

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР «ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ
ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»**

ХРИСТОФОРОВА ГАННА МИХАЙЛІВНА

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

**ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ
ТРИМЕТАЗИДИНУ ТА КАЛІЄВОЇ Й МАГНІЄВОЇ СОЛЕЙ ГЛЮКОНОВОЇ
КИСЛОТИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ
У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В ПОХИЛОМУ ВІЦІ**

14.01.11. - кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ - 2015

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Єна Лариса Михайлівна**, Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», м. Київ, завідувач відділом клінічної та епідеміологічної кардіології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Свіщенко Євгенія Петрівна**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ, завідувача відділом гіпертонічної хвороби;

доктор медичних наук, професор **Приходько Вікторія Юрївна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, професор кафедри терапії і геріатрії.

Захист відбудеться « 16 » вересня 2015 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий « 6 » серпня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

. Деяк С. І

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми дисертації. Артеріальна гіпертензія є найбільш поширеною вік залежною патологією у світі з високим рівнем коморбідності, насамперед з ішемічною хворобою серця (ІХС) - до 80 % (Безруков В.В., 2003; Єна Л.М., 2013). Незважаючи на значні успіхи в лікуванні ІХС та гіпертонічної хвороби (ГХ), стандартна фармакотерапія у літніх хворих часто буває недостатньою для зменшення клінічної симптоматики захворювань (Коркушко О.В. та ін., 2008; Єна Л.М. та ін., 2010). Одним з можливих шляхів оптимізації лікування хворих розглядається використання цитопротекторних препаратів, які поліпшують енергетичні процеси в міокарді (Пархоменко О.М.; 2014, Мітченко О.І та ін., 2014; Лутай М.І., 2014). За даними експериментальних досліджень, порушення окислювальних процесів в міокарді є характерною рисою метаболізму серця, як при старінні, так і в умовах розвитку гіпертрофії міокарда. (Jahangir A. et al., 2008, Доценко Н. та ін., 2011). Порушення процесів окисного фосфорилування в мітохондріях з віком, поряд із зменшенням утворення АТФ, супроводжується активацією вільнорадикальних процесів, перекисного окислення ліпідів, розвитком ацидозу, що поряд з порушенням в роботі іонних насосів і ферментативних систем призводить до дефіциту енергетичного субстрату (Мойбенко О.О. та ін., 2008). Ішемія і каскад пов'язаних з нею патологічних реакцій визначають модуляцію енергетичного метаболізму як патогенетично доцільну мішень у лікуванні різних видів серцево-судинної патології - насамперед ІХС, хронічної серцевої недостатності та ГХ (Воронков Л. Г., 2009; Lionetti V. et al., 2011; Loiascono F. et al., 2014).

Використання препаратів блокуючих бета-окислення вільних жирних кислот, розглядається як одне з перспективних напрямів міокардіальної цитопротекції (Fang Y.H. et al.; 2012, Danchin N. at al., 2012). Відносно ефективності триметазидину (ТМЗ) зібрана велика доказова база і його включено до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів з лікування хворих на ІХС (ESC Guidelaine, 2012). Дискутується питання про застосування ТМЗ в комплексній терапії у пацієнтів з серцевою недостатністю (Воронков Л. Г., 2009; Loiascono F. et al., 2014). Регулюючий вплив судинного ендотелію на пружно-в'язкі властивості артерій обумовлює здатність ТМЗ впливати на процеси судинного старіння (Belardinelli R. et al., 2007; Інжутова Т.П. та ін., 2012).

Не менш актуальним в кардіології є отримання доказової бази щодо великого спектру метаболічних речовин, що впливають на енергетичний метаболізм іншими шляхами. В основі метаболічної активності оригінального комбінованого вітчизняного препарату, що містить калієву й магнієву солі пентагідроксикапронової (глюконової) кислоти, лежить активація пентозного циклу окислення глюкози, що супроводжується підвищенням внутрішньоклітинного рівня АТФ і креатинфосфату. Принциповою відмінністю в механізмі дії препарату є активація обміну глюкози при ішемії без безпосереднього впливу на окислення жирних кислот (Козловський В.О. та ін., 2003). Солі глюконової кислоти виказують антиангінальний, антиішемічний і антиаритмічний ефект, що визначає перспективи його використання у пацієнтів

похилого віку з серцево-судинними захворюваннями (Коркушко О. В. та ін., 2008; Шмалій В.І та ін., 2009; Марушко Т.М. та ін., 2010; Rosanoff A., 2010; Єна Л. М., 2014).

Можливість впливу на різні ланки порушеного енергетичного обміну визначає подальші дослідження в напрямку доказів ефективності метаболічної терапії при різних видах патології серця, особливо в геріатрії, де традиційно метаболічна терапія розглядається як патогенетично обґрунтована і має широкий спектр показань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалася у рамках наукових тем відділу клінічної та епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» «Вікові особливості порушення морфо-функціонального стану серцево-судинної системи та гемокоагуляції при гіпертонічній хворобі, асоційованій з ІХС та цукровим діабетом: механізми розвитку та шляхи корекції» (номер державної реєстрації 0106U001527) та «Встановити фактори формування, критерії оцінки та вплив комбінованої терапії на стан серця та магістральних артерій у хворих старшого віку з артеріальною гіпертензією та кардіоцеребральними ускладненнями» (номер державної реєстрації 0109U001717).

Мета і задачі дослідження. Мета роботи - підвищити ефективність лікування хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці на основі встановлення додаткового впливу препаратів метаболічної дії триметазидину (ТМЗ) та калієвої й магнієвої солей пентагідроксиапронової (глюконової) кислоти (калію та магнію глюконату) у складі стандартної терапії на функціональний стан серцево-судинної системи.

Задачі дослідження.

1. Оцінити антиангінальну та антиішемічну дію ТМЗ і калію та магнію глюконату (КМГ) у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці.

2. Встановити вплив ТМЗ і КМГ на функціонування серцево-судинної системи в умовах фізичного стресу: толерантність до фізичного навантаження, хронотропні та пресорні реакції.

3. Оцінити динаміку офісного і добового артеріального тиску (АТ) у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ при комбінованої терапії з використанням ТМЗ та КМГ.

4. Встановити вплив ТМЗ і КМГ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ на функціональний стан судинного ендотелію, пружно-в'язкі властивості артерій і вегетативну регуляцію та на підставі багатовимірного математичного аналізу визначити їх внесок в реалізацію додаткової антиангінальної, антиішемічної та гіпотензивної дії ТМЗ та КМГ у складі стандартної терапії.

5. На підставі отриманих результатів удосконалити методи лікування хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба

Предмет дослідження: системна гемодинаміка, фізичний стрес, вегетативна регуляція, функціональний стан судинного ендотелію, пружно-в'язкі властивості артерій, число приступів стенокардії та прийнятого нітрогліцерину та їх динаміка після 3-х місяців лікування з використанням ТМЗ та КМГ.

Методи дослідження: Загально-клінічні, лабораторні (вивчення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту (NO), інструментальні (велоергометрія), добове моніторування електрокардіограми (ЕКГ) і артеріального тиску (АТ), сфігмографія, проба з реактивною гіперемією плечової артерії, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше вивчено вплив препаратів метаболічної дії ТМЗ та КМГ у складі стандартної терапії у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці на функціональний стан серцево-судинної системи в умовах щоденного навантажування та фізичного стресу: антиангінальну та антиішемичну дію, динаміку АТ та його циркадні ритми у взаємозв'язку із змінами вегетативної регуляції, функції судинного ендотелію і пружно-в'язких властивостей артерій.

Вперше встановлено, що використання ТМЗ і КМГ у складі стандартної терапії поряд з додатковою антиангінальною та антиішемичною дією супроводжується утриманням цільових рівнів офісного АТ та покращенням структури добового ритму АТ. Під впливом ТМЗ, за рахунок вірогідного зниження рівня нічного систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) зменшується кількість пацієнтів з нічною гіпертензією (Night-peaker) типом, під впливом КМГ – за рахунок зменшення Non-dipperis підвищується кількість пацієнтів з Dipper типом циркадного ритму АТ.

Вперше показано, що додатковий прийом ТМЗ та КМГ супроводжується підвищенням функціональних можливостей серцево-судинної системи під час фізичного стресу: скорочується період реституції та обмежуються гемодинамічні реакції (зменшується приріст частоти серцевих скорочень (ЧСС) та САТ на одиницю виконаної роботи).

Вперше встановлено покращення стану пружно-в'язких властивостей артерій, більшою мірою м'язового типу під впливом терапії ТМЗ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці. Встановлено, що нормалізація функції судинного ендотелію пов'язана з покращенням пружно-в'язких властивостей артерій та вегетативної регуляції.

Вперше показано зв'язок між покращенням функції судинного ендотелію під впливом ТМЗ та нормалізацією циркадних ритмів АТ.

Вперше визначено залежність між антиангінальною, антиаритмічною і гіпотензивною дією КМГ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці та впливом препарату на ЧСС і вегетативну регуляцію

Полімодальність впливу ТМЗ та КМ: антиангінальна та антиішемична дія, економізація серцевої діяльності, нормалізація циркадних ритмів АТ, поліпшення функції судинного ендотелію, пружно-в'язких властивостей артерій і вегетативної регуляції визначає доцільність їх використання в лікуванні хворих на ІХС в поєднанні з гіпертонічною хворобою в похилому віці.

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи дозволили розробити шляхи підвищення ефективності лікування пацієнтів похилого віку з ГХ та ІХС на підставі доказу позитивного впливу препаратів ТМЗ та КМГ на функціональний стан серцево-судинної системи та клінічний перебіг захворювань.

Показано, що додаткове призначення ТМЗ та КМГ до стандартної терапії у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ підвищує антиангінальний та антиішемічний ефект, без значного зростання побічних реакцій, супроводжується зниженням параметрів та нормалізацією циркадних ритмів АТ та ВСР, зменшує гемодинамічні реакції під час фізичного навантажування, що є одним з механізмів підвищення ефективності лікування хворих похилого віку (Патент України на корисну модель № 65222).

Визначені взаємозв'язки між зростанням антиангінального, антиішемічного та гіпотензивного ефекту комбінованої терапії з включенням ТМЗ та КМГ та покращенням функціонального стану ендотелію, плужно-в'язких властивостей артерій і вегетативної регуляції, що дозволило розробити рекомендації для практичного застосування ТМЗ та КМГ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці.

Розроблено новий спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ІХС в поєднанні з ГХ (Патент України на корисну модель № 837900).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені у практику роботи консультативної поліклініки та відділення клінічної та епідеміологічної кардіології ДУ «Інституту геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», установи «Всеукраїнський центр професійної реабілітації інвалідів, с. Лютіж та комунальному закладі «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, що підтверджено актами впровадження. За результатами роботи отримані 2 патенти України на корисну модель.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Автор самостійно провів аналіз наукової літератури, обґрунтував актуальність та необхідність виконання даного дослідження. Спільно з науковим керівником визначив мету, завдання, методичні підходи та програму дослідження. Основний внесок дисертанта полягає в проведенні комплексного клінічного, інструментального дослідження, статистичної обробки даних. Дисертантом узагальнені та проаналізовані отримані результати, сформульовані основні положення і висновки, здійснена підготовка результатів дослідження до публікації.

Апробація результатів дисертації. Апробація дисертації проведена на засіданні вченої ради ДУ «Інституту геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (2014р.). Дисертаційну роботу розглянуто на розширеному засіданні апробаційної ради ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (2015 р.). Основні теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи були представлені на IV Національному конгресі геронтологів і геріатрів України 11-13 жовтня 2005 р., м. Київ, III Міжнародному Медико-фармацевтичному конгресі «Ліки та Життя» 21-24 лютого 2006 р., м. Київ, XI Національному конгресі кардіологів України 2010 р., м. Київ, XV Національному конгресі кардіологів України 23-25 вересня 2014 р., м. Київ.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 19 друкованих робіт, в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у іноземному

науковому електронному виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази, 1 наукова стаття в інших періодичних виданнях України та 10 тез опубліковані в збірках матеріалів науково-практичних конференцій і з'їздів. За матеріалами роботи отримано 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено на 167 сторінках друкованого тексту. Робота ілюстрована 32 таблицями і 35 рисунками. Складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та 6 додатків. Список літератури містить 248 джерел, з них кирилицею 70 та латиницею 178.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. На етапі скринінгу обстежено 120 хворих віком 65-75 років з ГХ II-III стадії і ІХС, стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу(Ф.К.), верифікованими відповідно Рекомендацій Української асоціації кардіологів (2007, 2011р.). Діагноз ІХС базувався на наявності нападів стенокардії, перенесеного раніше інфаркту міокарду та клінічно позитивного ВЕМ тесту. Всі пацієнти на протязі не менш 3-х місяців отримували стабільну антигіпертензивну і антиангінальну терапію, що включала бета-блокатори, кальцієві антагоністи, інгібітори АПФ, статини, ацетилсаліцилову кислоту, нітрогліцерин сублінгвально для припинення нападу стенокардії.

На етапі включення відібрано 90 хворих (середній вік $66,6 \pm 0,4$ року) які підписали інформовану згоду та відповідали наступним критеріям: прихильність до лікування, наявність не менше 4-х приступів стенокардії та вживання не більше 10 таблеток нітрогліцерину за тиждень, рівень АТ при офісному вимірюванні - для САТ менше 140 мм. рт. ст., для ДАТ - менше 90 мм рт. ст., наявність клінічно позитивного ВЕМ тесту (больового синдрому та ішемічної депресії сегменту ST у 2-х і більше відведеннях ЕКГ). Серед основних критеріїв виключення – наявність протипоказання для проведення ВЕМ, інших супутніх захворювань і станів, здатних вплинути на результати дослідження, клінічно значущі зміни лабораторних аналізів, прийом інших метаболічних ліків.

Хворі були розподілені на 3 групи, порівнянні за ФК стенокардії, віком, статтю, стандартною терапією. I група - контрольна, продовжила прийом базисної терапії, II група (ТМЗ), додатково призначався триметазидин в дозі 20 мг 3 рази на день, III група (КМГ) – отримувала комбінований препарат калієвої й магнієвої солей пентагідроксиапронової (глюконової) кислоти (в одній капсулі калію глюконату 60 мг та магнію глюконату 300 мг) по 2 капсули 2 рази на день. Курс лікування склав 3 місяці.

Реєстрація скарг пацієнта, об'єктивне обстеження, вимірювання офісного АТ) і ЧСС проводилися на початку дослідження і через 3 місяці терапії. Облік кількості нападів стенокардії та кількості споживаного нітрогліцерину розраховували на підставі аналізу щоденника пацієнта.

ВЕМ із записом ЕКГ проводили на апаратно-програмному комплексі Megacart з велоергометром EM 940 ("Siemens, Німеччина) у режимі 3-х

хвилинного зростаючого безперервного навантаження з початковою потужністю 25 Вт згідно рекомендацій Європейського та Українського товариства кардіологів (2002, 2006). Інтенсивність больового ангінозного нападу оцінювали за D. Weiner (2006).

Для оцінки функціональних можливостей серцево-судинної системи використовували розроблені коефіцієнти приросту максимальної потреби у кісні (КП MPO_2), частоти серцевих скорочень (КП ЧСС) та САТ на одиницю виконаної роботи (Патент України на корисну модель № 837900. Спосіб оцінки ефективності довготривалої антигіпертензивної та антиішемічної терапії у хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією та супутньою ішемічною хворобою серця, 2011).

Добове моніторування ЕКГ і АТ проводили синхронно на апараті «Кардіотехніка-2000» (Росія) з автоматичним аналізом ЧСС, порушень ритму, показників АТ та варіабельності серцевого ритму (ВСР). Визначали: кількість та тривалість больових і безбольових ішемічних епізодів за добу та сумарну величину інтегралу зміщення амплітуди і нахилу сегменту ST (Тихоненко В. М., 2002). Реєстрація та аналіз АТ проводилася осцилометричним методом за стандартним протоколом згідно рекомендацій Українського та Європейського кардіологічного товариства, (2007, 2011).

Спектральні та часові показники ВСР оцінювали згідно рекомендаціям, розробленими для оцінки ВСР у пацієнтів похилого віку (Коркушко О. В. та ін., 2002).

Для вивчення пружно-в'язких характеристик артерій визначали швидкість пульсової хвилі (ШПХ) по судинах еластичного і м'язового типів сфїгмографічним методом за стандартною методикою (Виноградова Т. С., 1986).

Функціональний стан ендотелію оцінювали за ступенем ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) ультразвуковим методом на підставі реакції плечової артерії на реактивну гіперемію за методикою Selermajer (1998). Оцінку отриманих результатів проводили за Vogel R. A. (2001).

Рівень стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) (нітрит-аніонів NO_2 і нітрат-аніонів NO_3) в плазмі крові визначали спектрофотометричним методом. Рівень NO_2 за допомогою реактиву Гріса (ТОВ «Хімлаборреактив, м. Київ) за методом Гріна (1982), NO_3 після відновлювання до нітратів - з використанням цинкового пилу. Ознакою ендотеліальної дисфункції вважали зниження сумарного рівня NO_3 і NO_2 менше 10 мкМоль/л (Орлова Е.А., 2002; Горбань Е.Н., 2012).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм *Statistica 6.0* (StatSoft, США). Для визначення виду розподілу даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Достовірність відмінностей попарно пов'язаних вибірок оцінювали параметричними і непараметричними методами з використанням t-критерію Стюдента або критерію знакових рангів Вілкоксона. Для порівняння груп застосовували t-критерій Стюдента, Манна-Уїтні та методи дисперсійного аналізу (ANOVA). Для встановлення зв'язку показників використовували множинний регресійний покроковий аналіз. Категоріальні показники порівнювали за допомогою методу Пірсона. Кореляційний аналіз

проводили за допомогою методів Пірсона або Спірмена. Вірогідним вважали рівень значимості $P < 0,05$.

Результати дослідження. Зменшення кількості нападів стенокардії і прийнятого нітрогліцерину є не тільки показниками важкості перебігу ІХС, а й важливими характеристиками ефективності терапії. В групах ТМЗ та КМГ кількість ангінозних приступів за тиждень в середньому скоротилась на 44,2 % (з $4,90 \pm 0,16$ до $2,77 \pm 0,18$, $P < 0,01$) та відповідно на 21,7 % (з $4,77 \pm 0,19$ до $3,03 \pm 0,17$, $P < 0,01$) проти 9,0 % (з $4,83 \pm 0,16$ до $4,37 \pm 0,17$, $P < 0,05$) у групі контролю. Кількість прийнятого нітрогліцерину зменшилась на 54,5 % (з $4,0 \pm 0,1$ до $1,7 \pm 0,2$, $P < 0,01$) та 40,6 % (з $4,03 \pm 0,20$ до $2,47 \pm 0,22$, $p = 0,002$), відповідно проти 27,7 % (з $3,97 \pm 0,13$ до $2,87 \pm 0,16$, $P < 0,05$) у групі контролю.

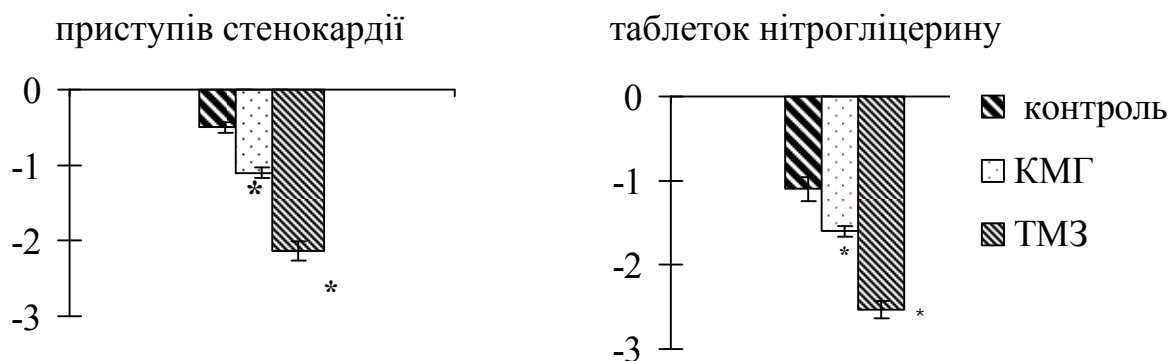


Рис. 1 Динаміка приступів стенокардії та прийнятого нітрогліцерину за тиждень у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці

Примітка. * - $P < 0,01$ в порівнянні з контролем

Аналіз індивідуальних реакцій показав, що скорочення на 50 % і більше ангінозних атак спостерігалось у 43 % хворих в групі ТМЗ та у 13,3 % в групі КМГ і не було зареєстровано у пацієнтів, які приймали стандартну терапію. Зменшення у 2 рази кількості нітрогліцерину реєструвалося у 17 % хворих групи контролю і у половини хворих, які приймали ТМЗ та КМГ – 66,7 % та 50%, відповідно.

Підвищення ефективності терапії при додатковому призначенні препаратів метаболічної дії ТМЗ та КМГ до стандартної терапії підтверджується результатами добового моніторингу ЕКГ та ВЕМ. У групі ТМЗ та КМГ в порівнянні зі стандартним лікуванням суттєво скоротилося кількість епізодів ішемії міокарду - відповідно на $2,3 \pm 0,4$ та $1,5 \pm 0,4$ проти $0,6 \pm 0,5$ ($P < 0,01$) та їх тривалість - на $17,5 \pm 7,2$ хвил. та $14,1 \pm 3,6$ хвил. проти $5,4 \pm 3,7$ хвил., відповідно ($P < 0,01$). Вірогідно зменшився сумарний інтеграл зміщення сегменту ST (відповідно на 2800 ± 638 та 1774 ± 296 мкВ/хвил. проти 422 ± 256 мкВ/хвил. у групі контролю), що відображає поліпшення процесів реполяризації в міокарді.

Терапія з використанням КМГ надавала додатковий антиаритмічний ефект - на 70 % скоротилася кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ). Поряд з цим, у групі КМГ відзначалося статистично значуще, як у порівнянні з групою контролю, так і з групою ТМЗ обмеження максимальної ЧСС (на $17,4 \pm 3,8$ хвил⁻¹).

Виявлені кореляційні зв'язки між зменшенням ЧСС та скороченням кількості нападів стенокардії ($r=0,41$, $P=0,025$), прийнятого нітрогліцерину ($r=0,55$, $P=0,003$, відповідно) та зменшенням ШЕ ($r=0,36$, $P=0,004$).

При проведенні ВЕМ у групі КМГ не було виявлено відмінностей в порівнянні з контролем відносно зростання тривалості навантаження ($P=0,59$) та порогової потужності (ПП) ($P=0,13$). У групі КМГ збільшувався час до появи ішемічних змін на ЕКГ (на $25,3 \pm 12,0$ с проти $6,3 \pm 2,8$ с в контролі ($P < 0,01$)) та початку ангінозного болю (на $19,7 \pm 5,4$ с проти $16,2 \pm 3,2$ с в контролі ($P=0,04$)), визначалося скорочення періоду відновлення ЕКГ (на $30,7 \pm 9,7$ с, $P=0,003$). Реєструвалося зменшення КП ЧСС на $8,4$ % проти $5,7$ % в групі контролю ($P=0,003$) та спостерігалися кореляційні залежності між КПЧСС та часом появи ішемічних змін та больового синдрому на ЕКГ ($r = - 0,4$, $P=0,028$ та $r = - 0,38$, $P=0,039$, відповідно). Поряд з цим, застосування КМГ супроводжувалося зменшенням ступеня пресорних реакцій – спостерігалось вірогідне зниження КП САД на $13,6$ % проти $8,1$ % в групі контролю та скорочення часу відновлення вихідних рівнів ЧСС та АТ.

Приєм ТМЗ супроводжувався суттєвим зростанням тривалості навантажувального тесту (на 85 ± 11 с проти $21,0 \pm 5,5$ с в контролі, $P < 0,01$), ПП (на $12,5 \pm 1,5$ Вт проти $3,0 \pm 0,8$ Вт в контролі, $P < 0,01$). В порівнянні з стандартним лікуванням спостерігалось збільшення часу до появи ішемічних змін на ЕКГ (на 72 ± 12 с, $P < 0,01$), зменшення больового ангінозного нападу (на 69 ± 13 с, $P < 0,01$) та скорочення періоду реституції (на 53 ± 11 с, $P < 0,01$). В умовах фізичного стресу застосування ТМЗ супроводжувалося більш значущою, в порівнянні з іншими вибірками, економізацією роботи серцево-судинної системи. Відзначено вірогідне зменшення на $11,4$ % максимальної потреби у кисні на одиницю виконаної роботи проти $3,5\%$ та $3,1$ % у групі контролю та КМГ. В групі ТМЗ спостерігалось і більш суттєве обмеження гемодинамічних реакції – на $12,7$ % зменшилися КП ЧСС та на 27 % КП САТ проти $5,5$ % та 8 %, відповідно у групі контролю ($F=4,7$, $P=0,03$).

Використання ТМЗ у хворих з ІХС в поєднанні з ГХ посилювало вплив стандартної терапії на рівень офісного АТ. Після лікування у групі ТМЗ офісний САТ та ДАТ знижувався в більшій мірі, ніж у групах контролю та КМГ: САТ зменшився на $3,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. проти $2,0 \pm 0,9$ та $2,3 \pm 0,9$ мм рт. ст., відповідно у групі контролю та КМГ, ДАТ - на $3,5 \pm 1,2$ мм рт. ст. проти $1,0 \pm 0,6$ та $1,8 \pm 0,9$ мм рт. ст., відповідно. У групі ТМЗ частка хворих, у яких не спостерігалось додаткового зниження САТ, складала $16,7$ % (5 хворих), у групі контролю та КМГ – відповідно $53,3$ % (16 хворих) і 50 % (15 хворих) ($\chi^2=17$, $P=0,008$ при порівнянні з ТМЗ).

Поряд з цим, результати дослідження свідчать про позитивний вплив метаболічної терапії з використанням ТМЗ на циркадні ритми АТ.

Нормальний тип циркадного ритму АТ (Dipper) реєструвався менш ніж у половини обстежених хворих, а відсутність нічного зниження (Night-peaker) для САТ- у 20 % пацієнтів у групі ТМЗ і 17 % при стандартному лікуванні, для ДАТ - у 23% і 13 %, відповідно. Після лікування в групі ТМЗ спостерігалось зменшення числа пацієнтів з Night-peaker типом як по САТ, так і по ДАТ ($\chi^2=$

35, $p < 0,001$ при порівнянні з контролем). У групі ТМЗ не було зареєстровано хворих з відсутністю нічного зниження АТ, тоді як в групі контролю Night-reaker тип зберігався у 13 % хворих по САТ і у 7 % по ДАТ. Важливо відзначити збільшення пацієнтів з Over-dipper типом циркадного ритму АТ ($\chi^2=12,5$, $p<0,01$), що однак, за рахунок незначного ступеня зниження АТ (не більше 23 %) не супроводжувалося погіршенням перебігу супутньої ІХС - при добовому моніторингу ЕКГ було зареєстровано зменшення ангінозних атак, кількості прийнятого нітрогліцерину та ішемічних епізодів в нічні часи у цій категорії хворих.

Покращення структури добового ритму АТ в групі ТМЗ обумовлено більш значним, у порівнянні з контролем, зменшенням нічних рівнів АТ, що за відсутності достовірної динаміки АТ у денний період супроводжувалося зростанням ступеня нічного зниження як САТ (з $5,8 \pm 1,7$ % до $13,0 \pm 1,5$ %, $P < 0,01$), так і ДАТ (з $5,9 \pm 1,5$ % до $12,2 \pm 1,8$ %, $P < 0,01$) та достовірним зменшенням швидкості ранкового підйому САТ та ДАТ - на $2,0 \pm 1,1$ та $1,9 \pm 0,5$ мм рт. ст., відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників добового моніторингу АТ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці (М \pm м, мм рт. ст.)

Показники	Контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)		КМГ (n=30)	
	1	2	1	2	1	2
САТ за добу	123,7 \pm 2,1	123,1 \pm 2,1	123,4 \pm 1,8	117,8 \pm 1,6*#	123,0 \pm 2,2	120,1 \pm 2,0*#
ДАТ за добу	72,3 \pm 1,8	68,6 \pm 2,9*	74,4 \pm 1,5	69,8 \pm 1,3*#	74,5 \pm 1,4	71,4 \pm 1,5*#
САТ за день	127,5 \pm 2,7	128,3 \pm 2,6	125,1 \pm 1,9	124,0 \pm 1,9	127,0 \pm 1,2	126,3 \pm 2,1
ДАТ за день	73,9 \pm 1,9	74,5 \pm 1,9	72,5 \pm 1,2	73,7 \pm 1,2	77,3 \pm 1,1	76,0 \pm 2,0
САТ за ніч	114,9 \pm 1,1	114,0 \pm 2,1	117,5 \pm 1,6	107,5 \pm 2,0*#	115,7 \pm 1,9	111,9 \pm 1,6*#
ДАТ за ніч	66,5 \pm 1,6	64,6 \pm 1,6*	68,0 \pm 1,2	63,1 \pm 1,5*#	68,1 \pm 1,4	65,2 \pm 1,6*
СНЗ САТ,%	9,2 \pm 1,8	10,7 \pm 1,6*	5,8 \pm 1,7	13,0 \pm 1,5*#	8,5 \pm 1,5	11,0 \pm 1,3*
СНЗ ДАТ,%	9,2 \pm 2,4	12,5 \pm 2,4*	5,9 \pm 1,5	12,2 \pm 1,8*#	11,4 \pm 1,8	13,2 \pm 2,4*
ШРП САТ, мм рт.ст/год	12,8 \pm 1,0	12,6 \pm 0,9	13,7 \pm 1,4	11,7 \pm 1,3*#	12,9 \pm 1,3	11,3 \pm 1,2*
ШРП ДАТ, мм рт.ст/год	6,6 \pm 0,3	6,3 \pm 0,2	6,9 \pm 0,9	5,1 \pm 0,7*#	5,6 \pm 1,1	5,2 \pm 0,6*

Примітки, тут і далі у табл. 2:

- 1) 1- до лікування, 2- після лікування;
- 2) * - достовірність у порівнянні з показниками до лікування ($P < 0,05$);
- 3) # - достовірність зсуву до та після лікування в групах КМГ та ТМЗ при порівнянні з контролем ($P < 0,05$).

Зниження нічного АТ є самостійною мішенню у лікуванні хворих з ГХ, оскільки цей показник в даний час розглядається як значущий фактор ризику серцево-судинних ускладнень (Hermida R.C., 2013).

Покращення структури циркадного ритму АТ спостерігається і в групі КМГ. При порівнянні з контролем реєструвалось скорочення пацієнтів з Non-dipper типом і збільшення кількості Dippers - на 10 % по САТ ($\chi^2=4,6$, $p=0,03$) і в 2 рази по ДАТ ($\chi^2=7,6$, $p=0,006$). При порівнянні з контролем відзначається зменшення добового рівня САТ (на $3,8+2,0$ мм рт. ст., $P=0,04$), ДАТ (на $3,0+1,5$ мм рт. ст., $P=0,048$) та індексів площі для САТ і ДАТ ($P<0,01$). Зміни добового індексу і ранкових піків АТ були зіставні з результатами, отриманими в групі контролю.

Додаткове використання ТМЗ та КМГ у складі стандартної терапії впливало на ВСР та його циркадні ритми. В обох групах при порівнянні з контролем відзначалося зростання загальної ВСР, переважно за рахунок збільшення потужності коливань в нічний період (на 12 % та на 7 %, відповідно ($P<0,05$)). У групі ТМЗ вірогідне зниження симпато-вагального індексу супроводжувалося підвищенням вкладу парасимпатичних і, як наслідок, обмеженням симпатичного впливу на серцевий ритм ($KU=0,56$, $P<0,01$). Обмеження симпатичної активності під впливом ТМЗ та зростання чутливості барорефлексу є одним із можливих причин додаткового зниження АТ у групі ТМЗ: встановлена кореляційна залежність між динамікою нічного САТ та рівнем нормалізованого LF ($r=0,47$, $P=0,007$).

У групі КМГ зростала чутливість барорефлексу і посилювався парасимпатичний вплив на серцеву діяльність, особливо в нічний період. При порівнянні з контролем відзначалося вірогідне збільшення амплітуди часових коливань і потужності високочастотної складової (HF), на 10 % зменшувався симпато-вагальний індекс, знижувалися циркадні індекси часових показників ВСР та підвищувався циркадний індекс низькочастотної складової серцевого ритму (LF) ($P=0,005$). Слід зазначити, що додатковий гіпотензивний ефект при використанні КМГ у складі стандартної терапії у моделі покрокової регресії, асоційовано з динамікою HF та зниженням симпато-вагального індексу ($R=0,62$, $F=(6,23)=2,4$, $P=0,04$).

При використанні ТМЗ спостерігалось покращення функціонального стану ендотелію і пружно-в'язких характеристик артерій (табл.2).

Таблиця 2

Зміни показників функціонального стану ендотелію та пружно-в'язких властивостей артерій у хворих на ІХС в поєднанні з ГБ в похилому віці (M±m)

Показники	Контроль (n=30)		ТМЗ (n=30)		КМГ (n=30)	
	1	2	1	2	1	2
ЕЗВД, %	11,9±1,1	13,3±1,0	12,7±1,0	16,5±1,0*#	12,6±1,2	14,0±0,7
NO ₂ +NO ₃ , мкМол/л	11,2±0,3	10,9±0,3	10,6±0,4	12,2±0,5*#	11,5±0,4	12,3±0,3*#
ШПХ _м , м/с	10,4±0,3	10,0±0,	10,1±0,2	8,2±0,1*#	10,4±0,4	9,9±0,3
ШПХ _е , м/с	8,2±0,2	8,1±0,2	8,5±0,2	7,9±0,4*#	8,5±0,2	8,1±0,3

Зростання концентрації стабільних метаболітів NO під впливом лікування з включенням КМГ не супроводжувалось додатковим, порівняно зі стандартною терапією, збільшенням ЕЗВД та покращенням пружно-в'язких характеристик артерій ($P > 0,05$). Разом з тим, в групі ТМЗ при порівнянні з контролем, спостерігалось зростання ЕЗВД (відповідно на $3,74 \pm 1,1$ % проти $1,43 \pm 1,4$ %, $P = 0,043$) та рівня стабільних метаболітів NO ($P = 0,039$). Встановлена пряма залежність між динамікою NO і величиною ЕЗВД ($r = 0,40$, $P = 0,03$). Проведений кореляційний аналіз показав наявність зворотних зв'язків між динамікою ЕЗВД та середнедобовими рівнями САТ і ДАТ після лікування ($r = -0,39$, $P < 0,05$ і $r = -0,37$, $P < 0,05$, відповідно).

Отримані дані показують вплив терапії з включенням ТМЗ на пружно-в'язкі характеристики артерій, в більшій мірі на зміну тонуусу судин м'язового типу ($f = 5,5$, $P = 0,02$). ШПХ на аорті достовірно зменшувалася, проте ці зміни були значно менш виражені. Зниженням ШПХ по судинах м'язового та еластичного типу корелювало зі зростанням ЕЗВД та рівнем NO ($r = -0,42$, $P = 0,02$ та $r = -0,39$, $P = 0,05$, відповідно).

В моделі множинної покрокової регресії покращення ендотеліальної функції поряд з пов'язаними з нею позитивними змінами вегетативної регуляції та пружно-в'язкого стану артерій виступали основними чинниками, відповідальними за поліпшення добової динаміки АТ, та додатковими факторами зростання антиангінального та антиішемічного ефекту терапії з використанням ТМЗ ($R = 0,71$, $F = (6,22) = 3,7$, $P = 0,005$).

ВИСНОВКИ

У роботі вирішена актуальна задача сучасної кардіології - підвищення ефективності лікування хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці на підставі вивчення впливу препаратів метаболічної дії триметазидину та калієвої й магнієвої солей пентагідроксиапронової (глюконової) кислоти на функціональний стан серцево-судинної системи.

1. Використання ТМЗ та КМГ у складі 3-місячної стандартної терапії у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці виказує додатковий антиангінальний, антиішемічний та антиаритмічний ефект: в порівнянні з контролем вірогідно зменшується кількість нападів стенокардії (на $44,2$ % та $21,7\%$ проти $9,0$ %, відповідно) та спожитого нітроглицерину (на $54,5$ % та $40,6\%$ проти $27,7$ %, відповідно), кількість та тривалість епізодів ішемії міокарду та число шлуночкових екстрасистол при добовому моніторингу ЕКГ.

2. Підвищення толерантності до фізичного навантаження під впливом ТМЗ - збільшення його тривалості та потужності в порівнянні з стандартним лікуванням (на $64 \pm 15,5$ с та $9,5 \pm 2,3$ Вт, $P < 0,01$) супроводжувалось зменшенням максимальної потреби у кисні на одиницю виконаної роботи на $7,9$ % ($P < 0,01$) та обмеженням гемодинамічних реакцій - приросту ЧСС та АТ (КП ЧСС на 7 %, $P = 0,01$ та КП САТ на $19,9$ %, $P = 0,03$).

3. Підвищення толерантності до фізичного навантаження під впливом КМГ було співставним з стандартною терапією. Разом з тим, лікування з додатковим призначенням КМГ призводило до вірогідного збільшення часу до появи

ішемічних змін на ЕКГ та початку ангінозного болю, скорочення періоду відновлення ЕКГ, зменшення КП ЧСС на 2,7 % ($P=0,003$) та КП САТ на 5,5 % ($P<0,05$).

4. Додаткове призначення ТМЗ та КМГ посилювало позитивний вплив стандартної терапії на рівень АТ та його циркадний ритм. У групі ТМЗ вірогідно знижувався рівень офісного АТ, в більшій мірі ДАТ (на $3,5\pm 1,2$ мм рт. ст. проти $1,0\pm 0,6$ в контролі), збільшувався ступінь нічного зниження та сповільнювалась швидкість ранкового підйому АТ, зменшувалась кількість пацієнтів з несприятливим Night-peaker типом циркадного ритму АТ ($\chi^2=35$, $P<0,001$). У групі КМГ на тлі зниження добового рівня САТ та ДАТ (відповідно на $3,8+ 2,0$, та $3,0+1,5$ мм рт. ст., $P<0,05$) реєструвалося достовірне зменшення кількості хворих з недостатнім ступенем нічного зниження АТ (Non-dipper) і збільшення кількості пацієнтів з нормальним (Dipper) типом циркадного ритму АТ.

5. Встановлено позитивний вплив ТМЗ на функціональний стан судинного ендотелію, пружно-в'язкі характеристики артерій та вегетативну регуляцію серцевого ритму: достовірно зростає ЕЗВД і концентрація стабільних метаболітів NO, уповільнюється ШПХ, більшою мірою по судинах м'язового типів, зростає загальна ВСР, обмежуються симпатичні впливи на серцевий ритм ($P<0,01$). Покращення функції ендотелію та пов'язаних з нею змін пружно-в'язких характеристик артерій і вегетативної регуляції в моделі покрокової регресії є провідною ланкою в реалізації додаткової гіпотензивного дії і зростання антиангінального і антиішемічного ефекту терапії з використанням ТМЗ ($R=0,71$, $F=(6,22)=3.7$, $P=0,005$).

6. Під впливом лікування з включенням КМГ зростання стабільних метаболітів NO не супроводжувалось додатковим, порівняно з стандартною терапією, покращенням функції судинного ендотелію та пружно-в'язких характеристик артерій. Встановлено, що вплив КМГ на АТ асоційовано з зростанням потужності HF та зниженням симпато-вагального індексу ($R=0,62$, $F=(6,23)=2,4$, $P=0,04$). Важливим чинником в реалізації антиангінальної та антиаритмічної дії КМГ є вплив на ЧСС, про що свідчить зв'язок між динамікою максимального ЧСС при добовому моніторингу ЕКГ та кількістю нападів стенокардії ($r=0,41$, $P=0,025$), прийнятого нітрогліцерину ($r=0,55$, $P=0,003$), числом шлуночкових екстрасистол ($r=0,36$, $P=0,004$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Полімодальність дії ТМЗ - антиангінальна та антиішемічна, вплив на добові ритми АТ, вегетативну регуляцію та функцію судинного ендотелію, визначає доцільність його використання у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці. На підставі отриманих результатів хворим на ІХС в поєднанні з ГХ в похилому віці рекомендується довготривале застосування ТМЗ в дозі 20 мг тричі на добу.

2. Застосування КМГ потребує диференційованого призначення з урахуванням його антиаритмічної дії, впливу на ЧСС та ВСР. Доцільне додаткове призначення КМГ у дозі 2 капсули двічі на добу хворим на ІХС в

поєднанні з ГХ в похилому віці, у яких на тлі стандартного лікування не досягнуто контролю ЧСС та спостерігаються шлуночкові екстрасистоли.

3. Для контролю ефективності лікування хворим на ІХС в поєднанні з ГХ при проведенні велоергометрії запропоновано визначати коефіцієнти приросту максимальної потреби у кісній, ЧСС та САТ на одиницю виконаної роботи.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував статтю до друку)

2. 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. - 2013. - Т. 22, № 2. - 2013. - С. 156-167. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував статтю до друку)

3. 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. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував статтю до друку)

4. 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. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку результатів дослідження, підготував статтю до друку)

5. 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.- 2006. - № 2. - С. 89-92. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, приймав участь в підготовці статті до друку)

6. 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 / *Universum: медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* - 2014.- №12 (13). URL:<http://7univesum.com/ru/med/archive/item/1800> (Електронний науковий журнал РФ, що входить до наукометричної бази РІНЦ. Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку, приймав участь в підготовці статті до друку).

7. 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. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку, приймав участь в підготовці статті до друку)

8. 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. Ена, В. Є. Кондратюк ; заявник та патентовласник ДУ «Інститут геронтології НАМН України».- № и 201106587 ; заявл. 26.05.11 ; опубл. 25.11.11, Бюл. № 22, 2011. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, оформив заявку на патент)

9. Патент 83790 UA, МПК А61В 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. Ена, В. О. Артеменко ; Заявник та патентовласник ДУ «Інститут геронтології НАМН України. - № и 201305354; заявл. 25.04.13; опубл. 25.09.13, Бюл. № 18, 2013. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, оформив заявку на патент)

10. Христофорова А. М. Антиангинальний эффект триметазидина у больных ИБС пожилого возраста с артериальной гипертензией / А. М. Христофорова // *Артеріальна гіпертензія і вікзалежна патологія: матеріали наук.- практ. конф., 14-15 жовтня 2004 г., м. Київ. – 2004 – С. 37-38.* (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)

11. Христофорова А. М. Эффективность применения триметазидина при лечении больных ИБС пожилого возраста с артериальной гипертензией / А.М. Христофорова // *Матеріали ІV нац. конгресу геронтологів і геріатрів, 11-13 жовтня 2005 р., Київ; Проблемы старения и долголетия.* - 2005. - Т. 14 (1). - С. 216. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував статтю до друку)

12. Ена Л.М. Метазидин в лечении больных ишемической болезнью сердца /Л.М. Ена, А. М. Христофорова // *Матеріали ІІІ Міжнародного медико - фармацевтичного конгресу "Ліки та Життя", 21-24 лютого 2006 р., Київ.* - 2006. -

С. 42. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку результатів дослідження)

13. 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. (Дисертант провів обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)

14. 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. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріали до друку)

15. Ена Л. М. Системно-гемодинамические эффекты триметазида 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. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)

16. 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. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)

17. 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. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку, підготував матеріали до друку)

18. Христофорова А. М. Влияние триметазида 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 Південноукраїнської конференції, 7 квітня 2010 р., м. Одеса. - 2010. - С. 50-51. (Дисертант провів підбір та обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріали до друку)

19. 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. (Дисертант провів обстеження хворих, створив базу даних, виконав статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, підготував матеріали до друку)

АНОТАЦІЯ

Христофорова Г. М. Вплив препаратів метаболічної дії триметазидину та калієвої й магнієвої солей глюконової кислоти на функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою в похилому віці. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - кардіологія. - Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2015

Дисертація присвячена лікуванню хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) в похилому віці.

Показано, що використання препаратів метаболічної дії триметазидину і калієвої й магнієвої солей пентагідроксикапронової (глюконової) кислоти у складі стандартної терапії виказує додаткову антиангінальну та антиішемічну дію, економізує серцеву діяльність, нормалізує циркадні ритми артеріального тиску, покращує функцію судинного ендотелію, пружно - в'язкі характеристики артерій і вегетативну регуляцію серцевого ритму.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, триметазидин, калію глюконат, магнію глюконат.

АННОТАЦИЯ

Христофорова А. М. Влияние препаратов метаболического действия триметазида 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. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - кардиология. - Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2015.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) в пожилом возрасте на основе установления влияния препаратов метаболического действия триметазида и калиевой и магниевой солей пентагидроксикапроновой (глюконовой) кислоты (калия и магния глюконата) в

составе стандартной терапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. На этапе скрининга обследовано 120 больных, с ГБ II-III стадии и ИБС: стабильная стенокардия II-III функционального класса которые находились на стандартной стабильной терапии не менее 3-х месяцев. На этапе включения отобрано 90 пациентов (средний возраст $66,6 \pm 0,4$ лет) приверженных к лечению, достигших целевых значений офисного АД, имеющих клинически позитивный тест с физической нагрузкой на велоэргометре (ВЭМ) и не менее 4-х приступов стенокардии в неделю. Пациенты были распределены в 3 группы, сопоставимые по основным параметрам. Контрольная группа продолжила стандартное лечение, II группа дополнительно получала триметазидин (ТМЗ) короткого действия в режиме 20 мг 3 раза в день, III группа – калия и магния глюконат (КМГ) в режиме 2 капсулы 2 раза в день.

Результаты 3-х месячной терапии с включением ТМЗ и КМГ продемонстрировали увеличение антиангинального, антиишемического и антиаритмического эффекта терапии. При сравнении со стандартным лечением достоверно уменьшалось количество приступов стенокардии (на 44,2 % и 21,7 % против 9,0 %, соответственно) и принимаемого нитроглицерина (на 54,5 % и 40,6 % против 27,7 %, соответственно), количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда и число желудочковых экстрасистол при суточном мониторинге ЭКГ.

Повышение толерантности к физической нагрузке под влиянием ТМЗ (на $5 \pm 2,3$ Вт, $p < 0,01$), сопровождалось экономизацией работы сердечно-сосудистой системы: достоверно уменьшались максимальная потребности в кислороде, прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) на единицу выполненной работы (на 7,9 %, 7 % и 19,9 %, соответственно).

Повышение толерантности к физической нагрузке под влиянием КМГ было сопоставимо со стандартной терапией. Вместе с тем, лечение с дополнительным назначением КМГ приводило к значимому увеличению времени до появления ишемических изменений на ЭКГ и начала ангинозного приступа, сокращению периода реституции и уменьшению разработанных коэффициентов прироста ЧСС и систолического АД на единицу выполненной работы (на 2,7 % и 5,5 %, соответственно).

Применение ТМЗ и КМГ усиливало положительное влияние стандартной терапии на уровень АД и его циркадный ритм. В группе ТМЗ регистрировалось снижение ночных значений систолического и диастолического АД уменьшалось количество пациентов с неблагоприятным Night-peaker типом циркадного ритма АД ($\chi^2 = 35$, $p < 0,001$). В группе КМГ на фоне снижения среднесуточных уровней АД регистрировалось достоверное уменьшение числа пациентов с Non-dipper типом и увеличение количества больных с нормальным ночным снижением АД (Dippers).

Установлено положительное влияние ТМЗ на функциональное состояние сосудистого эндотелия, упруго-вязкие свойства артерий и вегетативную регуляцию сердечного ритма. Показано, что улучшение функции эндотелия и связанных с ней изменений упруго-вязких характеристик артерий и вегетативной регуляции в построенной модели пошаговой регрессии является ведущим звеном

в реализации дополнительного гипотензивного действия и повышения антиангинального и антиишемического эффекта терапии с использованием ТМЗ ($F=(6,22)=3.7$, $P<0,005$).

Дополнительный гипотензивный эффект при лечении КМГ ассоциирован с повышением парасимпатических влияний на сердечного ритм - увеличением мощности высокочастотной компоненты (HF) и снижением симпато-вагального индекса ($F=(6,23)=2,4$, $P<0,04$). Важным фактором в реализации антиангинального и антиаритмического действия КМГ является влияние на ЧСС: установлены корреляции между динамикой максимального ЧСС и количеством приступов стенокардии ($r=0,41$, $P=0,025$), принятого нитроглицерина ($r=0,55$, $P=0,003$), числом желудочковых экстрасистол ($r=0,36$, $P=0,004$).

Приведенные данные свидетельствуют о полимодальности влияния метаболической терапии с включением ТМЗ, что определяет целесообразность его использования в составе стандартной терапии для лечения больных с ИБС и ГБ. Отмечено необходимость дифференцированного назначения КМГ у больных с недостаточным контролем ЧСС и нарушениями сердечного ритма.

Разработан новый способ оценки эффективности лечения больных с ИБС в сочетании с ГБ при велоэргометрии, основанный на расчете прироста показателей ЧСС и АД на единицу выполненной работы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, триметазидин, калия глюконат, магния глюконат.

SUMMARY

Khrystoporova G. M. Influence of metabolic therapy with trimetazidine and potassium-magnesium salts of gluconic acid on the functional state of the cardiovascular system in patients with ischemic heart disease associated with essential hypertension in the elderly. - In manuscript.

Dissertation for the scientific degree of candidate of medical sciences, speciality 14.01.11 - cardiology. - State Institution «National scientific center» Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2015.

The dissertation is devoted to treatment of elderly patients with ischemic heart disease (IHD) associated with essential hypertension.

It is shown additional antianginal and antiischemic action of trimetazidine and potassium and magnesium salts of gluconic acid, its economization influence on cardiac performance, normalization of blood pressure circadian rhythms, improvement of arterial distensibility and vascular endothelium-function in elderly hypertensive patients with IHD.

Keywords: ischemic heart disease, essential hypertension, trimetazidine, potassium gluconate, magnesium gluconate.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АТ	артеріальний тиск
ВСР	варіабельність серцевого ритму
ВЭМ	велоергометрія
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	добовий індекс
ЕКГ	електрокардіографія
ІХС	ішемічна хвороба серця
КМГ	калію та магнію глюконат
КП МПО ₂	коефіцієнт приросту МПО ₂ на одиницю виконаної роботи
КП САТ	коефіцієнт приросту САТ на одиницю виконаної роботи
КП ЧСС	коефіцієнт приросту ЧСС на одиницю виконаної роботи
КУ	критерій Уілкса
МПО ₂	максимальна потреба у кисні
ПП	порогова потужність
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СНЗ	ступінь нічного зниження
ТМЗ	триметазидин
ЧСС	частота серцевих скорочень
ШПХ _e	швидкість пульсової хвилі по судинах еластичного типу
ШПХ _м	швидкість пульсової хвилі по судинах м'язового типу
ШРП	швидкість ранкового підйому
ЕЗВД -	ендотелійзалежна вазодилатація
Dipper	нормальне зниження нічного АТ (ДІ = 10-20 %)
HF	потужність високочастотних коливань у діапазоні 0,15 - 0,40 Гц
LF	потужність низькочастотних коливань у діапазоні 0,04 - 0,15 Гц
Night- peaker	надмірне підвищення нічного АТ (ДІ < 0)
NO	оксид азоту
Non-dipper	недостатнє зниження нічного АТ (ДІ <10 %)
Over-dipper	надмірне зниження нічного АТ (ДІ >20 %)

Підписано до друку 22.07.2015р. Формат 60×90/16. Папір офсет № 1.
Друк офсет. Ум. друк. арк. 1,2. Обл.-вид. арк.0,9. Тираж 100. зам.1701/1

Виготовлення «ІВЦ АЛКОН»
04074, м. Київ-74, вул. Автозаводська2, тел./факс:(044)430-82-47
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 987 від 22.07.2002 р.