

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ СУДИН У ПЕРИ- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОДИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Вступ. Високий рівень захворюваності й смертності хворих на інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу (ЦД2) і обмеження можливості застосування високоефективних ранніх інвазивних коронарних втручань при цьому коморбідному стані визначають тактику активного вивчення ролі взаємообтяжувальних патогенетичних факторів, у тому числі ендотеліальної дисфункції судин, яка сприяє порушенню енергетичного метаболізму та ішемічному ушкодженню кардіоміоцитів.

Мета дослідження – проаналізувати ефективність корекції ендотеліальної дисфункції, а саме комбінованого інтервенційного та медикаментозного лікування, у хворих із гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST (ГКСпST) на тлі ЦД2 з високим ризиком розвитку кардіальних ускладнень на стаціонарному етапі лікування.

Методи дослідження. Для дослідження відібрано 56 хворих із ГКСпST на тлі ЦД2, яких поділили на 2 групи: 32 пацієнти основної дослідної групи, крім стандартного лікування ГКС, додатково внутрішньовенно отримали 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл 1 раз на добу курсом 7 днів (одне вливання препарату здійснювали перед інтервенційним втручанням); 24 хворим контрольної групи проведено черезшкірне коронарне втручання і стандартне медикаментозне лікування. Для компенсації ЦД2 пацієнтам обох груп додатково призначали дапагліфлозин (форксіга) по 10 мг/добу. Крім використання загальноклінічних, інструментальних і лабораторних методів, визначали функціональний стан судинного ендотелію за концентрацією ендотеліну-1 в плазмі крові та вмістом стабільних метаболітів NO.

Результати й обговорення. У вихідному стані у хворих із ГКСпST на тлі ЦД2 встановлено виражені порушення мікроциркуляції й ендотеліальної функції та їх додаткове погіршення в пери- і післяопераційний періоди після перкутанного коронарного втручання, що супроводжувалося розвитком реперфузійного синдрому з різною тривалістю та виразністю лівошлуночкової недостатності й порушень ритму і провідності. Під впливом стандартного медикаментозного лікування у пацієнтів контрольної групи відмічено наявність резистентних до лікування суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол. Водночас у хворих із ГКСпST на тлі ЦД2 (дослідна група) під впливом комплексного медикаментозного лікування з використанням L-карнітину та дапагліфлозину вже на 2-гу добу спостереження відзначено суттєве покращення параметрів ендотеліальної функції судин та зменшення частоти порушень ритму і провідності, а після завершення курсу лікування в коморбідних пацієнтів дослідної групи спостерігали повне відновлення ендотеліальної функції та зниження частоти порушень ритму і провідності на 59,4 % та проявів гострої серцевої недостатності на 42,6 %.

Висновок. Порушення ендотеліальної функції у хворих із ГКС на тлі ЦД2 доцільно корегувати метаболічною терапією L-карнітином та інгібітором SGLT2 – дапагліфлозином у передопераційний період черезшкірного коронарного втручання для попередження проявів реперфузійного синдрому і продовжувати її в післяопераційний період для стабілізації клінічного стану пацієнтів та профілактики ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром; цукровий діабет 2 типу; оксид азоту; ендотелін-1; черезшкірне коронарне втручання; реперфузійні ускладнення; L-карнітин; дапагліфлозин.

ВСТУП. В останні роки в Україні смертність від хвороб системи кровообігу зростає і займає перше місце у структурі причин смертності (68 %) та первинного виходу на інвалідність серед працездатного населення (22,8 %), що становить велику медико-соціальну й економічну проблему [1, 2]. Суттєвий внесок у цю негативну тенденцію робить захворюваність на різні типи гострого

коронарного синдрому (ГКС), особливо ГКС з підйомом сегмента ST (ГКСпST), які, за даними багатоцентрових досліджень, щорічно є причиною великого числа госпіталізацій (близько 70 % від усіх пацієнтів з ішемічною хворобою серця) і летальних наслідків (13,9 %) [3–5]. Такі негативні медико-демографічні тенденції пов'язують із значним розповсюдженням факторів ризику розвитку коронарного атеросклерозу (гіперхо-

лестеринемія, куріння, вплив ксенобіотиків, надлишкової маси тіла) та коморбідних станів (артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу (ЦД2)) [6]. Поширеність ЦД2 в Україні становить приблизно 20 % у загальній популяції та понад 50 % у певних соціальних групах [7, 8], і, за даними International Diabetes Federation (IDF), в осіб з ожирінням та ЦД2 сумарний ризик розвитку інфаркту міокарда в найближчі 8 років становить 30 % [9], а смертність у них у 2 рази вища порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень [10]. У 2019 р. у світі зареєстровано близько 4,2 млн смертей, пов'язаних із ЦД [8].

Несприятливий ранній прогноз у пацієнтів з інфарктом міокарда, який розвинувся на тлі ЦД2, асоціюється з тяжчим, ускладненим перебігом хвороби, утрудненим вибором методу інвазивних коронарних втручань, обмеженнями при проведенні активних кардіореабілітаційних заходів [5, 11, 12]. Серед взаємообтяжувальних патогенетичних факторів цих коморбідних станів останнім часом ключову роль відіграють такі чинники, як системне низькоінтенсивне запалення та пероксидний стрес, що спричиняють порушення ендотеліальної функції судин і не лише лежать в основі порушення енергетичного метаболізму й ішемічного ушкодження кардіоміоцитів, зниження їх функціональної здатності, розвитку життєво небезпечних ускладнень [13, 14], але і суттєво обмежують можливості використання високоефективних ранніх інвазивних коронарних втручань у хворих із ГКС [15–17]. Саме обмеження можливості застосування високоефективних ранніх інвазивних коронарних втручань у пацієнтів із ГКС на тлі ЦД2 визначає тактику активного вивчення ролі активності вільнорадикального окиснення ліпідів, неспецифічного низькоінтенсивного судинного запалення та ендотеліальної дисфункції в патогенезі даної коморбідної патології, розвитку окремих її ускладнень і розробці шляхів корекції цих патологічних процесів з метою підготовки до оперативних втручань та профілактики ускладнень у периопераційній і післяопераційній періоди [12, 18, 19].

Вказані патогенетичні механізми розвитку ускладнень та прогресування ГКС в інфаркт міокарда передбачають можливість медикаментозного впливу на ці патологічні процеси метаболічної терапії з метою підготовки до оперативних втручань та профілактики ускладнень у пери- і післяопераційній періоди [13, 20].

Мета дослідження – проаналізувати ефективність корекції ендотеліальної дисфункції, а саме комбінованого інтервенційного та медикаментозного лікування, у хворих із гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST на

тлі цукрового діабету 2 типу з високим ризиком розвитку кардіальних ускладнень на стаціонарному етапі лікування.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для дослідження відібрано 56 хворих із гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST, що розвинувся на тлі цукрового діабету 2 типу, яких, залежно від вибраної тактики лікування, поділили на 2 групи. До основної дослідної групи ввійшли 32 пацієнти з ГКСпST та ЦД2, які, крім стандартного лікування ГКС, згідно з Уніфікованими протоколами МОЗ України [21, 22], отримали модифіковане лікування з додатковим використанням 2,0 г L-карнітину у формі розчину для інфузій по 100 мл 1 раз на добу курсом 7 днів внутрішньовенно. Одне внутрішньовенне вливання препарату здійснювали перед інтервенційним втручанням.

До контрольної групи ввійшли 24 хворих, яким також провели ургентну балонну ангіопластику і стентування інфарктозалежної коронарної артерії, але вони отримували лише стандартне протокольне лікування. Пацієнти обох груп були зіставними за віком, статтю і вираженням клінічної симптоматики коморбідних станів. Відбирали хворих віком від 45 до 75 років (у середньому – $62,7 \pm 5,6$ року), серед яких переважали чоловіки (80,4 %). Діагноз ГКС верифікували згідно з рекомендаціями ESC (2017) [23] при наявності типового ангінозного нападу, динаміки змін електрокардіограми (реципрокне зміщення сегмента ST), ознак некрорезорбтивного синдрому та підтверджували результатами ургентної коронароангіографії. Діагноз ЦД2 встановлювали відповідно до рекомендацій Комітету експертів BOOЗ (2013) та оновленого консенсусу ADA/EASD (2018) [24]. Для компенсації ЦД2 хворим обох груп додатково призначали дапагліфлозин (форксіра) по 10 мг/добу.

Крім використання загальноклінічних, інструментальних та лабораторних методів (загальний аналіз крові, MB фракції креатинфосфокінази (КФК-MB), тропоніну T, насичення артеріальної крові киснем (SpO_2), ЕКГ у 12 стандартних відведеннях тощо), визначали функціональний стан судинного ендотелію за концентрацією ендотеліну-1 в плазмі крові (за допомогою імуноферментного набору фірми “Amersham Pharmacia Biotech”) і вмістом стабільних метаболітів оксиду азоту (NO), які визначали в реакції з реактивом Гріса. Розрахунок кількості нітритів здійснювали за калібрувальним графіком [25]. Зазначені обстеження проводили на 1-шу добу прийняття хворого на лікування і повторно безпосередньо після інтервенційного втручання та в динаміці на 10-ту добу.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (Statistica 10.0) і програму Microsoft Excel-2013. Для оцінки даних застосовували параметричні та непараметричні методи статистики – U-тест Манна – Уїтні для порівняння показників у двох групах ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У вихідному стані (до лікування) клінічні прояви коморбідної патології та лабораторно-інструментальні показники центральної (за величиною фракції викиду) і периферійної гемодинаміки (за рівнем артеріального тиску та частотою пульсу) і метаболічного гомеостазу у хворих обох досліджуваних груп суттєво не відрізнялись. Так, на момент госпіталізації фракція викиду в пацієнтів дослідної групи становила ($54,8 \pm 1,4$ %), контрольної – 55,1 %; помірне підвищення систолічного (140–150 мм рт. ст.) і діастолічного артеріального тиску (90–95 мм рт. ст.) спостерігали у 22 (68,8 %) хворих дослідної групи та 16 (66,7 %) обстежених контрольної групи. Порушення показників ліпідного та вуглеводного обміну проявились суттєвим відповідним зростанням рівня загального холестерину ($(5,97 \pm 0,15)$ і $(5,88 \pm 0,16)$ ммоль/л), холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($(4,12 \pm 0,12)$ та $(4,18 \pm 0,11)$ ммоль/л), тригліцеридів ($(1,88 \pm 0,10)$ і $(1,81 \pm 0,08)$ ммоль/л), глюкози ($(8,4 \pm 0,13)$ та $(8,3 \pm 0,11)$ ммоль/л) і вмісту глікованого гемоглобіну ($(7,6 \pm 0,1)$ та $(7,5 \pm 0,1)$ %) у хворих обох досліджуваних груп. Після інтервенційного лікування у пацієнтів дослідної групи, в комплексне лікування яких було включено L-карнітин та дапагліфлозин, показники фракції викиду підвищилися на 1,4 %, а систолічний і діастолічний артеріальний тиск знизився на 14 та 10 % відповідно. Водночас у цих хворих додатково суттєво зменшився вміст загального холестерину, хо-

лестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів та глюкози – на 22,8, 31,9, 36,3 і 19,7 % відповідно та, як було показано раніше, відновлювалася рівновага у функціонуванні редокс-системи.

Аналізуючи структуру та частоту ускладнень в обстежених хворих безпосередньо після проведення ургентної ангіопластики і стентування інфарктозалежної коронарної артерії, ми виявили, що у пацієнтів дослідної групи, в комплексне медикаментозне лікування яких додатково було включено курс терапії карнітином та дапагліфлозином, таких ускладнень, як тромбендокардит, кардіогенний шок, розрив вільної стінки лівого шлуночка, відрив сосочкових м'язів, взагалі не фіксували.

Водночас зауважимо, що у хворих із ГКСпСТ з коморбідним ЦД2 у післяопераційний період (після черезшкірного коронарного втручання) найчастіше розвивався реперфузійний синдром з різною тривалістю і виразністю лівошлуночкової недостатності та порушень ритму і провідності (рис.). Як видно з наведених даних, у вихідному стані безпосередньо після проведення оперативного втручання (черезшкірного коронарного втручання) у пацієнтів із ГКСпСТ на тлі ЦД2 (дослідна група) достовірно знижувалась частота розвитку таких порушень, як суправентрикулярна і шлуночкова екстрасистоля та атріовентрикулярні блокади ($p > 0,05$).

Гостра лівошлуночкова недостатність (ГСН) супроводжувала перебіг цієї коморбідної патології в усіх хворих обох груп, проте ГСН II і III ФК за Killip et Kimball (1972) безпосередньо після інвазивного коронарного втручання спостерігали частіше у пацієнтів контрольної групи, тоді як у хворих дослідної групи ГСН не перевищувала II ФК. Досягнутий кращий клінічний ефект безпосередньо після інвазивного втручання у хворих дослідної групи підтверджував ефективність

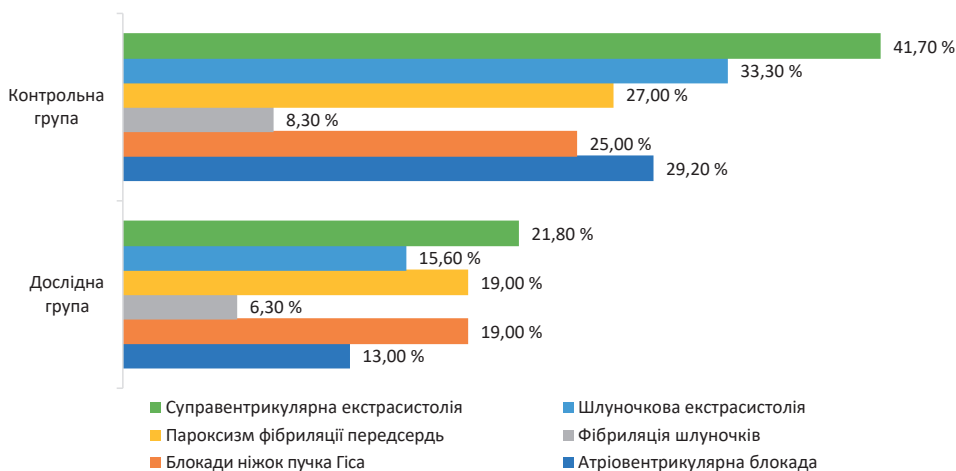


Рис. Частота розвитку порушень ритму та провідності у хворих із гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST на тлі цукрового діабету 2 типу безпосередньо після інвазивного черезшкірного коронарного втручання.

застосування карнітину та дапагліфлозину й обґрунтовував доцільність продовження курсу лікування в післяопераційний період.

Концепцією слугувало твердження, що одним із тригерів у розвитку реперфузійного синдрому при цій коморбідній патології вважають надходження в ішемізовані тканини кисню, що призводить до розвитку невідповідності між кількістю доставленого артеріальною кров'ю кисню та можливостями реоксигенованих тканин його утилізувати. Обидва вказані процеси тісно пов'язані з кисневотранспортною функцією крові, прооксидантно-антиоксидантною рівновагою і станом ендотеліальної функції мікросудин [26–28]. Наведені дані спонукали дослідити можливість корекції ендотеліальної дисфункції у хворих із ГКСпСТ на тлі ЦД2 та критичною ішемією міокарда такими фізіологічними метаболічними препаратами, як L-карнітин та дапагліфлозин.

У процесі дослідження встановлено, що у вихідному стані показники функціонального стану ендотелію у всіх хворих із ГКСпСТ на тлі ЦД2 достовірно не відрізнялись між собою, але були суттєво порушені порівняно з референтними даними (табл.), що може свідчити про виражене порушення мікроциркуляції в цих пацієнтів. Так, у вихідному стані рівень ендотеліну-1 у хворих із ГКСпСТ на тлі ЦД2 зріс на 47,4 %, а концентрація нітратів та нітритів знизилась майже у 2 рази порівняно зі значеннями у здорових осіб. У процесі лікування у пацієнтів контрольної групи, яким проводили лише протокольне медикаментозне лікування без додавання метаболічної терапії, безпосередньо після оперативного втручання (черезшкірного коронарного втручання) рівень ендотеліну-1 і метаболітів оксиду

азоту суттєво не змінювався або навіть зростав ($p < 0,05$). Водночас у хворих дослідної групи, в комплексне лікування яких після інтервенційного втручання на коронарних судинах додатково було включено терапію L-аргініном та дапагліфлозином, уже через добу лікування активність ендотеліну-1 і концентрація нітритів у сироватці крові суттєво знижувались ($p < 0,05$). Тобто це лікування сприяло відновленню ендотеліальної функції мікросудин і попереджувало розвиток реперфузійного синдрому у вигляді серцевої недостатності та реперфузійних аритмій у пацієнтів із ГКСпСТ на тлі ЦД2.

Особливо відчутного клініко-лабораторного ефекту запропонованого комплексного лікування досягнуто після завершення курсу терапії. Так, через 10 днів під впливом застосування комплексної медикаментозної терапії з включенням карнітину та дапагліфлозину в пацієнтів дослідної групи суттєво знижувався вміст ендотеліну-1 і зростала концентрація нітритів та нітратів у плазмі крові ($p < 0,05$), у більшості хворих їх рівень після завершення стаціонарного етапу комплексного медикаментозного лікування досягав референтної норми. При цьому зауважимо, що загальноновживане протокольне лікування не забезпечувало повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів із ГКСпСТ на тлі ЦД2 (контрольна група), загальна концентрація метаболітів оксиду азоту в плазмі їх крові була на 19 % меншою від референтного показника ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати комплексного дослідження клініко-функціонального стану хворих із ГКСпСТ на тлі ЦД2 дозволяють зробити висновок, що в цих коморбідних пацієнтів методом вибору лікування є ургентне

Таблиця – Динаміка показників ендотеліальної функції судин у хворих із гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом запропонованих програм лікування ($M \pm m$)

Показник		До лікування	1 день лікування	10 днів лікування	p_1	p_2	p_3
Ендотелін-1, нг/мл	1	0,45±0,03					
	2	<u>0,96±0,03</u>	<u>0,77±0,03</u>	<u>0,62±0,05</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>0,98±0,05</u>	<u>0,99±0,05</u>	<u>0,75±0,04</u>	>0,05	<0,05	
NO ₂ , мкмоль/л	1	11,44±0,33					
	2	<u>5,67±0,43</u>	<u>6,22±0,43</u>	<u>7,86±0,38</u>	>0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>5,68±0,42</u>	<u>5,18±0,42</u>	<u>6,73±0,34</u>	>0,05	<0,05	
NO ₃ , мкмоль/л	1	25,47±0,52					
	2	<u>12,87±0,44</u>	<u>14,66±0,45</u>	<u>18,89±0,48</u>	<0,05	<0,05	>0,05
	3	<u>13,09±0,45</u>	<u>13,45±0,43</u>	<u>18,73±0,42</u>	>0,05	<0,05	
NO _e , мкмоль/л	1	36,93±0,36					
	2	<u>17,76±0,41</u>	<u>19,78±0,41</u>	<u>28,76±0,52</u>	<0,05	<0,05	<0,05
	3	<u>18,36±0,42</u>	<u>18,16±0,42</u>	<u>24,43±0,51</u>	>0,05	<0,05	

Примітки:

- 1, 2, 3 – відповідно, показники у здорових осіб, хворих дослідної групи та пацієнтів контрольної групи.
- p_1, p_2, p_3 – відповідно, достовірність різниці між параметрами до лікування і на 1-й день, на 1-й та 10-й дні лікування і на 10-й день лікування між дослідною та контрольною групами.
- Підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних групи здорових осіб.

інтервенційне втручання – коронарна ангіопластика і стентування інфарктозалежної коронарної артерії. Водночас наявність у хворих виражених порушень мікроциркуляції та ендотеліальної функції у вихідному стані та їх додаткове погіршення в пери- і післяопераційний періоди після перкутанного коронарного втручання часто супроводжувалися розвитком реперфузійного синдрому з різною тривалістю та виразністю лівощлуночкової недостатності й порушень ритму і провідності. Під впливом стандартного медикаментозного лікування у пацієнтів контрольної групи відмічено наявність резистентних до лікування суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол, що обґрунтовувало застосування додаткової антиаритмічної терапії. Водночас у хворих із ГКСпСТ на тлі ЦД2 (дослідна група) під впливом комплексного медикаментозного лікування з включенням L-карнітину та дапагліфлозину вже на 2-гу добу спостереження відзначено суттєве зменшення частоти порушень ритму і провідності. Після завершення курсу лікування в цих коморбідних пацієнтів дослідної групи частота порушень ритму і провідності знизилась у цілому на 59,4 %, а проявів гострої серцевої недостатності – на 42,6 %.

Позитивного результату впливу запропонованого лікування на інотропну функцію серця та достовірного зниження частоти і вираження реперфузійних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме завдяки кардіометаболічному впливу L-карнітину, який, за даними багатьох дослідників, відіграє важливу роль в енергетичному обміні в міокарді за рахунок перенесення вільних жирних кислот із цитозолу всередину мітохондрій і тим самим забезпечує біодоступність високоенергетичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [29–31]. Крім того, полегшуючи окисацію довголанцюгових жирних кислот і модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, сполука бере участь у зв'язуванні ацильних залишків у пероксисомах та мітохондріях і позитивно впливає на обмін амінокислот, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, що забезпечує стабілізацію органел та клітинних мембран і попереджує накопичення в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть призводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [32–34].

Окрім того, таке швидке і суттєве покращення інотропної функції міокарда та відновлення ендотеліальної функції судин в обстежених коморбідних пацієнтів, на нашу думку, можна пояснити застосуванням інгібітора SGLT2 – дапагліфлозину, який, за результатами РКД DAPA-HF [35], у хворих із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду зменшував

ризик серцево-судинної смертності на 18 % і частоту госпіталізацій із приводу хронічної серцевої недостатності на 30 %. Важливо також, що при його використанні, поряд із зменшенням маси тіла, зниженням рівня глюкози, загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності, також спостерігали підвищення чутливості тканин до інсуліну [8, 36, 37]. Тому на даний час дапагліфлозин – єдиний препарат із групи інгібіторів SGLT2, який рекомендовано призначати хворим із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду навіть при відсутності цукрового діабету [35]. В оновленому консенсусі ADA/EASD (2018) пацієнтам із ЦД2 і встановленим серцево-судинним захворюванням атеросклеротичного генезу, які не досягли нормоглікемії модифікацією способу життя і метформіном, рекомендовано призначати цукрознижувальні препарати з доведеним позитивним впливом на серцево-судинні наслідки (емпагліфлозин або ліраглутид) [38].

Загалом можна зробити висновок, що запропонована методика профілактики реперфузійних ускладнень у коморбідних хворих із ГКС у поєднанні з ЦД2 та високим операційним і післяопераційним ризиком шляхом курсового використання L-карнітину й інгібітора SGLT2 – дапагліфлозину показала достатній клінічний ефект завдяки патогенетичному впливу на наявні в таких пацієнтів порушення вільнорадикального окиснення, ендотеліальної функції мікросудин, які супроводжуються зниженням скоротливої функції міокарда, розвитком фатальних аритмій та реперфузійних ускладнень. Отриманий результат обґрунтовує доцільність упровадження запропонованої метаболічної терапії в передопераційний період для попередження проявів реперфузійного синдрому та її продовження в післяопераційний період з метою стабілізації клінічного стану пацієнтів і вторинної профілактики ускладнень.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих із ГКСпСТ на тлі ЦД2 у вихідному стані спостерігають виражені порушення ендотеліальної функції судин, що проявляються достовірним підвищенням у сироватці крові рівня ендотеліну-1 та зниженням концентрації нітритів і нітратів ($p < 0,05$), ознаки ендотеліальної дисфункції посилюються в перитранній післяопераційний (черезшкірне коронарне втручання) періоди.

2. Метаболічні зміни і наявність у таких коморбідних хворих виражених порушень ендотеліальної функції мікросудин у вихідному стані та їх додаткове погіршення в пери- і післяопераційний періоди після перкутанного коронарного втручання часто супроводжуються розвитком

реперфузійного синдрому з різною тривалістю та виразністю лівошлуночкової недостатності й порушень ритму і провідності.

3. Застосування курсу комплексної медикаментозної терапії з включенням L-карнітину й інгібітора SGLT2 – дапагліфлозину в перед- та післяопераційний періоди у хворих із ГКСпST у поєднанні з ЦД2 і високим операційним ризиком

приводить до відновлення ендотеліальної функції судин і достовірного покращення параметрів центральної та периферичної кардіогемодинаміки, що супроводжується зменшенням частоти розвитку і вираження реперфузійних аритмій (на 59,4 %) та лівошлуночкової недостатності (на 42,6 %).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ivanyuk A. Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation. Reports of vinnitsia National Medical University / A. V. Ivanyuk, N. M. Orlova // [Internet]. – 2020. – **24**. – P. 694–699.

2. Коваленко В. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К. : Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска", 2018. – 216 с.

3. Коваленко В. Кардіологія в Україні: вчора, сьогодні і в майбутньому / В. М. Коваленко // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 2. – С. 9–16.

4. Дорохова О. В. Прогностическое значение факторов риска неблагоприятных коронарных событий у больных с ОКС без подъема ST : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук / О. В. Дорохова. – 2015. – 21 с.

5. Эрлих А. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с ОКС в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур / А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2010. – № 7. – P. 8–14.

6. Соломенчук Т. Інфаркт міокарда у молодому та середньому віці (до 50 років): епідеміологія, клінічний перебіг, патоморфологія, етіологія : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Т. В. Соломенчук. – 2007. – 41 с.

7. Stuart R. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes / R. M. Stuart, O. Khan, R. Abey-suriya // BMC Health Serv. Res. – 2020. – **20**. – P. 409.

8. WHO. Diabetes fact sheet. 2016; Available from : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

9. Twigg J. Ukraine's Health Sector – Sustaining momentum for reform / J. Twigg // CSIS Global Health Policy Center. – 2017. – **12**. – P. 236–243.

10. Al-Aqeedi R. The prevalence of metabolic syndrome components, individually and in combination, in male patients admitted with acute coronary syndrome, without previous diagnosis of diabetes mellitus / R. Al-Aqeedi, W. Abdullatef, W. Dabdoob // Libyan J. Med. – 2013. – **8**. – P. 2018–2024.

11. Швед М. Особенности кардиореабилитации и коррекции нарушений систоло-диастолической функции и вариабельности ритма сердца у больных острым коронарным синдромом с реваскуляризацией коронарных артерий / М. И. Швед, Л. В. Цуглевич,

И. Б. Киричок // Georgian medical news. – 2017. – № 4. – С. 46–53.

12. Синьков М. Эффективность первичного ЧКВ у больных инфарктом миокарда и сопутствующим мультифокальным атеросклерозом : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук / М. А. Синьков. – 2010. – 23 с.

13. Горобець М. Нові стратегічні підходи до корекції ендотеліальної дисфункції / Н. М. Горобець // Ліки України. – 2015. – № 2. – С. 20–24.

14. Григорьев А. Факторы риска неблагоприятных исходов коронарного шунтирования у пациентов с изолированным и мультифокальным атеросклерозом : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук / А. Григорьев. – 2014. – 21 с.

15. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш, М. В. Зыков, В. В. Кашталап, Л. С. Барбараш // Кардиология. – 2011. – № 8. – С. 66–71.

16. Bassand J. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology / J. Bassand, W. Hamm // Eur. Heart J. – 2007. – **28**. – P. 1598–1660.

17. Jeffrey L. ACCF/AHA Focused Update on the Management of Patient with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / L. Jeffrey, D. Adams // J. Am. Cardiol. – 2017. – **57**. – P. 1920–2059.

18. Хорлампенко А. Пути повышения эффективности плановых чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с нарушениями углеводного обмена : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук / А. Хорлампенко. – К., 2021. – 21 с.

19. Еленская Т. С. Клиническое и прогностическое значение показателей инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Т. С. Еленская. – Новосибирск, 2012. – 23 с.

20. Petrie J. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms / J. R. Petrie, T. J. Guzik, R. M. Touyz // Can. J. Cardiol. – 2018. – **34**. – P. 575–584.

21. Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST : Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної медичної допомоги // МОЗ України. – 2014. – С. 78.

22. Ibanez B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James // *Eur. Heart J.* – 2018. – **2**. – P. 119–177.
23. Acute coronary syndrome with ST segment elevation: Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary and tertiary care. – Ministry of Health of Ukraine. – 2014. – P. 78.
24. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. – International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
25. Кондаков І. Л. Способи морфо-функціонального дослідження стану ендотелію : метод. рек. / І. Л. Кондаков, А. Ф. Яковенко. – Харків, 2000. – 18 с.
26. Колотило О. Корекція прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок та високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень / О. Б. Колотило // *Мед. та клініч. хімія.* – 2019. – **21**, № 3. – С. 92–96.
27. Реваскуляризация сочетанной окклюзии экстракраниальных артерий и аорто/подвздошно-бедренного артериального русла в условиях риска развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома / О. Б. Колотило, А. Г. Ифтодий, И. К. Венгер [и др.] // *Georgian Med. News.* – 2019. – № 1 (286). – С. 24–28.
28. Fakhry F. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial / F. Fakhry, S. Spronk, L. vanderLaan // *JAMA.* – 2015. – 314. – P. 1936–1944.
29. Astashkin E. Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system / E. I. Astashkin, M. G. Glezer // *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* – 2012. – **6**. – P. 58–65.
30. Di Nicolantonio J. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis / J. Di Nicolantonio, C. Lavie // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – P. 1–8.
31. Shug A. Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia / A. Shug, J. Thomsen // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – **187**. – P. 25–33.
32. Швед М. І. Вплив кардіопротекторної метаболічної терапії на виникнення порушень ритму та провідності у хворих на інфаркт міокарда із метаболічним синдромом / М. І. Швед, М. Я. Пельо // *Аритмологія.* – 2018. – № 26. – С. 53–55.
33. Hicks J. Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation / J. J. Hicks, D. H. Montes Cortes // *Frontiers in Bioscience.* – 2007. – **12**. – P. 2029–2037.
34. Rizzon P. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects / P. Rizzon, G. Biasko // *Eur. Heart J.* – 1989. – **10**. – P. 502–508.
35. Berg D. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction / D. Berg, P. Jhund // *JAMA Cardiol.* – 2021. – **6**. – P. 499–507.
36. Tan X. F. Prolonged and intensive medication use are associated with the obesity paradox after percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis of 12 studies / X. F. Tan, J. X. Shi, A. M. Chen // *BMC. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – **16**. – P. 125.
37. Xu L. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization / L. Xu, T. Ota // *Adipocyte.* – 2017. – **7**. – P. 121–128.
38. Davies M. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD) / M. J. Davies, D. A. D'Alessio, J. Fradkin // *Diabetes Care.* – 2018. – **41**. – P. 2669–2701.

REFERENCES

1. Ivanyuk, A.V., Orlova, N.M. (2020). Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 24, 694-699.
2. Kovalenko, V.M. (2016). *Current health problems and their minimization in the conditions of armed conflict in Ukraine*. Kyiv: "National Research Center Institute of Cardiology named after Acad. M.D. Strazheska" [in Ukrainian].
3. Kovalenko, V.M. (2015). Cardiology in Ukraine: yesterday, today and in the future. *Ukr. Cardiol. Journal*, 2, 9-16 [in Ukrainian].
4. Dorokhova, O.V. (2015). Prognostic significance of risk factors for adverse coronary events in patients with ACS without ST elevation. *Candidate's thesis* [in Ukrainian].
5. Erlich, A. D. (2012). Register RECORD. Treatment of patients with ACS in hospitals with and without the possibility of performing invasive coronary procedures. *Cardiol.*, 7, 8-14.
6. Solomenchuk, T.V. (2007). Myocardial infarction in young and middle age (up to 50 years): epidemiology, clinical course, pathomorphology, etiology. *Extended abstract of Doctor's thesis* [in Ukrainian].
7. Stuart, R.M., Khan, O., & Abeysuriya, R. (2020). Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv. Res.*, 20, 409-416.

8. (2016). WHO. Diabetes fact sheet. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
9. Twigg, J. (2017). Ukraine's Health Sector – Sustaining momentum for reform. CSIS Global Health Policy, 12, 236-243.
10. Al-Aqeedi, R., Abdullatef, W. (2013). The prevalence of metabolic syndrome components, individually and in combination, in male patients admitted with acute coronary syndrome, without previous diagnosis of diabetes mellitus. *Libyan J. Med.*, 8, 2018- 2024.
11. Shved, M., Tsuglevych, L., Kyrychok, I. (2017). Features of cardiorehabilitation and correction of impaired systolic-diastolic function and heart rhythm variability in patients with acute coronary syndrome with revascularization of coronary arteries. *Georgian Medical News*, 4, 46-53.
12. Synkov, M.A. (2010). Effectiveness of primary PCI in patients with myocardial infarction and concomitant multifocal atherosclerosis. *Doctor's thesis* [in Ukrainian].
13. Horobets, M.N. (2015). New strategic approaches to the correction of endothelial dysfunction. *Medicines of Ukraine*, 2, 20-24 [in Ukrainian].
14. Grigoryev, A. (2014). Risk factors of adverse outcomes of coronary bypass surgery in patients with isolated and multifocal atherosclerosis. *Extended abstract of Candidate's thesis* [in Ukrainian].
15. Barbarash, O. L. (2011). Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease. *Cardiology*, 8, 66-71 [in Ukrainian].
16. Bassand, J., & Hamm, W. (2007). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology*, 28, 1598-1660.
17. Jeffrey, L., Adams, D. (2017). ACCF/AHA Focused Update on the Management of Patient with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Cardiol.*, 57, 1920-2059.
18. Khorlampenko, A. (2021). Ways to increase the effectiveness of planned percutaneous coronary interventions in patients with disorders hydrocarbon drift. *Candidate's thesis* [in Ukrainian].
19. Elenskaya, T.S. (2012). Clinical and prognostic value of insulin resistance indicators in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Extended abstract of Doctor's thesis* [in Ukrainian].
20. Petrie, J., Guzik, T., Touyz, R. (2018). Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J. Cardiol.*, 34, 575-584.
21. (2014). Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary and tertiary medical care "Acute coronary syndrome with ST segment elevation". Ministry of Health of Ukraine [in Ukrainian].
22. Ibanez, B., James, S. (2018). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2, 119-177.
23. (2014). *Acute coronary syndrome with ST segment elevation: Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary and tertiary care*. Ministry of Health of Ukraine [in Ukrainian].
24. (2013). IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
25. Kondakov, I.L., Yakovenko, A.F. (2000). *Methods of morpho-functional study of the state of the endothelium. Method. recommendations*. Kharkiv [in Ukrainian].
26. Kolotylo, O.B. (2019). Correction of the prooxidant-antioxidant balance in patients with critical ischemia of the lower extremities and a high risk of developing reperfusion-reoxygenation complications. *Medical and Clinical Chemistry*, 21, 92-96 [in Ukrainian].
27. Kolotylo, O.B., Iftody, A.H., Wenger, I.K., Kostyv, S.Ya., Gerasimyuk, N.I. (2019). Revascularization of combined occlusion of extracranial arteries and aorta/iliac-femoral arterial bed in the conditions of the risk of developing reperfusion-reoxygenation syndrome. *Georgian Med. News*, 1, 24-28 [in Ukrainian].
28. Fakhry, F., Spronk, S., VanderLaan, L. (2015). Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA*, 314, 1936-1944.
29. Astashkin, E.I., Astashkin, M.G. (2012). Role of L-carnitine in energy metabolism cardiomyocytes and treatment of diseases of cardiovascular system. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*, 6, 58-65.
30. Di Nicolantonio, J., Lavie, C. (2013). L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.*, 1-8.
31. Shug, A., Thomsen, J. (1998). Changes in tissue levels of carnitine and other metabolites during myocardial ischemia and anoxia. *Arch. Biochem. Biophys.*, 187, 25-33.
32. Shved, M.I., Pelo, M.Y. (2018). The effect of cardioprotective metabolic therapy on the occurrence of rhythm and conduction disorders in patients with myocardial infarction with metabolic syndrome. *Arithmology*, 26, 53-55 [in Ukrainian].
33. Hicks, J.J., Hicks, D.H. (2007). Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation. *Frontiers in Bioscience*, 12, 2029-2037.
34. Rizzon, P., Biasko, G. (1989). High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. *Eur. Heart J.*, 10, 502-508.
35. Berg, D. (2021). Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction, 6, 499-507.
36. Tan, X.F., Shi, J.X., Chen, A.M. (2016). Prolonged and intensive medication use are associated with the obesity paradox after percutaneous coronary intervention: a systematic review and metaanalysis of 12 studies. *BMC. Cardiovasc. Dis.*, 16, 125.
37. Xu, L., Ota, T. (2017). Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*, 7, 121-128.
38. Davies, M.J., D'Alessio, D.A., Fradkin, J. (2018). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 41, 2669-2701.

EFFICIENCY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION CORRECTION OF VESSELS IN THE PERI- AND POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES

Summary

Introduction. The high level of morbidity and mortality of patients with myocardial infarction and type 2 diabetes and the limitation of the possibility of using highly effective early invasive coronary interventions in this comorbid condition determines the tactics of active study of the role of mutually aggravating pathogenetic factors, including vascular endothelial dysfunction, which contributes to energetic metabolism disorders and ischemic damage of cardiomyocytes.

The aim of the study – to analyze the effectiveness of the correction of endothelial dysfunction of combined interventional and drug treatment in patients with ST elevation acute coronary syndrome against the background of type 2 diabetes with a high risk of developing cardiac complications at the inpatient stage of treatment.

Research Methods. 56 patients with acute coronary syndrome in combination with type 2 diabetes were included in the study. They were divided into 2 groups. 32 patients of the main research group, who in addition to standard treatment with acute coronary syndrome received 2.0 g of L-carnitine intravenously in the form of a solution for infusions of 100 ml once per day due to 7 days. One infusion of the drug was performed before interventional intervention. The control group included 24 patients who also underwent percutaneous coronary intervention and standard medical treatment. To compensate for type 2 diabetes, patients of both groups were additionally prescribed dapagliflozin (Forxiga) 10 mg/day. In addition to general clinical, instrumental and laboratory methods, the functional state of the vascular endothelium was determined by the concentration of endothelin-1 (ET-1) in blood plasma and the content of stable NO metabolites.

Results and Discussion. In the initial state, severe microcirculation and endothelial function disorders and their additional deterioration in the peri- and postoperative periods after percutaneous coronary intervention, accompanied by the development of reperfusion syndrome with varying duration and severity of left ventricular failure and rhythm and conduction disturbances, were found in patients with acute coronary syndrome in combination with type 2 diabetes. Under the influence of standard medical treatment, the presence of treatment-resistant supraventricular and ventricular extrasystoles was noted in patients of the control group. At the same time, in patients with ST elevation acute coronary syndrome in combination with type 2 diabetes of the research group, under the influence of complex drug treatment including L-carnitine and dapagliflozin, already on the second day of observation, a significant improvement of the endothelial function of the vessels parameters and a decrease in the frequency of rhythm and conduction disturbances were noted. And after the end of the treatment course in comorbid patients of the research group, a complete recovery of endothelial function and a decrease in the frequency of rhythm and conduction disturbances by 59.4 % and manifestations of acute heart failure by 42.6 % were noted.

Conclusions. Violation of endothelial function in patients with acute coronary syndrome on the background of type 2 diabetes is advisable to be corrected by metabolic therapy with L-carnitine and the sglT2 inhibitor dapagliflozin in the preoperative period of percutaneous coronary intervention to prevent manifestations of reperfusion syndrome and to continue it in the postoperative period to stabilize the clinical condition of patients and prevent complications.

KEY WORDS: acute coronary syndrome; type 2 diabetes; nitrous oxide; endothelin-1; percutaneous coronary intervention; reperfusion complications; L-carnitine; dapagliflozin.

Отримано 27.10.22

Адреса для листування: М. І. Швед, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: shvedmukola@ukr.net.