тихоненко, Э.В. Кулешов, Н.В. Костромина // С-П.: ИНКАРТ. - 2002. – С. 16.
237. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological and clinical use. Task Forse of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrphysiology // Eur.Heart J. - 1996. - V. 17. - P. 354-381.
238. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило [и др.] // Возрастные аспекты. Киев. - 2002. - С. 191.
239. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорецкий // Днепропетровск. - 2005. - С. 200.
240. Виноградова Т.С. Инструментальные методы исследования сердечно - сосудистой системы (Справочник) / Под ред. Т. С. Виноградовой // М.: Медицина. - 1986. – С. 416.
241. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н.Н. Савицкий // Л.: Медицина. - 1974. - С. 310.
242. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound / D.S. Celermajer // J. Cardiovasc Pharmacol. - 1998. - Vol. 32. - P. 29-32.
243. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation / R.A. Vogel // Am J Cardiol. - 2001. - Vol. 88. - P. 31-34.
244. Green L.C. Analisis of nitrate, nitrite and nitrate in biological fluids/ L.C. Green, D.A. Wagner, J. Glogolowski [et al.] // Analyt. Biochem. - 1982. - V. 126. - P. 131-138.
245. Орлова Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани приэкспериментальной острой почечной недостаточности / Е.А. Орлова // Укр. журн. екстремальн. мед. - 2002. - Т3, N. 1. - С. 79-82.
246. Analisis of nitrate, nitrite and nitrate in biological fluids / L. C. Green, D.A. Wagner, J. Glogolowski [et al.] // Analyt. Biochem. - 1982. - V. 126. – P. 131 - 138.

247. Возрастные особенности некоторых проявлений метаболического синдрома, обусловленных однократным облучением в различных дозах / Е.Н. Горбань, Н.В. Топольникова, Е.В. Подъяченко [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, N. 3. - С.73-76.

248. Blunted sleep- time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level- the “ normtensive non- dipper” paradox. R. C. Hermida, Ayala D.E., Mojon F, Fernandes J. R. / Chronobiol. Int. – 2013.- Vol. 30 (1-2).- P. 87-98.