

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

СПІВАК ЮЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК : 616.127-005.8:615.379-008.64-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА В
ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

222 – медицина

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Ю. А. СПІВАК

Науковий керівник:

Потяженко Максим Макарович

доктор медичних наук, професор

Полтава – 2023

АНОТАЦІЯ

Співак Ю.А. Оптимізація діагностики та лікування серцевої недостатності у хворих із гострим інфарктом міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. Полтавський державний медичний університет, Полтава, 2023.

Дисертаційна робота присвячена проблемі підвищення ефективності лікування серцевої недостатності (СН) зі фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) > 40% у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) шляхом удосконалення діагностики структурних та функціональних порушень міокарду, оптимізації терапевтичних заходів із використанням медикаментозних середників: антагоніста мінералокортикостероїдних рецепторів (АМРК) – еплеренона та інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2) – емпагліфлозіна.

Попри досить стрімкий розвиток сучасних технологій із розширенням діагностичних та терапевтичних можливостей, все ще недостатньо даних про особливості ремоделювання інфарктного міокарда з подальшим прогресуванням СН, особливо це стосується хворих з супутнім ЦД2, формування кардіо-ендокринних підходів з оптимальними індивідуальними програмами та диференціювання терапевтичних заходів залежно від коморбідної патології. Аналіз літературних джерел свідчить про недостатність інформації, або її уривчастість та поверховість про особливості клініко-кардіологічного перебігу, структурно-функціонального відновлення та кардіореабілітаційного потенціалу хворих у гострому та відновному періодах інфаркту міокарда на фоні супутнього ЦД2 та без нього. Результати дослідження можуть бути використані в практичній діяльності лікаря з метою поглиблення розуміння проблеми, оптимізації вчасної верифікації даної патології та застосування оптимальної лікувальної тактики. Це дозволить досягнути максимальної ефективності під час клінічного перебігу, стабілізації та подальшого відновлення пацієнтів. Проаналізувавши існуючі підходи до застосування різних методів лікування у клінічній практиці на перебіг СН на тлі ГІМ та ЦД 2, можемо

стверджувати, що СН є досить відкритою проблемою, оскільки не дає уніфікованих рекомендацій щодо діагностики та термінів лікування відносно початку хвороби, а наявні результати лише містять дані з ефективності лікування симптоматичного перебігу захворювання. Також на сьогодні ще не визначена динаміка відновлення серцевого м'яза, регуляторної ланки організму у хворих із ГІМ у поєднанні з ЦД2 під впливом медикаментозного лікування методом призначення кардіологічного препаратів АМРК та/або ІНЗКТГ2, не проведено порівняння ефективності їх окремого застосування, не уточнена ефективність їхнього поєднання на фоні базової терапії, що й зумовило напрямок проведеного дослідження.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування серцевої недостатності на тлі гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та без нього на підставі вивчення патогенетичних механізмів перебігу синтропії.

Для досягнення поставленої мети були сформовані наступні **завдання дослідження:**

1. Визначити особливості змін лабораторно-інструментальних показників при СН у хворих з ГІМ за умов поєднання з ЦД 2.
2. Оцінити взаємозв'язки між структурними та функціональними показниками у пацієнтів з СН на тлі ГІМ та ЦД2. Визначити предиктори розвитку серцево-судинних ускладнень СН у хворих з супутнім ЦД 2 на тлі ГІМ.
3. Дослідити імунологічну активність маркера біомеханічного стресу (BNP) та оцінити його взаємозв'язок між показником вуглеводного обміну та роботою регуляторної ланки організму у хворих із СН на тлі ГІМ за умов поєднання з ЦД 2.
4. Визначити вплив комбінованої фармакологічної терапії (еплереноном та емпагліфлозином) на перебіг післяінфарктного періоду ІХС та дослідити медикаментозну дію на імунологічний показник – BNP та рівень показника вуглеводного обміну – HbA1c у хворих із СН на тлі ЦД 2 та без нього.
5. Дослідити вплив прийому середніх терапевтичних доз еплеренона та емпагліфлозина на роботу регуляторної ланки організму та показники ремоделювання міокарда у хворих із СН на тлі ЦД 2 типу в післяінфарктному періоді.

У дослідження було включено 120 пацієнтів, серед яких 66 чоловіків, та 54 жінки. Середній вік пацієнтів на момент включення до дослідження становив 62,0 [58,0-69,0; СІ 62,14- 64,28] років. Попередньо всіх пацієнтів було умовно поділено на 2 основні клінічні групи спостереження та на 1 контрольну групу. До клінічної I групи ввійшло 30 пацієнтів, хворих на ГІМ на тлі СН до II групи було включено – 60 пацієнтів, які хворіли на ГІМ на тлі СН на фоні ЦД 2. В III (контрольну) групу ввійшло 30 осіб зі стабільною стенокардією I функціонального класу (ФК), які були зіставними за віком та статтю з пацієнтами перших двох груп. Критерієм для розподілу на групи був чітко встановлений діагноз ГІМ, ускладнений ГЛШН та наявність або відсутність ЦД 2. Контрольна група була сформована з метою порівняння вираженості предикторних показників в досліджуваних групах.

Спостереження проводилось в період з вересня 2019 року по грудень 2021 року.

У подальшому пацієнти досліджуваних груп були розподілені на 6 підгруп методом відкритого рандомізованого контрольованого клінічного дослідження. У ньому порівнювались клінічні ефекти еплеренона, емпагліфлозіна та їх комбінації порівняно зі стандартною схемою лікування з моменту розвитку ГІМ та впродовж 6 місяців в. Дотримання правил прийому лікарського засобу контролювалося автором згідно відповідних інструкцій. Випадковий розподіл пацієнтів в групах залежно від наявності та відсутності ЦД 2 проводився методом «конвертів». Кожному рандомізованому пацієнту було присвоєно унікальний номер. Рандомізовані пацієнти отримали призначене їм лікування протягом всього періоду дослідження.

На момент дослідження хворі не мали супутніх захворювань (окрім включених у дослідження патологій), але за необхідності, їм надавалась консультація лікарів інших профілів.

Критеріями включення до дослідження були: хворі на гострий з зубцем Q передньо-перетинково-верхівково-боковий інфаркт міокарда ЛШ, який ускладнений ГЛШН в поєднанні з та без ЦД2 в стані компенсації та при стабілізації показників гемодинаміки і ФВ ЛШ >40%; підписана інформована згода на участь у дослідженні. Діагнози встановлювались з урахуванням чинного Міжнародного класифікатора хвороб 10 перегляду. Обстеження й лікування хворих проводилось згідно

Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (Наказ МОЗ України №455 від 02.07.2014р.; № 1936 від 14.09.2021 року), Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 року). Діагноз СН встановлювали згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2017, 2021р.), Рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування серцевої недостатності (2017, 2021). Класифікацію гострої СН проводили за авторами Killip T. & Kimball J. (1967). ФК хронічної СН визначали за класифікацію Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів – NYHA.

Усі досліджувані особи пройшли загальноклінічне, інструментальне та лабораторне обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень і супутньої патології.

У ході дослідження на етапі рандомізації пацієнтів із СН на фоні ГІМ було розділено на дві групи, а пацієнтів з СН на фоні ГІМ та поєднаним ЦД2 на 4 клінічні групи :

- ІА - пацієнти з СН на тлі ГІМ, які отримували стандартну терапію (n=15);
- ІБ - пацієнти з СН на тлі ГІМ, які отримували стандартну терапію з доповненням еплереноном (n=15);
- ІА - пацієнти з СН на тлі ГІМ та ЦД 2, які отримували стандартну терапію (n=15);
- ІБ - пацієнти з СН на тлі ГІМ та ЦД 2, які отримували стандартну терапію з доповненням еплереноном (n=15);
- ІВ - пацієнти з СН на тлі ГІМ та ЦД 2, стандартна терапія з доповненням емпагліфлозином (n=15);
- ІГ - пацієнти з СН на тлі ГІМ та ЦД 2, стандартна терапія в комбінації з еплереноном та емпагліфлозином (n=15).

Дизайн дослідження – клінічне, змішане, перспективне, контрольоване когортне дослідження. Період спостереження – півроку. Тестування проводилося на 1-10 день ГІМ при стабілізації показників гемодинаміки та на 3 і 6 місяці після ГІМ.

З метою вирішення поставлених завдань для уточнення динаміки змін лабораторно-інструментальних, структурно-гемодинамічних показників та порушень провідної ланки організму у хворих з СН на фоні ГІМ в поєднанні з супутнім ЦД2 та без нього у відповідних досліджуваних групах був проведений аналіз особливостей поєданого перебігу СН у хворих на ГІМ у обох досліджуваних групах. Проведено аналіз результатів лабораторних показників обстеження пацієнтів на ГІМ, що ускладнений СН на фоні ЦД 2 типу та без нього. Досліджували показник вуглеводного обміну HbA1c. У пацієнтів на ГІМ з СН та ЦД 2, де його рівень становив $7,5 \pm 0,4\%$, виявлено достовірну різницю зі збільшенням його значення на 38,9% ($p < 0,001$) порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2, де рівень відповідного показника склав $5,4 \pm 0,3\%$. Виявлено підвищення показника HbA1c у хворих, що страждали ЦД 2 на 47% ($p < 0,001$) в порівнянні з контрольною групою, в останній показник склав $5,1 \pm 0,2\%$. Результати свідчать про можливий загальний негативний вплив порушень вуглеводного обміну на функціональний стан організму людини.

Показники BNP у пацієнтів з ЦД 2 пацієнти мали найвищі рівні показника BNP, який склав $423,7 \pm 41,1$ пг/мл, а в групі без ЦД 2 – $325,3 \pm 25,6$ пг/мл. При порівнянні значень BNP виявлено значне його підвищення у 9,3 рази ($p < 0,001$) в групі хворих з СН на тлі ГІМ з ЦД 2 порівняно з контрольною групою, в останній рівень BNP становив – $45,4 \pm 6,8$ пг/мл. В іншій групі хворих на ГІМ, але без ЦД2 рівень BNP був більшим у 7,2 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою осіб. Виявлена тенденція до більш вираженого підвищення рівня BNP в групі хворих з ЦД 2, де він був вищий на 30,2% ($p < 0,05$) в порівнянні з хворими з СН на тлі ГІМ без ЦД 2, що свідчить про ішемію міокарда та підтверджує негативний вплив вуглеводних порушень. Отримані дані обумовлені участю ЦД 2 в міокардіальному пошкодженні, який призводить мікросудинного ендотеліального ураження, а в подальшому і до інтерстиціального фіброзу, що передують підвищенню рівня BNP, розвитку ГІМ та клінічними проявами СН.

Проведений кореляційний аналіз виявив статистично значимий прямий взаємозв'язок між концентрацією маркера біомеханічного стресу BNP та рівнем показника вуглеводного обміну HbA1c ($r=0,71; p<0,05$) у досліджуваній групі хворих на ГІМ з СН на фоні ЦД 2, що свідчить про спільну патофізіологічну ланку між СН і ЦД2, синергічний ефект менеджменту обох станів.

Дослідження регуляторної ланки організму методом добового холтерівського моніторування електрокардіограми у хворих з СН на тлі ГІМ як за наявності так і за відсутності ЦД2 дало змогу стверджувати наступне: у хворих з СН на тлі ГІМ та ЦД 2 значення показника TP вдень складало – 22025 ± 155 мс² та було нижчим на 21,9% ($p<0,05$) в порівнянні з хворими з СН на фоні ГІМ без діабету в останніх значення TP (день) складало – 2592 ± 232 мс². У пацієнтів, що страждали діабетом встановлено значне зниження показника загальної напруги (TP) вдень (на 41,5%, $p<0,001$) порівняно з контрольною групою, в якій показник TP (день) склав – 3466 ± 352 мс². Відмічено, що в групі хворих, які не мали супутнього ЦД 2 значення показника TP знизилось на 25,2% ($p<0,05$) в порівнянні з групою контролю. При більш достовірному аналізі ВСР – загальна напруга ВСР була пропорційно нижчою за рахунок периферичного контуру як симпатичної так і парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи.

При дослідженні відносного рівня активності парасимпатичної ланки регуляції (HF) та відносного рівня активності вазомоторного центру (LF) в активний період доби, як компонентів варіабельності серцевого ритму (ВСР) необхідно відзначити, що показник LF та HF знижувався в хворих з СН на фоні ГІМ як за наявності, так і за відсутності ЦД2. В групі ГІМ з ЦД2 показники LF та HF становили 472 ± 22 мс² та 146 ± 16 мс² відповідно, а у пацієнтів з ГІМ без ЦД2 відповідно – 541 ± 24 мс² та 205 ± 18 мс². Відмічено, що у групі хворих з ЦД 2 виявлено зниження показника LF на 12,8% ($p<0,05$) та HF – на 28,8% ($p<0,02$) порівняно з хворими без діабету. У когорті хворих з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 показники LF та HF були найнижчими та відрізнялись від контрольної групи на 23,3% ($p<0,001$) та 52,9% ($p<0,001$) відповідно. В останній показники LF та HF склали відповідно 615 ± 25 мс² та 310 ± 20 мс². Схожі дані з дещо меншою тенденцією до зниження отримано при аналізі показників LF та HF у хворих

на ГІМ без ЦД 2. В цій групі показники LF знизились відповідно на 12,0% ($p < 0,05$) та HF 33,9% ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Аналогічна тенденція встановлена і щодо рівня ВСР у пасивний період доби та виявлено тенденцію до більш значного зниження показника TP пасивного періоду доби в обох досліджуваних групах в порівнянні активним періодом доби. Встановлено, що значення показника TP (ніч) у хворих з СН на фоні ГІМ та ЦД 2, склало 1617 ± 121 мс² та виявлено його зниження на 36,6% ($p < 0,01$) в порівнянні з групою хворих з СН на фоні ГІМ без ЦД 2 в останній відповідний показник становив 2550 ± 212 мс². У хворих з супутнім ЦД 2 виявлено значне зниження показника TP (на 52,7%, $p < 0,001$) в порівнянні порівняно з контрольною групою, в якій TP зафіксовано в межах – 3418 ± 331 мс².

Показники високочастотних та низькочастотних компонентів ВСР продемонстрували знижувались показників LF та HF в групах пацієнтів з СН на фоні ГІМ як за наявності, так і за відсутності ЦД 2. Показники LF та HF (нічний період доби) в групі ГІМ з ЦД 2 становили 422 ± 20 мс² та 106 ± 16 мс² відповідно, а у пацієнтів з ГІМ без ЦД2 відповідно – 528 ± 22 мс² та 201 ± 17 мс². Виявлено зниження показника LF на 20,1% ($p < 0,01$) та HF – на 47,3% ($p < 0,001$) спостерігалось у групі хворих з супутнім ЦД 2 в порівнянні з хворими без діабету.

Була виявлена тенденція до значного підвищення показника SI в денний час в обох досліджуваних групах. У хворих з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 показник був вищим порівняно з хворими з СН на фоні ГІМ без ЦД 2, але статистично значимої різниці між ними не встановлено. У хворих на ГІМ з СН з ЦД 2 показник SI склав $135,1 \pm 14,3$, що у 2,2 рази ($p < 0,001$) вище порівняно з контрольною групою в якій показник склав $61,3 \pm 8,6$. У групі хворих на ГІМ, які не страждали ЦД 2, показник склав $105,8 \pm 12,1$, що у 1,7 рази ($p < 0,01$) вище порівняно з групою контролю.

В нічний період доби встановлено підвищення показника SI у групі хворих на ГІМ з СН та супутнім ЦД 2, який склав $148,3 \pm 18,0$ та у 1,5 рази ($p < 0,05$) перевищував показники групи пацієнтів із ГІМ без діабету. В останній відповідний показник склав $100,5 \pm 11,3$. Виявлено підвищення значення SI у 2,9 рази ($p < 0,001$) в групі хворих з ЦД 2 порівняно з контрольною групою, в якій показник склав $51,2 \pm 7,9$. У групі хворих

з СН на фоні ГІМ без діабету показник був вищим у 2,0 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Зміни цих цього показника ВСР свідчать, що емоційний фактор грає одну з ключових ролей в виникненні та прогресуванні гострого коронарного синдрому та його ускладнень (СН), особливо це стосується хворих з діабетичними формами ангіопатій різного ступеня. Слід відмітити, що у осіб з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 ці показники були вищими в пасивний період доби, що є посилом від електрофізіологів до клініцистів – що загрози виникнення життєво-небезпечних аритмій.

В результаті обстеження виявлено, що показник ЧСС у групі хворих на ГІМ з ЦД 2 склав $85,3 \pm 4,3$ скорочень за хвилину, який на 17,8% ($p < 0,05$) перевищував показник групи хворих без діабету, в якій відповідник показник склав $72,4 \pm 3,8$ скорочень за хвилину. Найвища ЧСС виявлена в групі, що страждали ЦД 2, яка на 21,5% ($p < 0,01$) перевищувала показник контрольної групи.

Наступним етапом роботи було встановлення прогностичного значення виникнення життєво-небезпечних аритмій з СН при ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2. З цією метою визначались особливості явищ турбулентності серцевого ритму у досліджуваних групах осіб. У процесі дослідження турбулентності серцевого ритму визначали початок турбулентності та нахил турбулентності.

Показник нахилу турбулентності (T_s) у хворих на ГІМ з ЦД 2 склав $1,8 \pm 0,16$ мс/біт, що у 1,3 рази ($p < 0,05$) було нижчим порівняно з хворими з СН на тлі ГІМ без діабету, в яких показник T_s склав $2,4 \pm 0,24$ мс/біт. У хворих з ЦД 2 виявлено зниження показника T_s (у 2,6 рази, $p < 0,02$) порівняно з контрольною групою, де значення T_s склало $4,6 \pm 0,81$ мс/біт. У групі хворих, які не мали ЦД 2, показник знизився у 1,9 рази ($p < 0,01$) порівняно з групою контролю. Кореляційний аналіз взаємозв'язку між ЧСС та одного з числових параметрів ТСР (T_s) виявив статистично значимий зворотний зв'язок ($r = -0,75$; $p < 0,02$) у групі хворих на ГІМ, що ускладнений СН на фоні ЦД 2.

При порівнянні досліджуваних груп між собою виявлено зниження коефіцієнта сповільнення серцевого ритму (DC) (у 2,7 рази, $p < 0,05$) хворих з діабетом.

У ході дослідження структурно-функціональної системи серця методом ехокардіографії виявлено нижчі значення ФВ ЛШ у хворих з ЦД 2 – $44,1 \pm 1,6\%$. При

порівнянні груп хворих з СН на фоні ГІМ з групою без ЦД 2 виявлено достовірне зниження ФВ ЛШ (на 10,2%, $p < 0,05$) при коморбідності з діабетом.

По мірі збільшення ІММ ЛШ у хворих з СН на фоні ГІМ незалежно від наявності або відсутності ЦД 2 наростав рівень міокардіального стресу, формувалися концентричне ремоделювання та концентрична гіпертрофія ЛШ, що супроводжувалось структурно-функціональною перебудовою порожнин серця за рахунок метаболічного та ішемічного ураження кардіоміоцитів із збільшенням ризику утворення фіброзу та загрозою розвитку РСС.

Було вивчено зміни клініко-лабораторно-інструментальних показників для характеристики перебігу СН та підтвердження доцільності та ефективності застосування антагоніста альдостерона (еплеренона) та інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (емпагліфлозину) або їх комбінації.

Аналіз динаміки концентрації BNP після лікування виявив, достовірне його зниження в післяінфарктному періоді у осіб, які отримували стандартну схему лікування доповнену комбінацією еплеренону та/або емплагліфлозину порівняно з групою хворих, що отримували протокольне лікування. Показник BNP на 2-му огляді пацієнтів ІВ групи склав $363,74 \pm 18,05$ пг/мл, а в групі ІІГ – $286,53 \pm 17,95$ пг/мл. В більшій мірі BNP знижується в осіб групи ІІГ, де зафіксовано достовірне зниження його рівня нижче 300 пг/мл починаючи з 3 місяця лікування. Отримані дані свідчать про більш виражену ефективність комбінованої терапії у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну.

При дослідженні концентрації HbA1c після лікування виявлено, достовірне більш виражене його зниження в післяінфарктному періоді у осіб на фоні прийому комбінації емплагліфлозину та еплеренона. Показник HbA1c на 3-му огляді пацієнтів групи ІВ склав $6,5 \pm 0,3\%$, а в групі ІІГ – $5,7 \pm 0,2\%$. На 6 місяці лікування звертає на себе увагу достовірне зниження рівня HbA1c у групі ІІГ – на 14,9% та 13,6% порівняно з групами ІА та ІБ, відповідно ($p < 0,05$).

Рівень показника HbA1c у ІІГ групі на 1-му огляді склав $7,5 \pm 0,3\%$, а на 2-му огляді – $6,4 \pm 0,3\%$. При оцінці ефективності використання комбінованої терапії всередині кожної з груп виявлено достовірні зміни в осіб групи ІІГ, де показник

НвА1с на 3-му огляді нижчим на 24% ($p < 0,05$) ніж на 1-му огляді та на 10,9% ($p < 0,05$) ніж на 2-му огляді. Також значимо нижчий його рівень на 14,7% ($p < 0,05$) виявлено на 2-му огляді порівняно 1-м.

Призначення поєднаної фармакологічної корекції з використанням еплеренону та емпагліфлозину хворим із СН на тлі ГІМ та ЦД2 на 6 місяці лікування покращує відновлення регуляторної ланки організму, обумовлюючи виразніше підвищення загальної напруги варіабельності серцевого ритму (день – у 1,7 рази, $p < 0,001$; ніч – у 2,2 рази, $p < 0,001$), головним чином – за рахунок збільшення, як симпатичного тону (день – у 1,3 рази, $p < 0,001$; ніч – у 1,4 рази, $p < 0,001$), так і парасимпатичної регуляції вегетативної нервової системи (день – у 2,1 рази, $p < 0,001$; ніч – у 2,4 рази, $p < 0,001$) на фоні зниження стрес-індексу (день на 2,1%, $p < 0,001$; ніч – 2,7 рази, $p < 0,001$) та підвищення коефіцієнта сповільнення серцевого ритму (у 4,8 рази, $p < 0,001$). Поєднання медикаментозних середників (еплеренону та емпагліфлозину) на тлі ЦД2 у досліджуваної категорії хворих сприяє поліпшенню структурних показників серця за даними ЕхоКГ: збільшення ФВ (на 32,7%, $p < 0,001$) та виразніша редукція ВТСЛШ (на 12,5%, $p < 0,001$).

Таким чином переконливо доведена доцільність раннього призначення комбінованої фармакологічної терапії (еплеренону та емпагліфлозину) для підвищення ефективності функціонального відновлення серця та подальшого зменшення клінічних наслідків перенесеного інфаркту.

Наукова новизна отриманих результатів. Поглиблено уявлення про особливості клінічних проявів структурно-гемодинамічних показників у хворих з СН із ФВ ЛШ $> 40\%$ на фоні ГІМ в поєднанні з ЦД2 та без нього.

Уперше продемонстровано динаміку відновлення структурно-гемодинамічних показників серця та регуляторної ланки організму у хворих із СН на фоні ГІМ та ЦД2 за допомогою методів медикаментозного впливу. Доведено доцільність їх застосування при ГІМ й впродовж 6 місяців в післяінфарктного періоду в схемі протокольного лікування пацієнтів з метою підвищення ефективності їх функціонального відновлення після гострої кардіальної катастрофи.

Уперше здійснено порівняння впливу методів фармакологічної корекції комбінованою схемою застосування препаратів еплеренону та емплагліфлозину на динаміку відновлення структурно-гемодинамічних показників серця та регуляторної ланки організму у хворих із СН на тлі ГІМ та ЦД2. Встановлено, що завдяки поєднаному впливу покращується структурне та функціональне постінфарктне ремоделювання порівняно з відокремленим застосуванням еплеренону або емплагліфлозину.

Уперше проаналізовано динаміку відновлення структурно-гемодинамічних показників серця та регуляторної ланки організму під впливом комбінації методів фармакологічної корекції комбінованою схемою застосування кардіоендокринологічних препаратів (АМРК та іНЗКТГ2). Виявлено суттєву перевагу комбінації методів медикаментозної корекції над ізольованим застосуванням базової терапії в гострому та післяінфарктному періодах (перший та шостий місяці відповідно) для зменшення прогресування СН.

Поглиблено уявлення про особливості сильних та слабких кореляцій лабораторних, структурних та функціональних показників серця у гострому та післяінфарктному періодах (перший та шостий місяці відповідно) у хворих з супутньою ендокринною патологією (ЦД2).

Отримані дані дозволили оптимізувати тактику лікування пацієнтів з СН із ФВ ЛШ >40% у гострому та післяінфарктному періодах на фоні супутнього ЦД2 шляхом використання впродовж 6-ти місяців методів фармакологічної корекції, а саме призначенням комбінації АМРК та іНЗКТГ2 у комплексному лікуванні патології.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертації свого часу були впроваджені в науковий та навчальний процес кафедр внутрішньої медицини та медицини невідкладних станів, сімейної медицини, пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

Результати дисертаційної роботи впроваджено також в практичну роботу КП «Полтавського обласного клінічного медичного кардіоваскулярного центру Полтавської обласної ради» (м. Полтава), КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (м. Івано-

Франківськ), ТОВ «Центр профілактичної медицини» (м. Житомир), КНП «Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області» (м. Ковель), що підтверджено актами впровадження.

Ключові слова: серцево-судинна система, ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, цукровий діабет 2 типу, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, коморбідність, натрійуретичний пептид, регуляторна ланка організму, серцеві біомаркери, методи лікування, оптимізація прогнозу, мікроциркуляція.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Potyazhenko MM, Lyulka NO, Ostapchuk YA. Heart remodeling, treatment of myocardial infarction with diabetes mellitus 2nd type and heart failure. Wiad Lek. 2020;73(6):1284-1289. PMID: 32723970. (Автором сформульовано мету та завдання дослідження, проведено збір даних, їх статистичну обробку, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті) (Scopus).

2. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV. Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus of type 2. Wiad Lek. 2022;75(4 pt 1):759-764. doi: 10.36740/WLek202204102. PMID: 35633343. (Автором розроблена концепція дослідження, проведені збір даних та їх статистична обробка, підготовлено текст статті) (Scopus).

3. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. Світ біології та медицини. 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187. (Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті) (Web of Science).

4. Співак ЮА. Методи лікування серцевої недостатності на фоні інфаркту міокарда з поєднаним цукровим діабетом 2 типу. Перспективи та інновації науки. 2023. 13(33): 808-822.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Остапчук Ю.А. Поетапна діагностика, медикаментозна та хірургічна корекція поліморфної шлуночкової тахікардії у хворого з післяінфарктним кардіосклерозом. Матеріали ІХ Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України. Травень 2019 : 49.

6. Потяженко М.М., Люлька Н.О., Настрога Т.В.; Остапчук Ю.А. Ремодельовання лівого шлуночка при гострому інфаркті міокарда з використанням

інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018». Листопад 2018: 26 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

7. Остапчук Ю.А. Предиктори вторинного інфаркту міокарду (клінічний випадок). Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука у практику охорони здоров'я». Листопад 2020: 18.

8. Остапчук Ю.А. Особливість варіабельності серцевого ритму у хворих на гострий інфаркт міокарда ускладнений серцевою недостатністю з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України. Вересень 2021: 36-37.

9. Співак Ю.А., Люлька Н.О., Потяженко М.М. Особливості варіабельності та турбулентності серцевого ритму у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, що ускладнений серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом 2 типу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2021». Грудень 2021: 22 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

10. Остапчук Ю. А. Ефективність антагоністів альдостерону у хворих на інфаркт міокарда, ускладнений гострою лівошлуночковою недостатністю. Матеріали науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів «Актуальні питання клінічної медицини». Травень 2017: 79-80

11. Скрипник І.М., Дубровінська Т.В., Остапчук Ю.А. Ефективність антагоністів альдостерону у хворих на інфаркт міокарда, ускладнений гострою лівошлуночковою недостатністю. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю національної академії медичних наук України. Березень 2018: 99 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

12. Потяженко М.М., Люлька Н.О., Настрога Т.В., Остапчук Ю.А. Ремодельовання лівого шлуночка при гострому інфаркті міокарда з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Матеріали науково-практичної

конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої. Квітень 2019: 194 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

13. Потяженко М.М., Люлька Н.А., Остапчук Ю.А., Вакуленко К.Є., Дубровінська Т.В. Ремоделювання лівого шлуночка при гострому інфаркті міокарда з використанням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018». Листопад 2018: 26 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

Патенти:

14. Люлька Н.О., Дубровінська Т.В., Вакуленко К.Є., Скрипник І.М., Потяженко М.М; Остапчук Ю.А. Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда при гострій лівошлуночкової недостатності з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Патент України на корисну модель №и 201810682. 2018. Бюлетень № 7

Наукові повідомлення, призначені для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я:

15. Наукова (науково-технічна) продукція, призначена для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Київ – 2022, С.176-177. Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда при гострій лівошлуночкової недостатності з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / Люлька Н.О., Дубровінська Т.В., Вакуленко К.Є., Скрипник І.М., Потяженко М.М; Остапчук Ю.А.

Наукові праці, що додатково відображають результати дисертації:

16. Потяженко М., Скрипник І., Вакуленко К., Дубровінська Т., Люлька Н., Остапчук Ю. Ефективність антагоністів альдостерону у хворих на інфаркт міокарда, ускладнений гострою лівошлуночковою недостатністю із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Гіпертонія. 2021; (2,58): 52–56. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.58.2018.131066>

17. Дубровінська Т.В., Остапчук Ю.А., Вакуленко К.Є., Кравчук Б.Б., Люлька Н.О., Люлька Є.М. Особливості діагностичного та медикаментозно-інвазивного

менеджменту часто рецидивуючої поліморфної, політопної шлуночкової тахікардії. Проблеми екології і медицини. 2021; 25(1-2): 72–78.

18. М.М. Потяженко, К.Є. Вакуленко, Н.О. Люлька, Т.В. Дубровінська, Ю.А. Остапчук. Сучасні методи лікування STEMI у хворій старечого віку. Український медичний часопис. 2017; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2017/06/4556.pdf>

SUMMARY

Spivak Yu.A. Optimization of diagnosis and treatment of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes. – Qualification research work on a manuscript basis.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – Medicine. Poltava State Medical University, Poltava, 2023.

The dissertation focuses on the problem of increasing the effectiveness of treatment of heart failure (HF) with a left ventricular ejection fraction (LVEF) > 40% in patients with acute myocardial infarction (AMI) and concomitant type 2 diabetes mellitus (T2DM) by improving the diagnosis of structural and functional disorders of the myocardium, optimization of therapeutic measures using medicinal agents: mineralocorticosteroid receptor antagonist (MCRA) – eplerenone and sodium-dependent glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitor – empagliflozin.

Despite the rapid development of modern technologies with the expansion of diagnostic and therapeutic capabilities, there is still insufficient data on the features of remodeling of the infarcted myocardium with subsequent progression of heart failure, especially in patients with concomitant T2DM, the formation of cardio-endocrine approaches with optimal individual programs and the differentiation of therapeutic measures depending on comorbid pathology. The analysis of literary sources demonstrates the insufficiency of information, or its fragmentary and superficial nature about the features of the clinical and cardiological course, structural and functional recovery and cardiorehabilitation potential of patients in the acute and recovery periods of myocardial infarction against the background of concomitant T2DM and without it. The results of the study can be used in the doctor's practice in order to deepen the understanding of the problem, optimize the timely verification of this pathology, and apply optimal treatment tactics. This will allow us to achieve maximum efficiency during the clinical course, stabilization and subsequent recovery of patients. Having analyzed the existing approaches to the use of various treatment methods in clinical practice for the course of HF against the background of AMI and T2DM, one can assert that HF remains an unsolved problem, as there are no unified recommendations for diagnosis and treatment period relative to the onset

of the disease, and the available results only contain data on the effectiveness of treatment of the symptomatic course of the disease. In addition, the dynamics of recovery of the heart muscle has not yet been determined, the regulatory link of the body in patients with AMI and concomitant T2DM under the influence of medicinal treatment by prescribing cardiac agents MCRA and/or SGLT2 has not been identified, the effectiveness of their separate use has not been compared, the efficacy of their combination against the background of baseline therapy has not been clarified, which determined the direction of this research.

The aim of the research was to increase the efficiency of diagnosis and treatment of heart failure against the background of acute myocardial infarction in combination with and without type 2 diabetes mellitus based on the study of the pathogenetic mechanisms of the course of syntropy.

To achieve this aim, the following **research tasks** were set:

1. To determine the peculiarities of changes in laboratory and instrumental indicators of HF in patients with AMI and concomitant T2DM.

2. To evaluate the relationships between structural and functional indicators in patients with HF against the background of AMI and T2DM. To determine the predictors of the development of cardiovascular complications of HF in patients with concomitant T2DM against the background of AMI.

3. To study the immunological activity of the marker of biomechanical stress (BNP) and to evaluate its relationship between the index of carbohydrate metabolism and the work of the regulatory link of the body in patients with HF against the background of AMI with concomitant T2DM.

4. To determine the effect of combined pharmacological therapy (eplerenone and empagliflozin) on the course of the post-infarction period of coronary heart disease and to investigate the drug effect on the immunological indicator – BNP and the level of the indicator of carbohydrate metabolism – HbA1c in patients with heart failure against the background of T2DM and without it.

5. To investigate the effect of taking medium therapeutic doses of eplerenone and empagliflozin on the work of the regulatory link of the body and the parameters of

remodeling of the myocardial cavities in patients with HF against the background of T2DM in the post-infarction period.

120 patients were enrolled in the study, including 66 men and 54 women. The average age of patients at the time of inclusion in the study was 63.2 ± 9.7 years. Previously, all patients were conditionally divided into 2 main clinical observation groups and 1 control group. Clinical group I included 30 patients with AMI against the background of HF with LVEF $>40\%$. Group II included 60 patients who suffered from AMI against the background of HF with LVEF $>40\%$ with concomitant T2DM. Group III (control) included 30 people with stable angina pectoris of the functional class (FC) I, who were comparable in age and gender to the patients of the first two groups. The criterion for division into groups was the precisely diagnosed AMI, and the presence or absence of T2DM. The control group was formed in order to compare the severity of prediction indicators in the studied groups.

The observation was carried out in the period from September 2019 to December 2021.

Subsequently, the patients of the studied groups were divided into 6 subgroups by the method of an open randomized controlled clinical trial. It compared the clinical effects of eplerenone, empagliflozin, and their combination versus standard care from the time of AMI development and over the period of 6 months. Compliance with the rules for taking the medicinal agent was controlled by the author according to the relevant instructions. Random allocation of patients into groups depending on the presence and absence of type 2 diabetes was carried out by the “envelope” method. Each randomized patient was assigned a unique number. Randomized patients received their assigned treatment throughout the study period.

At the time of the study, the patients did not have concomitant diseases (except for the pathologies included in the study), but if necessary, they were consulted by other medical specialists.

The inclusion criteria for the study were: patients with HF against the background of acute Q-wave antero-septal-apical-lateral LV myocardial infarction in combination with T2DM in a state of compensation and without T2DM; age over 50 years; signed informed consent to participate in the study. Only patients whose BNP level exceeded the value of 300 pg/ml and LVEF $>40\%$ were included in the study.

Diagnoses were made taking into account the current International Classification of Diseases, the 10th revision. Examination and treatment of patients were carried out in accordance with the Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care for patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation (Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine No. 455 as of 07.02.2014; No. 1936 as of 14.09.2021), the Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care “Type 2 diabetes mellitus” (Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine No. 1118 as of 21.12.2012). The diagnosis of HF was made in accordance with the Recommendations of the European Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2017, 2021), Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine on the diagnosis and treatment of heart failure (2017). The classification of acute HF was carried out according to Killip T. & Kimball J. (1967). FC of chronic HF was determined according to the classification of the New York Heart Association – NYHA.

All subjects underwent a general clinical, instrumental and laboratory examination in order to verify the diagnosis and determine complications and concomitant pathology.

During the study, at the stage of randomization, patients with HF against the background of AMI were divided into two groups, whereas the patients with HF against the background of AMI and concomitant T2DM were divided into 4 clinical groups:

- IA – HF patients with LVEF >40% against the background of AMI who received a standard treatment regimen (n=15);
- IB – HF patients with LVEF >40% against the background of AMI, who received a standard treatment regimen with the addition of eplerenone (n=15);
- IIA – HF patients with LVEF >40% against the background of AMI and type 2 diabetes who received a standard treatment regimen (n=15);
- IIB – HF patients with LVEF >40% against the background of AMI and diabetes 2, who received a standard treatment regimen with the addition of eplerenone (n=15);
- IIC – HF patients with LVEF >40% against the background of AMI and type 2 diabetes, standard treatment regimen with the addition of empagliflozin (n=15);

- IID – HF patients with LVEF >40% against the background of AMI and type 2 diabetes, standard treatment regimen in combination with eplerenone and empagliflozin (n=15).

The study design is a clinical, mixed, prospective, controlled cohort study. The observation period is six months. Testing was carried out on days 1-10 of AMI and 3 months, 6 months after AMI.

In order to solve the research tasks, to clarify the dynamics of changes in the laboratory and instrumental, structural and hemodynamic indicators and disorders of the leading link of the body in patients with HF against the background of AMI concomitant with T2DM and without it, an analysis of the features of the combined course of HF in patients with AMI was carried out in the corresponding study groups. An analysis of the results of laboratory indicators of patients with AMI complicated by HF against the background of T2DM and without it was performed. The HbA1c indicator of carbohydrate metabolism was studied. In AMI patients with HF and T2DM, where its level was $7.5 \pm 0.4\%$, a significant difference was found with an increase in its value by 38.9% ($p < 0.001$) compared to AMI patients without T2DM, where the level of the corresponding indicator was $5.4 \pm 0.3\%$. An increase in HbA1c was found in patients suffering from T2DM by 47% ($p < 0.001$) compared to the control group, the last indicator was $5.1 \pm 0.2\%$. The results indicate a possible general negative impact of carbohydrate metabolism disorders on the functional state of the human body.

Patients with T2DM had the highest levels of the BNP indicator, which was 423.7 ± 41.1 pg/ml, and in the group without T2DM – 325.3 ± 25.6 pg/ml. When comparing the values of BNP, it was found to be significantly increased by 9.3 times ($p < 0.001$) in the group of patients with heart failure against the background of AMI with T2DM compared to the control group; in the latter, the BNP level was 45.4 ± 6.8 pg/ml. In another group of patients with AMI, but without T2DM, the level of BNP was 7.2 times higher ($p < 0.001$) compared to the control group. A tendency to a more pronounced increase in the level of BNP was revealed in the group of patients with T2DM, where it was higher by 30.2% ($p < 0.05$) compared to patients with heart failure against the background of AMI without T2DM, which indicates myocardial ischemia and confirms the negative influence of

carbohydrate disorders. The obtained data is due to the involvement of T2DM in myocardial damage, which leads to microvascular endothelial damage, and subsequently to interstitial fibrosis, which precedes an increase in BNP levels, the development of AMI and clinical manifestations of HF.

The conducted correlation analysis revealed a statistically significant direct relationship between the concentration of the biomechanical stress marker BNP and the level of the carbohydrate metabolism indicator HbA1c ($r=0.71$; $p<0.05$) in the studied group of patients with AMI and HF against the background of T2DM, which indicates the common pathophysiological link between HF and T2DM, the synergistic effect of the management of both conditions.

The study of the regulatory link of the body by the method of daily Holter monitoring of the electrocardiogram in patients with HF against the background of AMI both in the presence and absence of T2DM made it possible to state the following: in patients with heart failure against the background of AMI and T2DM, the value of the total power (TP) indicator during the day was 22025 ± 155 ms² and was lower by 21.9% ($p<0.05$) in comparison with patients with HF against the background of AMI without diabetes; in the latter, the value of TP (day) was 2592 ± 232 ms². In patients suffering from diabetes, a significant decrease in the TR value during the day was observed (by 41.5%, $p<0.001$) compared to the control group, in which the TP value (day) was 3466 ± 352 ms². It was noted that in the group of patients who did not have concomitant type 2 diabetes, the value of the TP indicator decreased by 25.2% ($p<0.05$) compared to the control group. With a more reliable analysis of heart rate variability (HRV), the total tension of HRV was proportionally lower due to the peripheral contour of both the sympathetic and parasympathetic links of the autonomic nervous system.

When studying the relative level of activity of the parasympathetic regulatory link (HF) and the relative level of activity of the vasomotor center (LF) during the active period of the day, as components of HRV, it should be noted that the LF and HF indicators decreased in patients with HF against the background of AMI both in the presence and absence of T2DM. In the group of AMI with T2DM, LF and HF values were 472 ± 22 ms² and 146 ± 16 m², respectively, and in patients with AMI without T2DM, 541 ± 24 m² and

205±18 m², respectively. It was noted that in the group of patients with type 2 diabetes, there was a decrease in LF by 12.8% (p<0.05) and HF by 28.8% (p<0.02) compared to patients without diabetes. In the cohort of patients with HF against the background of AMI and T2DM, the LF and HF indicators were the lowest and differed from the control group by 23.3% (p<0.001) and 52.9% (p<0.001), respectively. In the latter, the LF and HF indicators were 615±25 ms² and 310±20 ms², respectively. Similar data with a slightly lower tendency to decrease was obtained when analyzing LF and HF indicators in patients with AMI without T2DM. In this group, LF indicators decreased by 12.0% (p<0.05) and HF by 33.9% (p <0.001) compared to the control group.

A similar tendency was observed in relation to the HRV level in the passive period of the day, and a tendency to a more significant decrease in the TP index of the passive period of the day was revealed in both studied groups in comparison with the active period of the day. The study found that the value of the TP indicator (night) in patients with HF against the background of AMI and T2DM was 1617±121 ms² and its decrease by 36.6% (p<0.01) was revealed in comparison with the group of patients with HF against the background AMI without T2DM; in the latter, the relevant indicator was 2550±212 ms². In patients with concomitant T2DM, a significant decrease in TP was found (by 52.7%, p<0.001) compared to the control group, in which TP was recorded within the range of 3418±331 ms².

Indicators of high-frequency and low-frequency components of HRV showed decreasing parameters of LF and HF in groups of patients with HF against the background of AMI both in the presence and absence of T2DM. Indicators of LF and HF (night period of the day) in the group of AMI with signs of DM were 422±20 ms² and 106±16 ms², respectively, and in patients with AMI without T2DM – 528±22 ms² and 201±17 ms², respectively. A decrease in the LF index by 20.1% (p<0.01) and HF by 47.3% (p<0.001) was observed in the group of patients with concomitant T2DM compared to patients without diabetes.

A tendency for a significant increase in the SI index during the day was revealed in both studied groups. In patients with HF against the background of AMI and T2DM, the indicator was higher compared to patients with HF against the background of AMI without T2DM, but no statistically significant difference was established between them. In AMI

patients with HF and signs of T2DM, the SI index was 135.1 ± 14.3 , which is 2.2 times ($p < 0.001$) higher compared to the control group in which the index was 61.3 ± 8.6 . In the group of AMI patients who did not suffer from T2DM, the indicator was 105.8 ± 12.1 , which is 1.7 times ($p < 0.01$) higher compared to the control group.

In the night period of the day, an increase in the index of SI was found in the group of patients with AMI with HF and concomitant T2DM, which amounted to 148.3 ± 18.0 and was 1.5 times ($p < 0.05$) higher than the indicators of the group of patients with AMI without diabetes. In the latter, the corresponding indicator was 100.5 ± 11.3 . A 2.9-fold ($p < 0.001$) increase in SI value was found in the group of patients with type 2 diabetes compared to the control group, in which the indicator was 51.2 ± 7.9 . In the group of patients with HF against the background of AMI without diabetes, the indicator was 2.0 times higher ($p < 0.05$) compared to the control group. Changes in this HRV indicator indicate that the emotional factor plays one of the key roles in the occurrence and progression of acute coronary syndrome and its complications (HF), especially in patients with diabetic forms of various degrees of angiopathy. It should be noted that in persons with heart failure against the background of AMI and T2DM, these indicators were higher in the passive period of the day, which is a message from electrophysiologists to clinicians, that there is a risk of life-threatening arrhythmias.

As a result of the examination, it was found that the heart rate in the group of patients with AMI and T2DM was 85.3 ± 4.3 beats per minute, which was 17.8% ($p < 0.05$) higher than the rate of the group of patients without diabetes, in whom the corresponding figure was 72.4 ± 3.8 beats per minute. The highest heart rate was found in the group of patients suffering from T2DM, which exceeded the control group by 21.5% ($p < 0.01$).

The next stage of the study was to establish the prognostic value of the occurrence of life-threatening arrhythmias with HF in AMI depending on the presence or absence of T2DM. For this purpose, the peculiarities of the phenomena of heart rhythm turbulence in the studied groups of people were determined. In the process of studying the turbulence of the heart rhythm, the onset of turbulence and the slope of turbulence were determined.

The turbulence slope index (T_s) in patients with AMI with T2DM was 1.8 ± 0.16 ms/beat, which was 1.3 times ($p < 0.05$) lower compared to patients with HF against the

background of AMI without diabetes, in whom the Ts indicator was 2.4 ± 0.24 ms/beat. In patients with T2DM, a decrease in the Ts indicator was found (by 2.6 times, $p < 0.02$) compared to the control group, where the Ts value was 4.6 ± 0.81 ms/beat. In the group of patients who did not have T2DM, the indicator decreased by 1.9 times ($p < 0.01$) compared to the control group. Correlation analysis of the relationship between heart rate and one of the numerical parameters of heart rate turbulence (Ts) revealed a statistically significant inverse relationship ($r = -0.75$; $p < 0.02$) in the group of patients with AMI complicated by heart failure against the background of T2DM.

When comparing the studied groups with each other, a decrease in the rate of heart rate deceleration (DC) was found (by 2.7 times, $p < 0.05$) in patients with signs of diabetes.

During the study of the structural and functional system of the heart by echocardiography, lower values of LVEF were found in patients with T2DM - $44.1 \pm 1.6\%$. When comparing the groups of patients with heart failure against the background of AMI with the group without T2DM, a significant decrease in LVEF was found (by 10.2%, $p < 0.05$) in comorbidity with diabetes.

As the left ventricular myocardial mass index increased in patients with heart failure against the background of AMI, regardless of the presence or absence of T2DM, the level of myocardial stress increased, concentric remodeling and concentric hypertrophy of the LV developed, which was accompanied by structural and functional remodeling of the heart cavities due to metabolic and ischemic damage to cardiomyocytes with an increased risk the formation of fibrosis and the development of sudden cardiac death.

Changes in clinical and laboratory-instrumental indicators were studied to characterize the course of HF and confirm the feasibility and effectiveness of using aldosterone antagonist (eplerenone) and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (empagliflozin) or their combination.

Analysis of the dynamics of BNP concentration after treatment revealed its significant decrease in the post-infarction period in people who received a standard treatment regimen supplemented with a combination of eplerenone and/or empagliflozin compared to a group of patients who received protocol treatment. The BNP indicator at the 2nd examination of patients in the IIC group was 363.74 ± 18.05 pg/ml, and in the IID group - 286.53 ± 17.95

pg/ml. To a greater extent, BNP decreases in individuals of the IID group, where a significant decrease in its level below 300 pg/ml was recorded starting from the 3rd month of treatment. The obtained data indicate a more pronounced effectiveness of combined therapy in patients with impaired carbohydrate metabolism.

When examining the concentration of HbA1c after treatment, it was found that it was significantly more pronounced in the post-infarction period in people taking the combination of empagliflozin and eplerenone. The HbA1c indicator at the 3rd examination of patients in the IIC group was $6.5 \pm 0.3\%$, and in the IID group - $5.7 \pm 0.2\%$. At the 6th month of treatment, a significant decrease in the level of HbA1c in the IID group is noteworthy - by 14.9% and 13.6% compared to the IIA and IIB groups, respectively ($p < 0.05$).

The level of the HbA1c indicator in the IID group at the 1st examination was $7.5 \pm 0.3\%$, and at the 2nd examination - $6.4 \pm 0.3\%$. When evaluating the effectiveness of the use of combined therapy within each of the groups, significant changes were found in individuals of the IID group, where the HbA1c indicator at the 3rd examination was by 24% ($p < 0.05$) lower than at the 1st examination and by 10.9% ($p < 0.05$) lower than at the 2nd examination. In addition, its level was significantly lower by 14.7% ($p < 0.05$) at the 2nd examination compared to the 1st.

The prescription of combined pharmacological correction with the use of eplerenone and empagliflozin to patients with HF against the background of AMI and T2DM for 6 months of treatment improves the restoration of the regulatory link of the body, causing a more pronounced increase in the overall tension of heart rhythm variability (day – by 1.7 times, $p < 0.001$; night – by 2.2 times, $p < 0.001$), mainly due to an increase in both sympathetic tone (day – by 1.3 times, $p < 0.001$; night – by 1.4 times, $p < 0.001$) and parasympathetic regulation of the autonomic nervous system (day – by 2.1 times, $p < 0.001$; night – by 2.4 times, $p < 0.001$) against the background of a decrease in the stress index (day – by 2.1%, $p < 0.001$; night – by 2, 7 times, $p < 0.001$) and an increase in the deceleration of the heart rate (4.8 times, $p < 0.001$). The combination of medicinal agents (eplerenone and empagliflozin) against the background of T2DM in the studied category of patients contributes to the improvement of the structural parameters of the heart according to

echocardiogram data: an increase in ventricular fibrillation (by 32.7%, $p < 0.001$) and a more pronounced reduction of LVEF (by 12.5%, $p < 0.001$).

Thus, the expediency of the early prescription of combined pharmacological therapy (eplerenone and empagliflozin) to increase the efficiency of functional recovery of the heart and further reduce the clinical consequences of a sustained heart attack has been convincingly proven.

The scientific novelty of the obtained results. The understanding of the peculiarities of the clinical manifestations of structural and geodynamic parameters in HF patients with LVEF $>40\%$ against the background of AMI in combination with T2DM and without it has been deepened.

For the first time, the dynamics of recovery of the structural and hemodynamic indicators of the heart and the regulatory link of the body in HF patients with LVEF $>40\%$ against the background of AMI and T2DM using methods of medicinal exposure were demonstrated. The expediency of their use in AMI and within 6 months of the post-infarction period in the regimen of protocol treatment of patients in order to increase the efficiency of their functional recovery after an acute cardiac accident has been proven.

For the first time, a comparison of the effect of pharmacological correction methods using a combined regimen of eplerenone and empagliflozin on the dynamics of recovery of the structural and hemodynamic indicators of the heart and the regulatory link of the body in patients with HF against the background of AMI and T2DM was carried out. It was found that due to the combined effect, structural and functional post-infarction remodeling is improved compared to the separate use of eplerenone or empagliflozin.

For the first time, the dynamics of restoration of structural and hemodynamic indicators of the heart and the regulatory link of the body under the influence of a combination of pharmacological correction methods with a combined regimen of cardioendocrinological drugs (MCRA and SGLT2) were analyzed. A significant advantage of the combination of drug correction methods over the isolated use of baseline therapy in the acute and post-infarction periods (the first and sixth months, respectively) to reduce the progression of HF was revealed.

The understanding of the peculiarities of strong and weak correlations of laboratory, structural and functional parameters of the heart in the acute and post-infarction periods (first and sixth months, respectively) in patients with concomitant endocrine pathology (T2DM) was deepened.

The obtained data made it possible to optimize the tactics of treatment of HF patients with LVEF >40% in the acute and post-infarction periods against the background of concomitant T2DM by using pharmacological correction methods for 6 months, namely by prescribing a combination of MCRA and SGLT2 in the comprehensive treatment of the pathology.

The practical significance of the obtained results. The results of the dissertation were implemented in the scientific and educational process of the departments of internal medicine and emergency medicine, family medicine, and propaedeutics to internal medicine of Poltava State Medical University.

The results of the dissertation were also implemented in the practical work of the MI “Poltava Regional Clinical Medical Cardiovascular Center of the Poltava Regional Council” (Poltava), MNI “Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council” (Ivano-Frankivsk), LLC “Center of Preventive Medicine” (Zhytomyr), MNI “Kovel District Territorial Medical Association of the Kovel City Council of Volyn region” (Kovel), which is confirmed by acts of implementation.

Key words: cardiovascular system, coronary heart disease, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, type 2 diabetes, heart failure, arterial hypertension, atherosclerosis, comorbidity, natriuretic peptide, regulatory link of the body, cardiac biomarkers, treatment methods, optimization of prognosis, microcirculation.

ЗМІСТ

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ СТАНОВЛЕННЯ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНІСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	44
1.1. Коморбідність серцево-судинної патології та цукрового діабету 2 типу – сучасний стан проблеми	44
1.2. Міокардіальне ремоделювання, як предиктор серцевої недостатності, способи впливу та корекції.....	54
1.3. Предиктори раптової серцевої смерті у хворих на гострий інфаркт міокарда, що ускладнений серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом	61
1.4. Сучасний погляд щодо лікувальної тактики у хворих на серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу.....	65
РОЗДІЛ 2	71
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	71
2.1. Клінічна характеристика досліджуваних хворих. Дизайн дослідження	71
2.2. Методи дослідження	82
РОЗДІЛ 3	95
ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО.....	95
3.1. Результати лабораторних методів обстеження (BNP, HbA1c та електролітів в сировотці крові) у хворих із СН на тлі гострого інфаркта міокарда та або без цукрового діабету 2 типу.	99
3.2. Дослідження роботи регуляторної ланки організму методом добового холтерівського моніторування електрокардіограми у хворих із серцевою недостатністю на фоні гострого інфаркта міокарда та або без цукрового діабету 2 типу	103
3.3. Дослідження структурно-функціональних показників серця методом ехокардіографії у пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі гострого інфаркта міокарда з та без цукрового діабету 2 типу	114
РОЗДІЛ 4	121
4.1. Порівняльна характеристика результатів лабораторних методів обстеження осіб з СН в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів з та без ЦД 2, залежно від призначеної схеми лікування.....	125
4.2. Дослідження роботи регуляторної ланки організму методом добового холтерівського моніторування електрокардіограми у осіб з СН в гострому та	

впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, залежно від наявності або відсутності ЦД 2 на тлі призначеної терапії.....	130
4.3. Дослідження структурно-функціональних показників серця методом ехокардіографії у осіб з СН в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, залежно від наявності або відсутності ЦД 2 на тлі призначеної терапії	159
РОЗДІЛ 5	167
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	167
ВИСНОВКИ	181
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	183
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	184
ДОДАТКИ	215

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІХС – ішемічна хвороба серця

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ЦД 2 – цукровий діабет 2 типу

АТ – артеріальний тиск

ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність

ХСН – хронічна серцева недостатність

СН – серцева недостатність зі помірно зниженою та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

СН із знижФВ ЛШ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

ГХ – гіпертонічна хвороба

ФК – функціональний клас

РСС – раптова серцева смерть

КАГ – коронароангіографія

BNP – мозковий натрійуретичний пептид

ББ – бета-адреноблокатори

ІАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

АМКР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів

ІНЗКТГ2 – інгібітори натрій залежного ко-транспортера глюкози 2-го типу

БТ – базова терапія

СТ – стандартна терапія

ІМТ – індекс маси тіла

ВЕМ – велоергометрія

ЕКГ – електрокардіографія

ХМ ЕКГ – холтерівське моніторування електрокардіограми

ССЗ – серцево-судинне захворювання

ССС – серцево-судинна система

ЧСС – частота серцевих скорочень
ШЕС – шлуночкова екстрасистолія
ЕХО-КГ – ехокардіографія
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка
КДР – кінцевий діастолічний розмір
КСР – кінцевий систолічний розмір
ЛП – ліве передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
ПШ – правий шлуночок
ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка
ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
МШП – міжшлуночкова перетинка
ВТСЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка
ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка
ЗХ – загальний холестерин
ТГ – тригліцериди
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ – аспартатамінотрансфераза
САТ – систолічний артеріальний тиск
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
НьА1с – глікозильований гемоглобін
ВНС - вегетативна нервова система
ВСР – варіабельність серцевого ритму
ТСР – турбулентність серцевого ритму
АС – acceleration capacity, коефіцієнт прискорення серцевого ритму
ДС – deceleration capacity, коефіцієнт уповільнення серцевого ритму
ТО – turbulence onset (початок турбулентності)
ТС – turbulence slope (нахил турбулентності)

IC – індекс централізації

SI – стрес індекс

Зони спектрального аналізу ВСР:

TP – Total Power – загальна напруга варіабельності серцевого ритму

HF – High Frequency - зона високих частот

LF – Low Frequency - зона низьких частот

ULF – Ultra Low Frequency - зона наднизьких частот

VLF – Very Low Frequency - зона дуже низьких частот

ВСТУП

Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ІХС посідає основне місце серед причин смертності у світі [1]. В Україні поширеність та захворюваність на ІХС щорічно зростає і складає серед дорослого населення – 34,9% і 26,8%, серед осіб працездатного віку – 26,7 і 23,1%, відповідно [2]. Основною причиною безпосередньої та віддаленої смертності від ІХС є ГІМ. Щорічно в Україні реєструють близько 50 тис. нових випадків ІМ [3].

У переважній більшості пацієнтів із ГІМ виникає патологічне ремоделювання ЛШ, що спричиняє виникнення СН та підвищує ризик РСС [4]. Післяінфарктне ремоделювання ЛШ є ключовим моментом формування і прогресування СН та включає прогресуюче збільшення маси міокарда, дилатацію та зміну геометричних характеристик порожнин серця [5].

Незважаючи на успіхи в лікуванні ГІМ він є провідною причиною СН, її виявлено в 29,4% таких хворих (GUSTO, GUSTO ІІ, GUSTO ІІІ та ASSENT ІІ) та підвищує ризик смерті, протягом року помирають 17% госпіталізованих і 7% амбулаторних пацієнтів [6]. На сьогодні, за результатами міжнародного реєстру GRACE, шестимісячна смертність хворих, які перенесли ГІМ, становить (4,9-5,4)% (у Європейських реєстрах показник річної смертності – у межах (4,0-7,3)%), трирічна смертність складає 14,3%, а за даними Українського реєстру STIMUL, шестимісячна смертність становить 10,1%, дворічна – 10,4% [7]. При цьому СН є важливою глобальною проблемою охорони здоров'я більшості країн світу, рівень смертності від якої залишається високим, що зумовлює необхідність більш глибокого розуміння механізмів захворювання, що призводить до виникнення та прогресування СН та розробки нових стратегій діагностики та лікування даного захворювання [8].

За даними досліджень, розповсюдженість СН у країнах Європи і США варіює від 0,4 до 2% і досягає 10% [9]. Близько 40% хворих із СН помирають або повторно госпіталізуються впродовж наступного одного року [10]. Щорічна смертність варіює від 7% для амбулаторних пацієнтів і до 17% – серед стаціонарних хворих [11].

СН зі збереженою та помірно зниженою ФВ ЛШ (збер/пФВЛШ) залишається складним клінічним станом, як з точки зору діагностики, та лікування даного захворювання. В клінічній практиці хворі з СН зі збер/пФВ ЛШ отримують ідентичне лікування, що і пацієнти зі СН із знижФВ ЛШ [11]. Для хворих зі СН зі знижФВ ЛШ доведено позитивний ефект при лікуванні ББ, ІАПФ чи АМКР, а для пацієнтів із СН зі збер/пФВ ЛШ доказів ефективності лікування цими препаратами немає.

Багато рекомендацій з діагностики та лікування СН приділяють особливу увагу коморбідним захворюванням при СН, зокрема ЦД2 — один із найчастіших коморбідних станів у пацієнтів із ГІМ, ЦД2 має вагомий вплив на перебіг та наслідки СН у хворих на ГІМ [12]. За даними міжнародних реєстрів, оприлюднених за період із 2003 до 2018 роки, частка хворих на ЦД 2 типу становила (20–24)% від усіх, госпіталізованих із приводу ГІМ [12]. ЦД являється одним з предикторів виникнення СН [13]. Особливо це стосується СН зі збер/пФВ ЛШ [14]. Внутрішньоклітинні розлади метаболізму та підвищений оксидативний стрес через гіперглікемію, інсулінорезистентність та хронічне запалення є патогенними механізмами, що впливають на систолічну дисфункцію ЛШ, на фоні ЦД 2 типу. Ці механізми призводять до структурних змін у серці, таких як гіпертрофія ЛШ та інтерстиціальний фіброз, що в свою чергу призводить до розвитку СН ускладнюючи її перебіг та прогноз [15].

Ризик смерті у поєднанні ГІМ з ЦД2 значно вищий, як у гострому періоді, та і впродовж декількох років після перенесеного ГІМ. [16]. У таких коморбідних пацієнтів більш виражені явища СН, тому прогнозування формування і прогресування СН має важливе клінічне значення. Подібна ситуація зберігається незважаючи на успіх сучасних протидіабетичних препаратів, що вказує на наявність додаткових факторів, які сприяють росту ризику СН у хворих на ІМ з супутнім ЦД [17]. З'являється все більше відомостей про те, що у цих пацієнтів СН розвивається незалежно від наявності інших факторів ризику, тому використання оптимальних стратегій лікування таких пацієнтів має критичне значення для покращення прогнозу в популяції хворих [18].

Передбачається, що кількість європейців з ЦД збільшиться з 52 мільйонів у 2011 році до 64 мільйонів до 2030 року. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) кількість смертей від ЦД буде невпинно зростати в період з 2005 по 2030 рік. Ці невтішні статистичні дані вказують на прогалини в наших знаннях про патогенез СН із коморбідним ЦД 2 типу, що призводить до незадовільних результатів ранньої діагностики та лікування даної поєднаної патології.

Одним з наслідків СН є раптова серцева смерть (РСС), яка щорічно у світі забирає приблизно 5 млн. людських життів (300 тис в Європі або 1 випадок на хвилину) [19]. У 80% випадків причина РСС це ІХС [20]. Існуючі сьогодні критерії відбору для первинної профілактики РСС є недостатньо ефективні, особливо це стосується хворих що мають коморбідну патологію [21]. До цього часу у переважній більшості випадків у реальній практиці в якості предиктора виникнення небезпечних для життя порушень серцевого ритму та РСС використовувався лише показник ФВ ЛШ, але у силу його низької чутливості, електрофізіологи та кардіологи були зосереджені на розробці нових методів стратифікації ризику [22]. Особливо інформативним параметром для передбачення РСС у багатьох дослідженнях виявилася знижена ВРС, що відображає втрату адекватного парасимпатичного захисту серця від фібриляції шлуночків [23]. Також встановлено, що комбінація коефіцієнта DC із показниками ТСР відображає важкий вегетативний дисбаланс і є потужним прогностичним фактором виникнення незворотньої фібриляції шлуночків та смертності після ГІМ [24].

Наявність таких несприятливих клінічних результатів може бути обумовлена відсутністю оптимальних терапевтичних підходів, недостатньо персоніфіковано направленим лікуванням, особливо пацієнтів високого ризику.

Вперше ідея лікування хворих із СН з використанням моніторингу рівня мозкового BNP для оцінки ефективності терапії запропонована Troughton R.W. et al. більше десяти років тому [25]. В подальшому було проведено цілий ряд аналогічних клінічних досліджень із застосуванням біомаркер-керованої терапії, результати яких виявилися суперечливими [26]. BNP вже має високий рівень доказовості при СН зі знизФВ ЛШ [27] і недостатньо досліджений при ГІМ в поєднанні з СН зі збер/пФВ

ЛШ та супутнім ЦД2 [28]. Вкрай важливим є подальше дослідження патофізіологічних механізмів розвитку та перебігу в цієї категорії хворих, з використанням його в гострому періоді так і в післяінфарктному, з метою прогнозування несприятливих подій та їх попередження завдяки використанню патогенетично обґрунтованих сучасних лікарських засобів, – саме це обумовило актуальність проведення даного дослідження.

Патогенетично обумовленою терапією при ГІМ є АМКР, які представлені неселективним агентом спіронолактоном і селективним еплереноном. Вони підвищують виживаність пацієнтів з ХСН зі знижФВ ЛШ та з ГІМ з систолічною дисфункцією ЛШ [29], що пов'язано із зниженням фіброзу міокарда [30]. Спіронолактон та еплеренон відрізняються за своєю молекулярною структурою, фармакодинамікою та плейотропними ефектами [31], проте, суттєві клінічні відмінності між двома агентами чітко не визначені [32], а їх використання при збереженій фракції викиду ЛШ потребує подальшого вивчення.

Результати дослідження EMPA-REG OUTCOME у 2015 році, в якому вивчалися ефективність і профіль серцево-судинної безпеки SGLT2 -емпагліфлозину у популяції хворих на ЦД2. Дослідження показало, що в пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, спостерігалось значне зменшення кількості смерті від серцево-судинних причин та госпіталізації з приводу СН на 35% порівняно з плацебо [33]. В дослідженні EMPRISE, яке було ініційоване у 2016 році, проміжний аналіз ~ 33 000 пацієнтів показав, що у звичайній клінічній практиці емпагліфлозин асоціювався з 49% зниженням відносного ризику госпіталізації з приводу СН у пацієнтів з ЦД2 [34].

Відсутність комплексних досліджень, присвячених деталізації патогенетичних особливостей, удосконаленню діагностики, встановленню чітких прогностичних критеріїв ураження серця і виникнення загрозливих для життя ускладнень, оптимізації лікування й запобігання інвалідизації та смертності, обґрунтовують актуальність і слугують підставою для визначення її мети і виконання даної дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових робіт Полтавського державного медичного університету, і є фрагментом науково-дослідної роботи на

тему: «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики» (№ державної реєстрації – 0119U102864). Здобувач є співвиконавцем науково-дослідної роботи. Здобувач проводила відбір хворих, які відповідали критеріям включення в дослідження, виконувала літературний пошук, інтерпретувала результати проведених досліджень (лабораторних, електрокардіографії, ехокардіографії, холтеровського моніторингу електрокардіограми), проводила динамічне спостереження за хворими з оцінкою кінцевих точок, статистичну обробку результатів дослідження, здійснювала написання наукових праць.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування серцевої недостатності на тлі гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та без нього на підставі вивчення патогенетичних механізмів перебігу синдропа.

Для досягнення поставленої мети були сформовані наступні **завдання дослідження:**

1. Визначити особливості змін лабораторно-інструментальних показників при СН у хворих з ГІМ за умов поєднання з ЦД 2.
2. Оцінити взаємозв'язки між структурними та функціональними показниками у пацієнтів з СН на тлі ГІМ та ЦД2. Визначити предиктори розвитку серцево-судинних ускладнень СН у хворих з супутнім ЦД 2 на тлі ГІМ.
3. Дослідити імунологічну активність маркера біомеханічного стресу (BNP) та оцінити його взаємозв'язок між показником вуглеводного обміну та роботою регуляторної ланки організму у хворих із СН на тлі ГІМ за умов поєднання з ЦД 2.
4. Визначити вплив комбінованої фармакологічної терапії (еплереноном та емпагліфлозином) на перебіг післяінфарктного періоду ІХС та дослідити медикаментозну дію на імунологічний показник – BNP та рівень показника вуглеводного обміну – HbA1c у хворих із СН на тлі ЦД 2 та без нього.

5. Дослідити вплив прийому середніх терапевтичних доз еплеренона та емплагліфлозину на роботу регуляторної ланки організму та показники ремоделювання міокарда у хворих із СН на тлі ЦД 2 типу в післяінфарктному періоді.

Об'єкт дослідження: серцева недостатність на тлі гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Предмет дослідження: BNP, ліпідний та вуглеводний спектр крові, структурно-функціональні показники ЕхоКС та ХМ ЕКГ (варіабельність, турбулентність, децелерація, акселерація серцевого ритму). Оцінка терапевтичної ефективності антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренона) та інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (емпагліфлозину) на перебіг СН у хворих на ГІМ в поєднанні з ЦД 2 типу та без нього.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, антропометричні, лабораторні, інструментальні, аналітико-статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів.

Поглиблено уявлення про особливості клінічних проявів структурно-гемодинамічних показників у хворих з СН із ФВ ЛШ >40% на фоні ГІМ в поєднанні з ЦД2 та без нього.

Уперше продемонстровано динаміку відновлення структурно-гемодинамічних показників серця та регуляторної ланки організму у хворих із СН на фоні ГІМ та ЦД2 за допомогою методів медикаментозного впливу. Доведено доцільність їх застосування при ГІМ й впродовж 6 місяців в післяінфарктного періоду в схемі протокольного лікування пацієнтів з метою підвищення ефективності їх функціонального відновлення після гострої кардіальної катастрофи.

Уперше здійснено порівняння впливу методів фармакологічної корекції комбінованою схемою застосування препаратів еплеренону та емплагліфлозину на динаміку відновлення структурно-гемодинамічних показників серця та регуляторної ланки організму у хворих із СН на тлі ГІМ та ЦД2. Встановлено, що завдяки поєднаному впливу покращується структурне та функціональне постінфарктне ремоделювання порівняно з відокремленим застосуванням еплеренону або емплагліфлозину.

Уперше проаналізовано динаміку відновлення структурно-гемодинамічних показників серця та регуляторної ланки організму під впливом комбінації методів фармакологічної корекції комбінованою схемою застосування кардіоендокринологічних препаратів (АМКР та іНЗКТГ2). Виявлено суттєву перевагу комбінації методів медикаментозної корекції над ізольованим застосуванням базової терапії в гострому та післяінфарктному періодах (перший та шостий місяці відповідно) для зменшення прогресування СН.

Поглиблено уявлення про особливості сильних та слабких кореляцій лабораторних, структурних та функціональних показників серця у гострому та післяінфарктному періодах (перший та шостий місяці відповідно) у хворих з супутньою ендокринною патологією (ЦД2).

Отримані дані дозволили оптимізувати тактику лікування пацієнтів з СН із ФВ ЛШ >40% у гострому та післяінфарктному періодах на фоні супутнього ЦД2 шляхом використання впродовж 6-ти місяців методів фармакологічної корекції, а саме призначенням комбінації АМКР та іНЗКТГ2 у комплексному лікуванні патології.

Практичне значення одержаних результатів. Досліджені показниками варіабельності, турбулентності, коефіцієнти прискорення та сповільнення серцевого ритму та структурно-функціональними показниками міокарда у хворих із СН на тлі ГІМ з супутнім ЦД2 та без нього в залежності від рівня біологічного маркера біомеханічного стресу (BNP) в сироватці крові.

Визначено прогностичну значимість біологічного маркера біомеханічного стресу BNP, варіабельності, турбулентності, коефіцієнтів прискорення та сповільнення серцевого ритму у хворих на ГІМ, що ускладнений СН з супутнім ЦД2 та без нього.

Запропоновано спосіб лікування гострого інфаркту міокарда при гострій лівощлуночкової недостатності з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (Патент України на корисну модель №133478 від 10.04.2019 р.).

Результати дисертації свого часу були впроваджені в науковий та навчальний процес кафедр внутрішньої медицини та медицини невідкладних станів, сімейної медицини, пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного

медичного університету.

Результати дисертаційної роботи впроваджено також в практичну роботу КП «Полтавського обласного клінічного медичного кардіоваскулярного центру Полтавської обласної ради» (м. Полтава), КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (м. Івано-Франківськ), ТОВ «Центр профілактичної медицини» (м. Житомир), КНП «Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області» (м. Ковель), що підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проведено аналіз наукової літератури за даною тематикою, визначено актуальність, обрано напрямок дослідження, окреслено проблему, яка потребує вирішення, обрунтовано мету та завдання, визначено об'єм та методи дослідження. Здобувач особисто проводила обстеження тематичних хворих, формувала групи пацієнтів. Автор самостійно здійснювала підбір і розподіл отриманих даних, проводила статистичний аналіз та обробку результатів дослідження, проаналізовано та узагальнено отримані результати, сформовано висновки та практичні рекомендації, проведено підготовку наукових даних до публікацій, написано й остаточно оформлено всі розділи дисертаційної роботи, впроваджено практичні рекомендації в лікувальну практику та навчальний процес закладів охорони здоров'я України та вищих навчальних закладів. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, участь автора є визначальною і полягає в проведенні літературного пошуку, клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, статистичній обробці й аналізі отриманих результатів, формулюванні висновків.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертації були представлені та обговорені на науково-практичній конференції лікарів – інтернів, магістрів та клінічних ординаторів «Актуальні питання клінічної медицини», (2017 рік, м. Полтава), на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука» (м. Полтава, 2018 рік), міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю національної академії медичних наук України (м. Київ, 2018 рік), науково-практичній конференції Асоціації

аритмологів України (м. Київ, 2019 рік), науково – практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої (м. Харків, 2019 рік), матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука у практику охорони здоров'я», (м. Полтава, 2020), XXII Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 2021), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2021» (м. Полтава, 2021), переривистих курсах та курсах тематичного удосконалення кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів, лікарів невідкладної медицини, лікарів-інтенсивістів Полтавської області в 2018-2021 роках.

Публікація результатів дослідження. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, з них: 2 статті в фахових наукових виданнях України (1 – індексована міжнародною наукометричною базою Web of Science); 2 статті у міжнародних наукових виданнях, індексованих міжнародною наукометричною базою Scopus; 9 публікацій у матеріалах науково-практичних заходів; 3 публікації у вітчизняних виданнях, що додатково відображають результати дослідження; отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель; зареєстровано медичне повідомлення, призначене для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 236 сторінках друкованого тексту (150 – основного тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, розділу опису матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 252 джерела, з яких 238 – латиницею, 14 – кирилицею. Робота ілюстрована 22 рисунками, містить 29 таблиць.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ СТАНОВЛЕННЯ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНІСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Коморбідність серцево-судинної патології та цукрового діабету 2 типу – сучасний стан проблеми

ІХС займає лідируюче місце серед захворювань ССС. ІХС являється основною причиною інвалідності та смертності в усьому світі [35]. За звітами ВООЗ, смертність від ІХС кожного року складає 9,4 млн. [36].

В Україні згідно з даними захворювання на ІХС становить 1859,99 на 100 тис. населення порівняно з країнами Європи (807,76 на 100 тис. населення) [37].

На перебіг та прогноз ІХС впливає наявна коморбідна патологія. ЦД2 являється фактором, що визначає несприятливий перебіг ІХС. Несумнівно, ЦД2 являється однією з глобальних проблем сьогодення [38]. В світі численність хворих на ЦД2 складає близько 425 млн., а за даними Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation) до 2050 р. кількість збільшиться вдвічі [39]. Для ЦД2 характерний стрімкий ріст розповсюженості та висока смертністю (кожні 7 секунд у світі реєструється 2 нових випадки ЦД2 і кожні 7 секунд помирає одна людина від його ускладнень), що дозволило ООН охарактеризувати ситуацію, що склалася на початку ХХІ ст., як пандемію ЦД2 [40]. По медико-соціальной значимості ЦД2 займає 3 місце після ССЗ та злоякісних новоутворень. При цьому більше 80% випадків смерті від діабету відбувається у країнах з низьким і середнім рівнем доходу

Глобальна поширеність діабету серед дорослих зросла з 4,7% у 1980 до 8,5% у 2014 році. 90-95% дорослих із діабетом мають діабет 2 типу. Гіперглікемія, резистентність до інсуліну та надлишок жирних кислот посилюють окислювальний

стрес, порушують передачу сигналів протеїнази С і збільшують кінцеві продукти глікації, що призводить до запалення судин, звуження судин, тромбозу та атерогенезу [41]. Захворюваність на діабет та ожиріння неухильно зростає і зачіпає понад 371 мільйон людей у всьому світі, і очікується, що до 2030 року ця цифра збільшиться до півмільярда [42]. Тільки за офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ України станом на 1 січня 2016 року, загальна кількість хворих на цукровий діабет в Україні становила 1 млн. 223 тис.

Діабет є основним фактором ризику серцевої недостатності, і за даними Фремінгемського дослідження серця частота серцевої недостатності вдвічі вища у чоловіків з діабетом, тоді як у жінок з діабетом ця частота в п'ять разів вища [42]. Клінічні дослідження показали, що серцева недостатність серед хворих на діабет може сягати 19-26% і, що діабет впливає на серце різними способами, включаючи ІХС, прискорений атеросклероз та діабетичну кардіоміопатію [43].

За показниками в дослідженні OAZIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes) виявлено, що госпітальна летальність хворих на ЦД2 від кардіоваскулярних ускладнень становила 2,9 % порівняно з хворими без ЦД2 –2,0% відповідно [44]. Приблизно третина смертності у хворих на діабет зумовлена серцево-судинними захворюваннями [42].

Серцево-судинні захворювання все ще є основною причиною смерті пацієнтів з діабетом і що ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 більш ніж удвічі перевищує показники без ЦД [45]. Широкомасштабні загальногеномні асоційовані дослідження (GWAS) і клінічні когортні дослідження досліджували вплив факторів, таких як генетичні детермінанти, гіпоглікемія та резистентність до інсуліну, на серцево-судинні захворювання та можуть пояснити незрозумілий ризик серцево-судинних захворювань при ЦД 2 типу [46].

Епідемія діабету в основному пов'язана з ЦД2, оскільки понад 90% хворих на діабет страждають на ЦД2, а 50% хворих на діабет помирають від серцево-судинних захворювань – найчастіше від ішемічної хвороби серця. Інсульт, діабетична кардіоміопатія та периферичні захворювання периферичних судин, атеросклероз є іншими основними причинами серцевої недостатності у цих пацієнтів [42]. За даними

реєстру SHOCKTrial (Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock), госпітальна смертність у хворих на ГІМ з ЦД2 була вищою і становила 67% порівняно з хворими на ГІМ без ЦД2 58% відповідно [47].

За показниками REACH-реєстру (реєстр клінічних ознак атеросклерозу) встановлено, що летальність хворих на ГІМ без ЦД2 становить лише 8,6% порівняно 16,1% хворих на ГІМ та ЦД 2-го типу відповідно [48].

Як відомо, у здорових людей енергія, необхідна клітинам міокарда, виникає завдяки метаболізму вільних жирних кислот та глюкози. Ішемія міокарда потребує більше енергії, яка отримується з глюкози. Однак у хворих на ЦД такий механізм не діє. Це пов'язано з виснаженням глюкозних транспортерів ГЛЮТ-1 (еритроцитарний тип білка-транспортера глюкози) і ГЛЮТ-4 (білок-транспортер глюкози), що призводить до окислення вільних жирних кислот та виникнення дисліпідемії, а саме: збільшення рівня ТГ, ЛПНЩ та зниження рівня ЛПВЩ у хворих на ЦД2. Одним із факторів розвитку ГІМ у хворих на ЦД2 є розвиток раннього атеросклеротичного ураження, дестабілізація якого спричиняє оклюзію коронарних артерій [49]. Роль ЛПНЩ як біомаркера атеросклерозу досліджувалася в різних дослідженнях [50]. ЛПНЩ виявляються в підвищених кількостях у крові в результаті присутності активних форм кисню та утворення органічних вільних радикалів [51]. Viigimaa та співавтори [51] продемонстрували, що ЛПНЩ можна використовувати як незалежний біомаркер атеросклерозу, оскільки він позитивно корелює з постінфарктним кардіосклерозом. У дослідженні Alghazeer та ін. [52] підкреслили потенційну роль MDA у прогресуванні атеросклеротичних уражень, дійшли висновку, що рівні MDA вказують на підвищене виробництво вільних радикалів кисню. MDA корелює з індексом атерогенності [50], наявність оксидативного стресу є фактором ризику, пов'язаного з атеросклерозом, що підкреслює потребу в антиоксидантній противазі у пацієнтів з дисліпідемією [53]. Атеросклероз є багатofакторним процесом, у якому генетичні, екологічні та класичні серцево-судинні фактори ризику лежать в основі складних патофізіологічних процесів, які визначають ендотеліальну дисфункцію та подальше утворення бляшок у судинній стінці [54]. Атеросклероз є хронічним запальним захворюванням глобального

економічного та медичного значення, поширеність якого зростає в контексті постійного розвитку суспільства. Атеросклероз є основою серцево-судинного континууму, який включає різноманітні серцево-судинні захворювання (ССЗ), такі як інфаркт міокарда (ІМ), аневризма аорти, захворювання периферичних судин або інсульт. [55].

У рандомізованому дослідженні CREATE-ECLA (Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction), проведеному в Латинській Америці за участі 20201 пацієнта, вивчалася ефективність глюкозо-інсуліно-калієвої інфузійної терапії в пацієнтів після ГІМ [56]. Індукована стресом гіперглікемія під час госпіталізації була пов'язана з погіршенням прогнозу після ГІМ. Крім глюкози, інші пов'язані з глюкозою індекси, такі як HbA1c, співвідношення глюкоза-HbA1c і співвідношення стрес-гіперглікемія (SHR), є потенційними предикторами клінічних результатів після ГІМ. Однак оптимальні граничні значення рівня глюкози в крові, HbA1c, GHR і SHR для прогнозування несприятливих результатів після ГІМ невідомі. Було визначено, що оптимальні порогові значення рівня глюкози в крові, HbA1c, GHR і SHR для прогнозування смертності від усіх причин протягом 1 року при інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) і без підйому сегмента ST з діабетом і без нього. За результатами цього дослідження, рівень смертності зменшився. Крім того, було доведено, що 30-денна летальність у хворих з STEMI значно відрізнялася залежно від змісту глюкози в крові і становила 6,6% у тих, рівень глікемії яких перебував у межах нижнього тертіля, і 14% у тих, котрі мали глікемію в межах верхнього тертіля.

Рівень гіперглікемії супроводжується формуванням відносної інсулінорезистентності, яка асоційована з активацією ліполізу і підвищеною продукцією вільних жирних кислот [57]. Інсулін також має важливий непрямий вплив на тканини-мішені. Через інтегровану, залежну від контексту природу цих непрямих ефектів їх важко змодельювати в культивованих клітинах і, отже, менш добре зрозумілі, ніж прямі, клітинно-автономні ефекти інсуліну. У фізіологічних умовах інсулін стимулює використання метаболічних субстратів у багатьох тканинах, включаючи серце, скелетні м'язи, печінку та жирову тканину. У кардіоміоцитах

інсулін сприяє поглинанню глюкози та жирних кислот, але пригнічує використання жирних кислот як джерела енергії. В результаті резистентності до інсуліну підшлункова залоза намагається компенсувати це шляхом виділення все більшої кількості інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії [58].

Зниження біологічної дії інсуліну призводить до порушення споживання глюкози міокардом і нестачі субстратів для гліколізу, що в умовах ішемії сприяє пошкодження кардіоміоцитів і знижує компенсаторну здатність «здорового» міокарда при ГІМ. Крім того, відносний дефіцит інсуліну зменшує утилізацію глюкози в міокарді і призводить до зрушення метаболізму в бік переважної утилізації жирних кислот, яка потребує великих витрат кисню для синтезу тієї самої кількості аденозинтрифосфату порівняно з гліколізом, тобто є кисневозатратною. Цей змінений тип утилізації екзогенного енергетичного субстрату може потребувати зростання потреби міокарда в кисні [59]. Інсулінорезистентність визначається як експериментальний або клінічний стан, при якому інсулін має біологічний ефект, нижчий, ніж очікувалося. Це явище зумовлене помітними дефектами, стимульованого інсуліном, поглинання глюкози, зокрема синтезу глікогену та, меншою мірою, окислення глюкози. Наслідки резистентності до інсуліну в різних тканинах залежать від фізіологічної та метаболічної функції тканин. Через високий метаболічний попит резистентність до інсуліну має значний вплив на скелетні м'язи, адипоцити та тканину печінки, які є основними мішенями внутрішньоклітинного транспорту глюкози, а також метаболізму глюкози та ліпідів. На скелетні м'язи та адипоцити припадає приблизно 60–70% і 10% стимульованого інсуліном поглинання глюкози відповідно через рецептори GLUT 4. Інсулінорезистентність викликає порушення синтезу глікогену та катаболізму білків у скелетних м'язах і пригнічує активність ліпопротеїнази в адипоцитах, що призводить до збільшення вивільнення вільних жирних кислот і запальних цитокінів, таких як IL-6, TNF α та лептин. Крім того, на печінку припадає 30% стимульованого інсуліном утилізації глюкози, а резистентність до інсуліну призводить до порушення вироблення глюкози та метаболізму жирних кислот, що призводить до підвищення вмісту тригліцеридів і секреції ЛПДНЩ з печінки [60]. Інсулінорезистентність викликає дисфункцію

ендотеліальних клітин, зменшуючи вироблення оксиду азоту з ендотеліальних клітин і збільшуючи вивільнення прокоагулянтних факторів, що призводить до агрегації тромбоцитів. У інсулінорезистентному стані шлях РІЗК уражений, тоді як шлях кінази MAP залишається незмінним, що викликає мітогенний ефект інсуліну в ендотеліальних клітинах, що призводить до атеросклерозу [61].

Резистентність до інсуліну може викликати дисбаланс у метаболізмі глюкози, що генерує хронічну гіперглікемію, яка, у свою чергу, викликає окислювальний стрес і викликає запальну реакцію, яка призводить до пошкодження клітин. Інсулінорезистентність також може змінювати системний метаболізм ліпідів, що потім призводить до розвитку дисліпідемії та добре відомої ліпідної тріади: високого рівня тригліцеридів у плазмі, низького рівня ліпопротеїнів високої щільності та появи невеликих щільних ліпопротеїнів низької щільності. Ця тріада разом з ендотеліальною дисфункцією, яка також може бути індукована аберрантною передачею сигналів інсуліну, сприяє утворенню атеросклеротичної бляшки. Щодо системних наслідків, пов'язаних із резистентністю до інсуліну та метаболічними серцевими змінами, можна зробити висновок, що резистентність до інсуліну в міокарді генерує пошкодження щонайменше за трьома різними механізмами: зміною трансдукції сигналу, порушенням регуляції метаболізму субстрату та зміною доставки субстратів до міокарда [59].

Окислені ЛПНЩ токсичні для клітин ендотелію, оскільки вони перешкоджають вазодилатації через інактивацію оксиду азоту і викликають руйнування ендотелію [62]. В умовах подібного метаболізму зниження коронарного кровотоку може виявитися критичним, призвести до загибелі кардіоміоцитів, розвитку фатальних злоякісних порушень ритму і летального результату [63].

Не меншої уваги заслуговує і СН – яка представляє собою патофізіологічний стан, при якому насосна функція серця не може забезпечити постачання тканин киснем відповідно до їх метаболічних потреб, незважаючи на відсутність зниження тиску наповнення шлуночків. СН є найбільш поширеним термінальним синдромом з усіх ССЗ, а її декомпенсація розглядається, як основна причина смерті серед кардіологічних хворих [64]. З іншого боку, ЦД2 є не тільки одним з найбільш

розповсюджених захворювань у світі, а й вагомим фактором ризику для розвитку СН [60]. Асоціація цих патологій істотно взаємообтяжує перебіг кожної з них та являється основною глобальною проблемою охорони здоров'я, а вивчення процесів розвитку і прогресування СН у хворих на ГІМ з ЦД2 є актуальним питанням сучасної медицини. Поєднання даних нозологій обумовлює тяжкий перебіг СН, прогресивне і часто необоротне зниження ФВ ЛШ, яке призводить до смерті внаслідок декомпенсації СН та ризику виникнення РСС [65].

Резистентність до інсуліну була виявлена приблизно у 30% пацієнтів з діагнозом гіпертонія [66]. У 1996 році дослідники в дослідженні інсулінорезистентності атеросклерозу (IRAS) показали прямий зв'язок між інсулінорезистентністю та атеросклерозом [67], а подальше проспективне дослідження в когорті з 2938 пацієнтів повідомило про інсулінорезистентність як про важливий фактор ризику серцево-судинних захворювань [67, 68]. Мета-аналіз 65 досліджень 2012 року, який включав 516 325 учасників, показав, що резистентність до інсуліну, оцінена за індексом НОМА, була вагомим предиктором ССЗ [65]. Використовуючи модель Архімеда та репрезентативну популяцію молодих дорослих без діабету віком 20–30 років, автори дійшли висновку, що запобігання резистентності до інсуліну може уникнути приблизно 42% інфарктів міокарда в учасників протягом змодельованого періоду спостереження тривалістю 60 років [69].

Загалом резистентність до інсуліну сприяє виникненню серцево-судинних захворювань за допомогою двох незалежних шляхів: утворення атеромних бляшок і гіпертрофія шлуночків і діастолічна аномалія. Обидва ефекти призводять до серцевої недостатності [59]. Оскільки ожиріння та діабет досягають масштабів епідемії в розвинених країнах, роль резистентності до інсуліну та її наслідки набувають все більшого значення. Розуміння ролі інсуліну в різноманітних фізіологічних процесах і впливу на його синтез і секрецію, а також його дії від молекулярного рівня до всього організму, має значні наслідки для багатьох хронічних захворювань, які спостерігаються сьогодні у розвинених країнах. Особливої уваги заслуговують дії інсуліну та прояви інсулінорезистентності в окремих органах і тканинах, фізіологічні, екологічні та фармакологічні впливи на дію інсуліну та інсулінорезистентність, а

також клінічні синдроми, пов'язані з інсулінорезистентністю. Швидка глобалізація, урбанізація та індустріалізація породили епідемії ожиріння, діабету та супутніх захворювань, оскільки відсутність фізичної активності та дисбаланс харчування викривають приховані схильні генетичні риси [60]. Гостроту проблеми визначає не лише значне поширення, але й швидкий розвиток ускладнень, які призводять до інвалідизації та смерті хворих [70].

СН – це не єдиний патологічний діагноз, а клінічний синдром, що складається із основних симптомів (ядуха, набряки нижніх кінцівок та інші), які можуть супроводжуватися підвищенням венозного тиску в яремних венах, легневими хрипами та периферичними набряками (ESC, 2021). Значну увагу на даний час приділено великому числу хворих із СН зі зберФВ ЛШ [71], а особливо пацієнтам з її проміжним рівнем ФВ ЛШ від 40 до 49% [72].

Вважається, що половина всіх пацієнтів із СН має СН зі зберФВ. Проте ця форма СН залишається діагностичною та терапевтичною проблемою. Щоб відрізнити зберФВ від інших причин задишки, можуть знадобитися передові методи діагностики, такі як ехокардіографія з фізичним навантаженням, інвазивна гемодинаміка та дослідження на «імітатори зберФВ». Хоча класифікація серцевої недостатності значною мірою спиралася на граничні значення ФВЛШ, останні дані вказують на поступову зміну базових механізмів, фенотипів і відповіді на терапію зі збільшенням ФВЛШ. Наприклад, серед пацієнтів із серцевою недостатністю частка госпіталізацій і смертей через серцеві причини зменшується зі збільшенням ФВЛШ. Класи ліків, які є ефективними при СН зі зберФВ, були менш ефективними при вищих діапазонах ФВЛШ, що зменшувало ризик госпіталізації при СН, але не серцево-судинної або смерті від усіх причин при зберФВ. Ці спостереження відображають тягар несерцевих супутніх захворювань у міру збільшення ФВЛШ і підкреслюють складні патофізіологічні механізми, як серцеві, так і несерцеві, що лежать в основі зберФВ. Лікування інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 знижує ризик складних серцево-судинних подій, спричинене зменшенням кількості госпіталізацій із серцевою недостатністю. Блокатори ренін-ангіотензин-альдостерону та інгібітори ангіотензин-неприлізину призводять до меншого зниження частоти госпіталізацій із

СН серед пацієнтів із зберФВ. Комплексне лікування зберФВ включає вправи, а також лікування факторів ризику та супутніх захворювань. Класифікація на основі фенотипів може полегшити більш цілеспрямований підхід до лікування, ніж категоризація ФВЛШ, яка встановлює довільні межі, коли ФВЛШ є континуумом. Цей описовий огляд підсумовує патофізіологію, діагностику, класифікацію та лікування пацієнтів із зберФВ [71].

Результати досліджень вказують, що прогноз у хворих із СН зі зберФВ ЛШ та СН із знижФВ ЛШ є порівняним [72, 73]. Відзначено постійне збільшення числа таких хворих, яке дозволяє виділити проблему СН зі зберФВ ЛШ та її проміжним рівнем, як одну з неінфекційних епідемій ХХІ століття [74], що зумовлює необхідність більш глибокого розуміння механізмів захворювань, які призводять до виникнення СН, та розробки терапевтичних стратегій для лікування та профілактики цього захворювання [75].

За даними багатоцентрових досліджень (CONSENSUS, SOLVD, ATLAS, CIBIS, NETWORK, ELITE, Val-HeFT, DIG), ІХС стала провідною причиною СН, її виявлено в 64% хворих на ІХС [76]. Відповідно до результатів проспективного обсерваційного дослідження EURObservational research programme, роль вінцевого атеросклерозу в етіології СН установлена в 51% випадків за даними анамнезу та в 64% – за даними КАГ [77].

Чотири великих дослідження із питань фібринолізу – GUSTO, GUSTO Пь, GUSTO III та ASSENT II – свідчать про те, що 29,4% пацієнтів, які перенесли ГІМ, мають СН [78]. При цьому виживаність у хворих із СН ішемічного генезу істотно нижча, ніж в осіб при СН іншої етіології, що обумовлено більш вираженим несприятливим перебігом основного патологічного процесу [79].

Дослідження Framingham heart study показало, що навіть після коригування даних за віком, палінням, рівнем АТ та вмістом загального холестерину в крові, наявність ЦД 2 підвищила рівень ризику розвитку ІХС у чоловіків на 66% та у жінок на 203%. Було доведено також, що ризик розвитку СН збільшився вдвічі і в п'ять разів серед пацієнтів чоловічої та жіночої статі з ЦД2 відповідно. Цікаво, що більшість пацієнтів з діабетом відзначали розвиток СН протягом 30 місяців в період

спостереження, що свідчить про тісний зв'язок між ЦД2 та СН [80]. Дослідження пролило світло на те, що ми зараз називаємо серцево-судинними «факторами ризику», включаючи гіпертензію, гіперліпідемію та цукровий діабет. З його допомогою вчені відзначили зв'язок між цукровим діабетом і серцево-судинними захворюваннями [81]. До середини минулого століття з'явилися клінічні дані про зв'язок між діабетом і судинними захворюваннями [82, 83]. У Framingham смертність від серцево-судинних захворювань була в 3 рази вищою для людей з діабетом. Діабет асоціювався зі значно вищим ризиком серцевої недостатності та гіпертонічної хвороби серця [84].

Несприятливий прогноз СН у хворих на ГІМ та ЦД2 пов'язують з рецидивуючою міокардіальною ішемією, дисфункцією ЛШ, розвитком СН зі знижФВ ЛШ, з електричною нестабільністю міокарда, повторними ГІМ та інсультами. Існують багато факторів при ЦД2, що спричиняють несприятливий прогноз. Хворі на ЦД2 часто мають дифузне враження коронарних артерій, знижений вазодилатаційний резерв, зниження фібринолітичної активності крові, підвищену агрегацію тромбоцитів. Порушення вуглеводного обміну, навіть уперше виявленого під час ГІМ, суттєво впливає на прогноз хворих [85].

Згідно з реєстром РЕКОРД, хворі на ЦД в анамнезі частіше мають ГІМ ознаки ГЛШН, такі як набряк легень та кардіогенний шок. На основі дослідження виявлено, що збільшення глюкози в крові більше 6,0 ммоль/л асоціювалося з більшою частотою смертності у хворих на ГІМ [86].

Для цього необхідний пошук додаткових діагностичних та прогностичних біомаркерів, які можуть бути використані для хворих на ГІМ з коморбідним ЦД2 та без нього для ранньої діагностики СН зі зберФВ ЛШ.

Таким чином, розвиток патологічних станів, таких як глюкозотоксичність, ліпотоксичність та міокардіальне ремоделювання, призводять до атипового перебігу ГІМ. Найчастіше діагностика запізнюється на десятки років, і, як наслідок, пацієнт не отримує належного лікування. Сьогодні, як ніколи, важливим є – раннє виявлення факторів ризику та станів, які в подальшому запускають каскад патофізіологічних

процесів і в кінцевому призводять до фатальних та нефатальних наслідків СН зі збережФВ ЛШ.

1.2. Міокардіальне ремоделювання, як предиктор серцевої недостатності, способи впливу та корекції

Ремоделювання серця є процесом комплексного порушення його структури та функції і включає збільшення маси міокарда, дилатацію порожнин та зміну геометричної характеристики шлуночків із наступним порушенням систолічної функції зі зниженням ФВ [87]. Є дані про вплив ремоделювання серця на прогноз щодо не тільки виникнення аритмій, становлення та прогресування СН, а й серцево-судинної смертності

Протягом останніх кількох десятиліть моделі серцево-судинних захворювань на тваринах покращили наше розуміння патологічного ремоделювання, механізмів аритмії та ефектів ліків і призвели до значних удосконалень у лікуванні стимуляцією та дефібриляцією. Існує безліч методологічних підходів до оцінки електрофізіології серця, і за допомогою кожного підходу можна оцінити безліч параметрів [88].

Раннє ремоделювання характеризується розтягненням та витонченням міокарда, дилатацією й сферифікацією ЛШ. В цих умовах надмірне розтягнення життєздатного міокарда компенсує зменшення маси міокарда, що розвивається внаслідок ураження. При ураженні більше 20% маси ЛШ компенсація стає неадекватною [89]. Останнім часом звернули увагу на існування іншої категорії СН — так званої СН зі збереженою ФВ (>40%) ЛШ. Ця популяція пацієнтів представлена зовсім іншим фенотипом з біохімічними особливостями, відмінними від традиційних. Тож виникла необхідність ідентифікувати характеристики й предиктори, як негативного ремоделювання міокарда, так і відновлення функції міокарда у хворих з СН після ГІМ. Клінічні симптоми СН також є наслідком ремоделювання серця, яке включає в себе ураження клітин серця та позаклітинного матриксу [90] із наступною гіпертрофією клітин, апоптозом та некрозом міоцитів, активацією й проліферацією

фіброblastів, що, в кінцевому підсумку, призводить до поширеного фіброзу і дисфункції міокарда.

При ЦД 2 серце являється найважливішою мішенню. Поєднання інсулінорезистентності, гіперінсулінемії та гіперглікемії прискорює розвиток та прогресування захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, підвищуючи ризик серцево-судинних ускладнень [91].

Пацієнти з ЦД 2 типу, особливо жінки, мають ризик розвитку серцевої недостатності. Порушення метаболізму міокардіального субстрату сприяють серцевій дисфункції на моделях тварин з діабетом. Існуючі докази свідчать про те, що структура мітохондрій у людини та кількох модельних систем порушується процесом старіння. Електронна мікроскопія показала порушення морфології мітохондрій і втрату крист у застарілій внутрішній мітохондріальній мембрані [92]. Дослідження також показали зниження та ремоделювання кардіоліпіну в старіючих мітохондріях [95]. Оскільки кардіоліпін відповідає за підтримку оптимальної функції та структури мітохондрій через його роль у підтримці протонного градієнта, кривизни крист і запобігання апоптозу, його втрата є шкідливою для біоенергетичного середовища серця [96].

Передача сигналів інсуліноподібного фактора росту, мішень для ссавців рапаміцину (mTOR) і регуляція ацетилювання гістонів сіртуїнами є одними з регуляторних шляхів, які модулюють здоров'я серця та старіння. Модифікація цих шляхів під час процесу старіння може спровокувати мітохондріальну дисфункцію та прискорити серцеву недостатність. Було показано, що залежне від віку зниження сироваткового інсуліноподібного фактора росту 1 у людей корелює з підвищеним ризиком серцевої недостатності [Khan A Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002;54:25–35]. Аутофагія, трансляція білків, синтез ліпідів і біогенез рибосом – лише деякі з найважливіших процесів, які контролює mTOR. У різних модельних організмах відомо, що інгібітор mTOR рапаміцин збільшує тривалість життя [97, 98, 99] при реконструкції старого протеома серця до більш молодого складу, пов'язаного з покращеною функцією мітохондрій і зменшенням кількості білків гліколітичного шляху. Ці докази можуть

вказувати на те, що протеомне та метаболічне ремоделювання є механізмом серцево-функціональних переваг, наданих інгібіторами mTOR [92, 100].

При цукровому діабеті серцева дисфункція, яка виникає незалежно від ішемічної хвороби серця та гіпертензії [94], отримала назву «діабетична кардіоміопатія» [95]. Ступінь серцевої дисфункції коливається від діастолічної дисфункції, яка часто є єдиним проявом, до прогресуючої систолічної дисфункції лівого шлуночка ЛШ, особливо на тваринних моделях тривалого діабету. Потенційні молекулярні механізми включають окислювальний стрес, порушення внутрішньоклітинної обробки Ca^{2+} , змінене використання субстрату, порушення мітохондріальної енергетики, зниження серцевої ефективності та збільшення фіброзу [101]. Хоча багато досліджень на експериментальних моделях діабету виявляють порушення серцевої скоротливості [102], існують переконливі докази того, що дефекти субстратного метаболізму та мітохондріальна дисфункція можуть передувати явній ЛШ систолічній дисфункції [103-105]. Оскільки погано контрольований діабет асоціюється зі складними нейрогуморальними змінами на додаток до гіперглікемії, такими як підвищення концентрації вільних жирних кислот і тригліцеридів, дефіцит інсуліну або гіперінсулінемія, надлишок катехоламінів, активація ренін-ангіотензинової системи та підвищення циркулюючих концентрацій запальних цитокінів, це виявилось складним завданням визначити специфічний зв'язок між цими аномаліями та специфічними патофізіологічними подіями в серці [106].

На відміну від діабету 1 типу, з відносно раптовим початком гіперглікемії, діабету 2 типу часто передує період значної гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, яка показала незалежний вплив на функцію мітохондрій у серці [107]. Таким чином, попередня мітохондріальна дисфункція, яка передує виникненню гіперглікемії, потенційно може сприяти більшому ступеню роз'єднання мітохондрій і погіршенню серцевої діяльності, що характеризує діабет 2 типу.

Раннім маркером ураження міокарда при ЦД2 вважають діастолічну та систолічну дисфункцію ЛШ, відзначаючи патогенетичний взаємозв'язок дисфункції

ЛШ та гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) у розвитку та прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) [4, 5].

На думку вчених [108], особливостями ремоделювання серця у хворих на ГІМ та супутній ЦД2 є дилатація ЛШ, лівого передсердя та правого шлуночка, збільшення індексу сферичності, систолічна дисфункція ЛШ та лівого передсердя, міокардіальний стрес та жорсткість міокарда. Ремоделювання серця у хворих на ЦД2 та перенесений ГІМ пов'язані з показниками вуглеводного обміну та параметрами кардіогемодинаміки. Під час дослідження виявлені прямі кореляційні зв'язки між кінцево-діастолічним індексом ЛШ та рівнем глюкози, індексом жорсткості міокарда та рівнем інсуліну, а також зворотний кореляційний зв'язок ФВ і глікозильованим гемоглобіном.

При гострому ІМ процес ремоделювання ЛШ починається швидко, протягом перших годин ішемії, оскільки втрата міоцитів ініціює каскад імунозапальних шляхів і клітинної активності, такої як активація комплементу, виробництво активних форм кисню (ROS) і активація інфламмасом. Процес репарації починається з дії запальних клітин, які замінюють некротичний міокард грануляційною тканиною, а фібробласти формуватимуть новий колагеновий матрикс, що сприяє утворенню постінфарктного рубця в зоні інфаркту [109, 110]. Ця фаза є важливою, оскільки вона зберігає структурну цілісність інфарктної ділянки та запобігає розриву стінки шлуночка, але вона також розвивається разом із витонченням і подовженням волокон міокарда внаслідок збільшення напруги стінки в умовах перевантаження. Активація симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спочатку відбувається як компенсаторний механізм у гострому декомпенсованому стані, щоб пізніше стати дезадаптивним процесом, який підтримуватиме процеси ремоделювання. Ці механізми змінюють конфігурацію ЛШ від початкової еліптичної форми до сферичної, розширеної ЛШ зі збільшеним кінцевим систолічним і кінцевим діастолічним об'ємом і зниженим серцевим викидом [111].

Втрата міоцитів є ключовим фактором у розвитку ремоделювання шлуночків при ІХС. Під час ішемічних станів загибель клітин може бути викликана активацією внутрішнього шляху, що походить із мітохондрій, і зовнішнього шляху,

опосередкованого декількома рецепторами клітинної смерті, такими як рецептори фактора некрозу пухлин [112]. У результаті – апоптоз і некроз, активуються і призводять до порушення скорочувальної здатності, що призведе до ремоделювання міокарда і, зрештою, прогресування СН [113, 114].

Під час початкової фази ІМ переважаючим процесом є апоптоз, форма запрограмованої, нелітичної смерті клітин, що складається зі зморщування клітин, ядерної фрагментації та конденсації хроматину [115, 116]. Оскільки апоптотичні тіла очищаються фагоцитами, процес не розвивається з подальшою запальною відповіддю [117, 118]. На фазах загоєння апоптоз може передбачити тяжкість ремоделювання міокарда, оскільки підвищена апоптотична активність корелює з вищим ступенем ремоделювання [119]. Навпаки, некроз характеризується розпадом плазматичної мембрани з подальшим набуханням клітин і їх органел, включаючи мітохондрії, і руйнуванням внутрішньоклітинного гомеостазу. Через втрату цілісності мембрани клітинний вміст вивільняється, викликаючи інтенсивну запальну реакцію, яка сприяє відновленню міокарда, а також несприятливому ремоделюванню шлуночків [119, 120]. Кілька досліджень визнали існування іншого типу запрограмованої клітинної смерті, яка зазвичай присутня при ІМ, яка схожа як з апоптозом, так і з некрозом. Цей тип загибелі клітин називається некроптозом і відбувається шляхом активації зовнішнього шляху, коли апоптоз пригнічується. Подібно до некрозу, він викликає набряк клітин і органел із розривом плазматичної мембрани [121-123]. Це спричинить інтенсивну запальну реакцію, яка посилить пошкодження інфарктного міокарда [124-126]. Аутофагія відіграє значну, але суперечливу роль у патогенезі ремоделювання шлуночків після ІМ. В умовах стресу аутофагія діє як адаптивний механізм, оскільки вона видаляє пошкоджені органели та дефектні білки шляхом секвестрації зміненого вмісту клітин і доставки його до лізосом. Таким чином вміст клітини розкладається на амінокислоти та жирні кислоти, які будуть використовуватися для виробництва енергії та синтезу білка [127, 128]. Після гострого ІМ запальна відповідь відіграє вирішальну роль у процесі загоєння інфарктного міокарда, а також у прогресуванні несприятливого ремоделювання. Некроз міокарда викликає як системну, так і місцеву

запальну реакцію, щоб очистити тканину міокарда від мертвих клітин і уламків матриксу [129].

Дослідження показали, що рівні прозапальних цитокінів корелюють з розвитком ремоделювання ЛШ після ІМ. У постінфарктних мишей секреція ІЛ-1 β стимулювалася після початку ішемічної події [130]. Крім того, рівні ІЛ-1 β корелювали з порушенням функції ЛШ через 1 рік після інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST [131]. Виробництво прозапальних цитокінів додатково спричинить секрецію хемокінів і молекул адгезії, які є життєво важливими для рекрутування запальних клітин у зоні інфаркту. Перші клітини, які надходять протягом кількох годин після ІМ, – це нейтрофіли, які фагоцитують некротичні кардіоміоцити та руйнують позаклітинний матрикс [132, 133]. Крім того, секретуючі хемотаксичні фактори, нейтрофіли регулюють запальну відповідь і модулюють залучення моноцитів, які диференціюються в запальні макрофаги [134, 135]. Процес загоєння координується двома фенотипами макрофагів. М1-фенотип відповідає за прозапальну реакцію, оскільки М1-макрофаги не тільки вивільняють прозапальні цитокіни, такі як TNF- α та ІЛ-1 β , але також фагоцитують некротичні уламки через інший апоптотичний процес, званий ефероцитозом [136]. Цей конкретний процес сприяє активації сигнальних шляхів, які поляризують макрофаги до протизапального фенотипу М2, відповідального за секрецію протизапальних цитокінів і факторів росту та для позначення початку фази відновлення [137]. Однак, цей процес не завжди призводить до нормального загоєння ураженої інфарктом тканини, оскільки дисбаланс макрофагів М1/М2 може спровокувати надмірну та тривалу запальну реакцію, яка збільшить руйнування тканини та сприятиме прогресуванню несприятливого ремоделювання [131, 138].

Адаптивний імунітет також впливає на процес ремоделювання після гострого ІМ, причому роль Т-клітин оцінюється найбільш детально. Після взаємодії з антигенпрезентуючими клітинами Т-клітини диференціюватимуться або в цитотоксичні Т-клітини (CD8 $^{+}$ клітини), або в Т-хелпери (Th) клітини (CD4 $^{+}$ клітини) і проникатимуть у пошкоджений міокард [139-142]. Th-клітини надходять у зону інфаркту та сприяють відновленню міокарда на ранніх стадіях ІМ. Згідно з цим,

доклінічні дослідження показали, що у мишей з дефіцитом CD4⁺ спостерігається аномальне відкладення колагену та розвиток рубця на міокарді, що в подальшому призвело до дилатації ЛШ [143, 144]. Крім того, дисбаланс між різними підмножинами Th-клітин відповідає за перехід до патологічного ремоделювання. Підгрупи Th1 і Th17 виробляють запальні цитокіни, які можуть призвести до несприятливого ремоделювання міокарда при тривалих запальних станах, тоді як клітини Th2 мають протизапальний профіль. Іншою підмножиною CD4⁺ лімфоцитів є регуляторні T-клітини (Treg), які обмежують запальну реакцію шляхом прямого пригнічення активованих ефektorних T-клітин або через інгібування антигенпрезентуючих клітин [142, 146]. Їх захисна дія на ішемічний міокард була запропонована експериментальними даними, які показують, що деплеція Treg була пов'язана з прозапальним M1-фенотипом, збільшенням розміру ІМ, більшою дилатацією ЛШ та несприятливим ремоделюванням, тоді як активація клітин Treg посилювала поляризацію макрофагів M2, запобігала надмірна деградація ЕСМ та ослаблене ремоделювання міокарда [142, 144]. При ішемічній серцевій недостатності імунорегуляторна функція змінюється, оскільки клітини Treg приймають Th1-подібні прозапальні ознаки, що згубно впливає на процес ремоделювання. Ці результати свідчать про те, що функція клітин Treg змінюється в залежності від стадії запалення після ішемічного пошкодження. Однак клітини Treg можуть не переходити до прозапального фенотипу при СН, спричиненому перевантаженням тиском, що свідчить про те, що етіологія СН може також впливати на характеристики клітин Treg [147-148]. Роль цитотоксичних T-лімфоцитів у ішемічному ремоделюванні шлуночків повністю не з'ясована. Після гострої ішемії ці клітини можуть проявляти цитотоксичну активність проти нормальних кардіоміоцитів, можливо, сприяючи розширенню ІМ та несприятливому ремоделюванню, але для оцінки цієї концепції необхідні подальші дослідження. Навпаки, субгрупи CD8⁺ T-клітин, що експресують рецептори ангіотензину типу 2 (AT2R), покращують процес ремоделювання шляхом зниження експресії прозапальних молекул. Внесок B-лімфоцитів в еволюцію ішемічного ураження міокарда на сьогоднішній день недостатньо вивчений. Їхня роль може бути пов'язана з виробленням серцево-специфічних аутоантитіл і модуляцією

інфільтрації моноцитів в ішемізованому міокарді, що може посилити локальне запалення, таким чином сприяючи розширенню ІМ і несприятливому ремоделюванню шлуночків [145].

Незважаючи на наявний матеріал про патогенез ремоделювання, результати робіт не відображають цілісної картини процесів формування структурно-функціональних порушень серця у хворих на ЦД2 при ХСН. Питання про виразність змін серця в електрофізіологічному ремоделюванні при ЦД2 залишається невирішеним.

1.3. Предиктори раптової серцевої смерті у хворих на гострий інфаркт міокарда, що ускладнений серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом

Одним з частих фатальних наслідків СН у є РСС, яка в 80% випадків являється причиною ІХС. У структурі серцево-судинної смертності порушення серцевого ритму складають майже 30% [149]. Половина хворих на ішемічну хворобу серця помирають раптово в результаті гострих фатальних аритмій, перш за все це шлуночкові тахікардії та фібриляції шлуночків [113]. Виділяють первинну та вторинну профілактику раптової серцевої смерті [149]. Останню проводять у пацієнтів, яких вдалось врятувати від раптової серцевої смерті. Первинна профілактика – це ряд лікувальних заходів у осіб з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті.

З усіх проявів серцево-судинних захворювань раптова серцева смерть (РСС) є найскладнішою, що є причиною мільйонів смертей у всьому світі щороку [150]. Незважаючи на значні інвестиції медичної та дослідницької спільнот протягом останніх десятиліть, прогноз позалікарняної зупинки серця залишається поганим із виживанням <10% [150]. Раптова серцева смерть створює великий фінансовий тягар для систем охорони здоров'я, а її драматичний характер має важливий психологічний і суспільний вплив [153].

Проблема РСС полягає у раптовості події та швидкості, з якою вона стає фатальною, що дає дуже обмежену можливість втручання після її настання. Це відображається в низьких показниках виживання, незважаючи на проривні зусилля в галузі реаніматології. Таким чином, майже повсюдно стратегії зменшення тягаря ССЗ зосереджені на намаганні завчасно визначити людину, яка, ймовірно, зазнає РСС. Досвід двох десятиліть показав, що ця стратегія довгострокової профілактики – головним чином заснована на введенні імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) у вразливого суб'єкта.

Історія довгострокової первинної профілактики РСС почалася з виявлення зв'язку між низькою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і ризиком РСС [154]. Згодом дослідження MADIT II продемонструвало значне зниження смертності на 31% після імплантації ІКД серед пацієнтів з ІМ в анамнезі та ФВЛШ < 30% [155], таким чином катапультиючи ФВЛШ на центральне місце для стратифікації ризику ССД.

Після додаткового ключового дослідження SCD-HeFT [156], наразі довгострокова первинна профілактика РСС зосереджена на пацієнтів з відомою кардіоміопатією та базується на імплантації ІКД пацієнтам із ФВЛШ < 35%, незалежно від того, чи є це наслідком ішемічної хвороби серця чи ні.

Первинна профілактика у переважній більшості пацієнтів зі структурними захворюваннями серця повністю базується на ФВЛШ, оскільки рандомізовані дослідження, які розглядали ФВЛШ, як єдиний критерій ризику, були позитивними. Таким чином, ФВЛШ не є ані високочутливим, ані специфічним щодо прогнозування РСС. Це відображається у відносно великій кількості пацієнтів, яким необхідно імплантувати ІКД для порятунку одного життя, а також у тому факті, що більше двох третин РСС у загальній популяції виникають у пацієнтів із помірно зниженою або нормальною ФВЛШ [157]. Крім того, ФВЛШ, особливо при оцінці за допомогою ехокардіографії може мати обмежену відтворюваність [158, 259]. Враховуючи ці реалії, терміново потрібні нові маркери та стратегії для стратифікації ризику РСС. Оптимізація ехокардіографічної оцінки лівого шлуночка шляхом динамічної оцінки з використанням спекл-трекінгу (метод деформації) буде мати велике значення для

прогнозування РСС або злоякісних шлуночкових аритмій у деяких пацієнтів, оскільки цей метод добре корелює з серцево-судинним магнітним резонансом і має знижену варіацію між спостерігачами [160]. Кілька підходів із використанням новітніх методів візуалізації, таких як магнітний резонанс, діяльність вегетативної нервової системи, тривають, але жоден ще не був достатньо перевірений для включення його в рекомендації [161]. Електрофізіологічне дослідження також може бути корисним у виявленні пацієнтів із вищим ризиком РСС. Окрім фракції викиду, пацієнти після ІМ з позитивною програмованою стимуляцією шлуночків, пов'язаною з електрокардіографічними неінвазивними факторами ризику (передчасні шлуночкові комплекси, нестійка шлуночкова тахікардія, пізні потенціали, подовжений інтервал QTc, збільшення альтернанів зубця Т, зниження варіабельності серцевого ритму, аномальні здатність до уповільнення з ненормальною турбулентністю) може отримати користь від імплантації ІКД у довгостроковій перспективі [162-163]. Оскільки ФВЛШ являє собою континуум ризику, а отже, настав час перейти від дихотомічного підходу до безперервної стратифікації ризику, враховуючи також конкуруючий ризик не серцево-судинних хвороб.

Ранній період після ІМ представляє ще одну унікальну проблему, оскільки ризик РСС відносно вищий протягом першого місяця після ІМ, особливо у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ [164]. Проте контрольовані дослідження з оцінкою терапії ІКД на цій ранній фазі у пацієнтів з низькою фракцією викиду не змогли продемонструвати зниження загальної смертності при застосуванні ІКД [165]. Точні причини цього відкриття залишаються спекулятивними, але можуть відображати комбінацію факторів, включаючи потенційно більший внесок не серцево-судинних хвороб та неаритмічного РСС протягом цього періоду, а також відновлення ФВЛШ з часом у деяких пацієнтів [166-167]. Крім того, дослідження VEST було першим і єдиним рандомізованим дослідженням, у якому оцінювалося роль переносного кардіовертера-дефібрилятора в зниженні смертності в період безпосередньо після ІМ у пацієнтів з ФВЛШ < 35% [168]. У цьому дослідженні переносний кардіовертер-дефібрилятор суттєво не знизив ризик РСС, але знизив загальну смертність.

Необхідність переходу до кращого та індивідуального прогнозування ризику як у пацієнтів із сильно зниженою фракцією викиду, так і без неї стає все більш визнаною, що спонукало до великих нових зусиль, таких як проект PROFID або дослідження CMR-SCD [169]. PROFID — це велика європейська програма, спрямована на персоналізоване прогнозування та профілактику РСС після ІМ [170]. Дві фази програми PROFID — це перша розробка моделі клінічного прогнозу для індивідуального ризику РСС на основі колекції наявних високофенотипованих даних із найбільшою кількістю пацієнтів після ІМ у цьому відношенні (~1 000 000 пацієнтів), застосовуючи методи статистичного моделювання та машинного навчання. На другому етапі два паралельних рандомізованих клінічних випробування підтвердили корисність використання моделі клінічного прогнозування для прийняття рішень щодо імплантації ІКД, тоді як економічний аналіз охорони здоров'я оцінить його економічний вплив на системи охорони здоров'я [171-172]. Дослідження PROFID-Reduced рандомізує пацієнтів із ФВ ЛШ < 35%, але низьким прогнозованим індивідуальним ризиком розвитку РСС до ІКД порівняно з не-ІКД у дизайні не меншої ефективності, тоді як дослідження PROFID-Preserved рандомізує пацієнтів із ФВЛШ > 35 % і високим прогнозованим індивідуальним ризиком РСС до ІКД порівняно з без ІКД у попередньому дизайні.

Хоча уже є розроблена стратегія профілактики [149], для пацієнтів із відомими захворюваннями серця, але більшість РСС виникає в суб'єктів без відомої хвороби серця [173]. Кілька досліджень намагалися ідентифікувати прості маркери, які дозволяють розпізнавати суб'єктів високого ризику в загальній популяції, використовуючи, наприклад, параметри ЕКГ [174-175]. Також було запропоновано використання кількох маркерів для «кумулятивного» підходу до ризику. Однак навіть високі відносні ризики можуть не перетворитися на значні прирости абсолютного ризику.

Враховуючи вищевказане стає зрозумілим, що основний шлях для зменшення втрат від раптової серцевої смерті – первинна профілактика [149].

Таким чином, існуючі сьогодні критерії відбору для первинної профілактики раптової серцевої смерті недостатньо ефективні. В зв'язку з цим є негайна потреба в

додаткових критеріях визначення маркерів раптової смерті у цих пацієнтів, дослідження варіабельності та турбулентності серцевого ритму може бути одним з цих маркерів [176].

Варто зауважити, що поточна стратегія профілактики РСС зосереджена лише на пацієнтів із відомими захворюваннями серця та не враховує конкуруючий ризик хвороб, відмінних від серцево-судинних. Крім того, досі не виявлено жодної групи високого ризику в загальній популяції, де зустрічається найбільша абсолютна кількість РСС. Існує потреба рухатися до високопродуктивних багатопараметричних оцінок для підвищення точності прогнозування.

1.4. Сучасний погляд щодо лікувальної тактики у хворих на серцеву недостатність та цукровий діабет 2-го типу

У патогенетичних механізмах постінфарктного ремоделювання міокарда ЛШ значна роль належить активності ангіотензин-альдостеронової системи. Численні дослідження свідчать про те, що альдостерон погіршує скоротливість і метаболічні функції ішемізованого міокарда, підвищує системний судинний опір, а також посилює вазоконстрикторний ефект ангіотензину II в коронарних артеріях [177]. Активація мінералокортикоїдних рецепторів призводить до фіброзу міокарда, запалення, загибелі кардіоміоцитів і гіпертрофії ЛШ [178]. Підтверджено, що антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР), які представлені неселективним агентом спіронолактоном [179] і селективним еплереноном [180], підвищують виживаність пацієнтів із СН та ІМ із систолічною дисфункцією ЛШ. Ці клінічні переваги були пов'язані з поліпшенням ремоделювання ЛШ і зниженням фіброзу міокарда [181]. Спіронолактон та еплеренон відрізняються за своєю молекулярною структурою, фармакодинамікою та плеiotропними ефектами [182], однак суттєві клінічні відмінності між двома агентами чітко не визначені [183], а їх використання при збереженій ФВ ЛШ потребує подальшого вивчення.

Медикаментозна терапія вводиться поступово відповідно до симптомів і стадій СН. Стадія А (високий ризик, відсутність симптомів) спрямована на лікування факторів ризику та супутніх захворювань. Стадії В (структурна хвороба серця, симптоми відсутні) і С (структурна хвороба серця, позитивні симптоми) потребують медикаментозної терапії. Якщо наявна блокада ніжки пучка Гіса, слід розглядати ресинхронізацію серця; якщо гострий інфаркт міокарда є проблемою, необхідно провести реваскуляризацію (ЧКВ та АКШ). Нарешті, рефрактерні симптоми вимагають втручання на стадії D: VAD (вентрикулярний допоміжний пристрій) і трансплантація. Оскільки було визнано нейрогормональне залучення до серцевої недостатності, зросла увага до ренін-ангіотензин-альдостеронового шляху (РААС) і симпатичної активації. Таким чином, придушуючи два, продемонстровано зниження смертності та повторних госпіталізацій; Крім того, було показано, що деякі бета-блокатори (ББ) (карведилол, небіволол, метопролол пролонгованої дії, бісопролол) також покращують функцію лівого шлуночка. Класи препаратів, такі як антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (MRAs), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ACEI)/блокатори рецепторів ангіотензину (ARBs), продемонстрували покращений прогноз у поєднанні [184-187].

Починаючи з 2000-х років, у терапію СН було введено новий спектр препаратів [188, 189], деякі з них мають вражаючу еволюцію з точки зору рецептури [190]. Відносно новим класом препаратів, які відчували свою присутність у кардіології, є інгібітори котранспортера 2 (SGLT2), які, як було доведено, ефективні в лікуванні HFrEF, навіть якщо пацієнти не мають ЦД; таким чином, лікарям рекомендується додати цей клас препаратів (якщо вони не протипоказані або непереносимі) до плану лікування, серед бета-блокаторів ACEI, MRA та інгібіторів рецепторів ангіотензину-неприлізину (ARNI), щоб зменшити серцево-судинну смертність ризик або загострення СН. ARNI відомий як комбінація сакубітрілу та валсартану.

Сакубітріл і валсартан (S/V) утворили цей новий клас препаратів — ARNI, тому що інгібітори АПФ і сакубітріл у поєднанні викликали значний ангіоневротичний набряк. Неприлізин є ендопептидазою, яка руйнує натрійуретичні пептиди (НП) та інші ендогенні вазоактивні пептиди. Сакубітріл пригнічує

неприлізин, який підвищує кількість цих пептидів, і протидіє протилежному ефекту нейрогормональної гіперактивації [191]. Клінічна ефективність ARNI при HFrEF була доведена в проспективному порівнянні ARNI з іАПФ для визначення впливу на глобальну смертність і захворюваність при HF (PARADIGM-HF), дослідження, опубліковане в 2014 році [192]. Експериментальні дослідження показали, що одночасне інгібування РААС і неприлізину може зменшити нейрогормональну активацію [193]. ІАПФ сам по собі був гіршим за ARNI у зниженні госпіталізації та ризику смерті у пацієнтів з діагнозом HFrEF у подвійному сліпому великому РКД [192-195].

MiRNAs – це малі молекули, які можна ідентифікувати на рівні крові та є потенційними біомаркерами для моніторингу при серцево-судинній патології, точніше при серцевій недостатності [195]. Ці молекули беруть участь у процесах адаптації серця. Деякі механізми, пов'язані з пошкодженням серця, це фіброз, гіпертрофія та апоптоз. Ці зміни на серцевому рівні відповідають змінам на молекулярному рівні, тому цілком можливо, що в майбутньому ці гени також будуть використовуватися як терапевтичні мішені. Опубліковані дані [195] показали, що ARNI підвищує рівень мікроРНК-18 і мікроРНК-145, що забезпечує певний захист від ремоделювання міокарда та окислювального стресу на рівні кардіоміоцитів. Підвищені рівні мікроРНК-181 пов'язані з гіпертрофією міокарда та фіброзом. Показано, що ARNI знижує рівень мікроРНК-181 [195].

У пацієнтів, які мають поганий терапевтичний ефект серцевої ресинхронізаційної терапії з дефібрилятором (CRTd) і гірший прогноз, ARNI призводить до значного поліпшення клінічних симптомів, серцевої помпи та зниження класу NYHA [195]. Ці ефекти, викликані ARNI у пацієнтів з CRTd, призводять до зменшення кількості госпіталізацій [195]. Примітно, що ці ефекти пов'язані з регресією зворотного ремоделювання серця через модуляцію експресії мікроРНК [195]. Дійсно, мікроРНК беруть участь у контролі серцевих адаптивних процесів у пацієнтів з CRTd [195], ARNI вже є звичайною практикою для пацієнтів з СН зі зниженою фракцією викиду [196-198].

СН зі зниженою фракцією викиду і СН зі зберФВ характеризуються різною анатомією і ступенем нейрогуморальної активації. Пацієнти з СН зі зниженою фракцією викиду мають збільшену порожнину ЛШ і відносно невелику товщину стінки ЛШ, тоді як пацієнти з СН зі зберФВ мають відносно нормальний діаметр ЛШ, але збільшену товщину стінки [199]. Відповідно до закону Лапласа натяг стінки прямо корелює з діаметром ЛШ і тиском, але обернено пропорційно товщині стінки. Таким чином, пацієнти з СН зі зберФВ мають вищу напругу стінки та вищі рівні натрійуретичного пептиду, який секретується шлуночками у відповідь на підвищений стрес стінки [200]. Два різних типи СН по-різному реагують на препарати, які модулюють нейрогуморальну активацію.

Наразі існує сім класів препаратів, що покращують клінічні результати при СН зі зниженою фракцією викиду, і це інгібітори ренін-ангіотензинової системи (RAS), інгібітори неприлізину рецепторів ангіотензину (ARNI), антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів (MRA), бета-блокатори, інгібітор каналів If, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) і стимулятор розчинної гуанілатциклази.

У дослідженнях дисфункції лівого шлуночка (SOLVD) [201] еналаприл у дозі 10 мг двічі на добу знижував смертність у госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю з ФВЛШ <35% порівняно з плацебо. У дослідженні Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) за участю пацієнтів із ФВЛШ <40%, валсартан у дозі 160 мг двічі на день знижував сукупну кінцеву точку смертності та захворюваності, визначену як частота зупинки серця з реанімацією, госпіталізація з приводу СН, або прийом внутрішньовенної інотропної або вазодилаторної терапії порівняно з плацебо на 13% [202]. Проте мораль у обох групах була схожою. Слід зазначити, що блокатори рецепторів ангіотензину призначені для пацієнтів, які не переносять інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Інгібітори неприлізину рецепторів ангіотензину складаються з блокаторів рецепторів ангіотензину та інгібітора неприлізину, ендопептидази, яка руйнує вазоактивні пептиди, такі як натрійуретичний пептид, брадикінін і адреномедулін. Натрійуретичний пептид вважається «природним антагоністом» ангіотензину та має натрійуретичний, діуретичний, судинорозширювальний, антифіброзний та

антисимпатичний ефекти [203]. У дослідженні проспективного порівняння інгібіторів неприлізину рецепторів ангіотензину з інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту для визначення впливу на глобальну смертність і захворюваність при СН (PARADIGM-HF) сакубітрин-валсартан у дозі 200 мг двічі на добу зменшив сукупну кількість смертей від серцево-судинних захворювань і серцевої недостатності на 20% (порівняно з еналаприлом у дозі 10 мг двічі на день у пацієнтів з СН зі зниженою фракцією викиду, які отримували оптимальне лікування, і ФВЛШ <40% [194].

У рандомізованому дослідженні оцінки альдактону (RALES) спіронолактон у дозі 25 мг на добу знижував моральність на 30% у пацієнтів із ФВЛШ <35 % . У дослідженні рекомендовано регулярно контролювати рівень електролітів, оскільки може виникнути гіперкаліємія.

Вплив бета-блокаторів на СН зі зниженою фракцією викиду, відомо, залежить від субстрату. На даний момент три бета-блокатори, а саме карведилол [205], бісопролол [206] і метопрололу сукцинат [207] показали сприятливий вплив на СН зі зниженою фракцією викиду. Слід зазначити, що бета-блокатори не були протестовані при гострій СН, і в деяких мета-аналізах їх ефект був нейтральним у пацієнтів з ФП [208-210].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 блокують зворотне захоплення глюкози в проксимальних каналцях. У дослідженнях серцево-судинних наслідків у пацієнтів з цукровим діабетом з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням і без нього емплагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин і ертугліфлозин знижували рівень госпіталізації з приводу СН [211]. У пацієнтів із СН із зниженою ФВ як дапагліфлозин, так і емплагліфлозин знижували сукупну смерть від усіх причин або рівень госпіталізації з приводу СН приблизно на 25% і рівень госпіталізації з приводу СН приблизно на 30% [212]. Цей ефект був постійним як у пацієнтів із ЦД, так і без нього [213].

У дослідженні Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) [214], vericiguat, пероральний розчинний стимулятор гуанілатциклази, який покращує серцеву скоротливість, зменшив

загальну кількість смертей від усіх причин і ННФ на 10% (у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю з ФВ ЛШ <45%.

Із накопиченням клінічних доказів змінюється алгоритм фармакологічного лікування [215]. Останній експертний консенсус рекомендує спочатку використовувати бета-блокатори та інгібітори неприлізину рецепторів ангіотензину / інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту / сартани. Інгібітори неприлізину рецепторів ангіотензину є кращим перед інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту / сартани. Кожен препарат слід титрувати до максимально переносимої дози кожні 2 тижні. У відповідних пацієнтів також слід розглянути можливість додавання антагоністів рецепторів мінералокортикоїдів, інгібіторів інгібіторів SGLT2 та івабрадину. Діуретики можуть бути додані та титровані для досягнення деконгестії. Необхідний регулярний моніторинг функції нирок, дисбалансу електролітів і серцевої діяльності.

ЦД є важливим фактором ризику СН. Тривала гіперглікемія, гіперінсулінемія та резистентність до інсуліну можуть спричинити зміни судинного гомеостазу зі зниженням NO та підвищенням рівня АФК, що активує прозапальні шляхи, що призводять до атеротромботичної прогресії та дисфункції міокарда. Хворі на СН із ЦД мають гірший прогноз, ніж без ЦД. Класифікація, діагностика та лікування СН залишаються однаковими для пацієнтів із ЦД та без нього. Досі препарати, спрямовані на нейрогуморальні та метаболічні шляхи, покращували смертність і захворюваність при СН зі зниженою ФВ, але не при СН зі збережФВ. Таким чином, усі пацієнти з СН зі збережФВ повинні отримувати медикаментозну терапію згідно із сучасними рекомендаціями.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика досліджуваних хворих. Дизайн дослідження

Дослідження було проведено на базі відділення інтервенційної кардіології з БРІТ та рентгено-хірургічним блоком, відділення ішемічної хвороби серця та диспансерно-поліклінічного відділення Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради» (КП «ПОКМКЦ ПОР»). Дослідження було схвалено рішенням Комісії з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету (протокол від 21.09.2023 р. № 219), який засвідчив, що робота відповідає принципам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1947 р.), прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.), Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), відповідає положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств та законам України.

Усі включенні у дослідження хворі отримували роздруковану інформацію про мету, завдання та процедури наукової роботи та мали достатньо часу для ознайомлення з нею. На всі питання, що виникли, хворі отримали вичерпні відповіді. Хворих інформували, що у будь-який час вони можуть відмовитись від подальшої участі у дослідженні, потім вони підписували інформовану згоду.

Відповідно до мети та для виконання поставлених завдань запланованої роботи в дослідження включено 120 пацієнтів, серед яких 66 чоловіків та 54 жінки. Середній вік пацієнтів склав 62,0 [58,0-69,0; СІ 62,14- 64,28]. Гендерних та вікових відмінностей між групами не відмічено ($p>0,05$). Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, перебували на стаціонарному лікуванні чи були направлені лікувальними закладами Полтавської області на консультацію до кардіолога КП «ПОКМКЦ ПОР». Попередньо всіх пацієнтів було умовно поділено на 2 основні клінічні групи спостереження та на 1 контрольну групу. До клінічної I групи ввійшло 30 пацієнтів, хворих на ГІМ з СН (ФВ ЛШ $>$ 40%), до II групи було включено – 60

пацієнтів, хворих на ГІМ з СН (ФВ ЛШ>40%) на фоні ЦД 2 в стані компенсації . В ІІІ контрольну групу ввійшло 30 осіб з ІХС: стабільна стенокардія І функціональний клас (ФК), які були зіставними за віком та статтю з хворими досліджуваних груп.

Критерій для розподілу на групи був наступний – чітко встановлений діагноз ГІМ з або без ЦД 2.

Контрольна група була сформована з метою порівняння вираженості змін в досліджуваних групах.

Спостереження проводилось в період з вересня 2019 року по грудень 2021 року.

У подальшому пацієнти досліджуваних груп були розподілені на 6 підгруп методом відкритої рандомізації, за якої порівнювались клінічні ефекти еплеренона, емпагліфлозіна та їх комбінації порівняно зі стандартною схемою лікування з моменту розвитку ГІМ та впродовж 6 місяців в.

Дотримання правил прийому лікарського засобу контролювалося дослідником згідно відповідних інструкції. Випадковий розподіл пацієнтів в групах залежно від наявності та відсутності ЦД 2 проводився методом «конвертів». Кожному рандомізованому пацієнту автором дослідження було присвоєно унікальний номер. Рандомізовані пацієнти отримали призначене їм лікування протягом всього періоду дослідження. Це дало змогу розподілити 2 досліджуванні групи на 6 підгруп в залежності від обраної схеми лікування.

На момент дослідження хворі мали супутніх захворювань (окрім включених у дослідження патологій та ГХ з періодичними коливаннями АТ на момент обстеження з коригуванням дози антигіпертензивних препаратів), але за необхідності, надавалась консультація лікарів інших профілів.

Критеріями включення до дослідження були: хворі на гострий з зубцем Q передньо-перетинково-верхівково-боковий інфаркт міокарда ЛШ, який ускладнений ГЛШН в поєднанні з та без ЦД2 в стані компенсації та при стабілізації показників гемодинаміки і ФВ ЛШ >40%; підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Згідно класифікації Killip T. & Kimball J. (1967) була оцінена тяжкість СН. Розподіл досліджуваних пацієнтів за класами СН наведено в таблиці 2.1.

**ГЛШН за класифікацією Killip T. & Kimball J. (1967) у хворих на ГІМ
незалежно від наявності або відсутності ЦД 2 (n, %)**

Клас СН за Killip-Kimbal	I	II	III	IV
N	34 (37,8%)	35 (38,9%)	21 (23,3%)	не включались

Як видно з вищенаведеної таблиці хворі з СН за Killip-Kimball IV класу не виключалися до дослідження, враховуючи те, що це досить тяжка група хворих, це дало автору змогу дослідити прогностичну значимість досліджуваного маркера BNP.

Частота ГЛШН за класифікацією Killip-Kimball в групах дослідження представлена на рис.2.1. I групі переважав Killip-Kimball I, II групі був більш важкий перебіг ГЛШН, де переважав Killip-Kimball III, який склав – 76,7%.

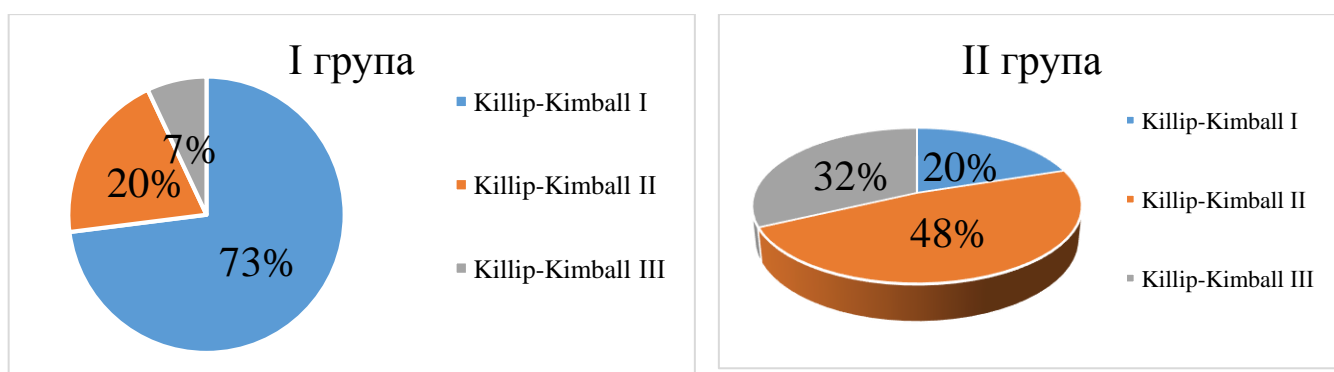


Рис.2.1 – Частота ГЛШН за класифікацією Killip-Kimball в групах дослідження

Дизайн дослідження. Розподіл хворих на клінічні групи та підгрупи з урахуванням наявності та відсутності ЦД 2 та відповідно до типу обраного методу лікування наведений на рис. 2.2.

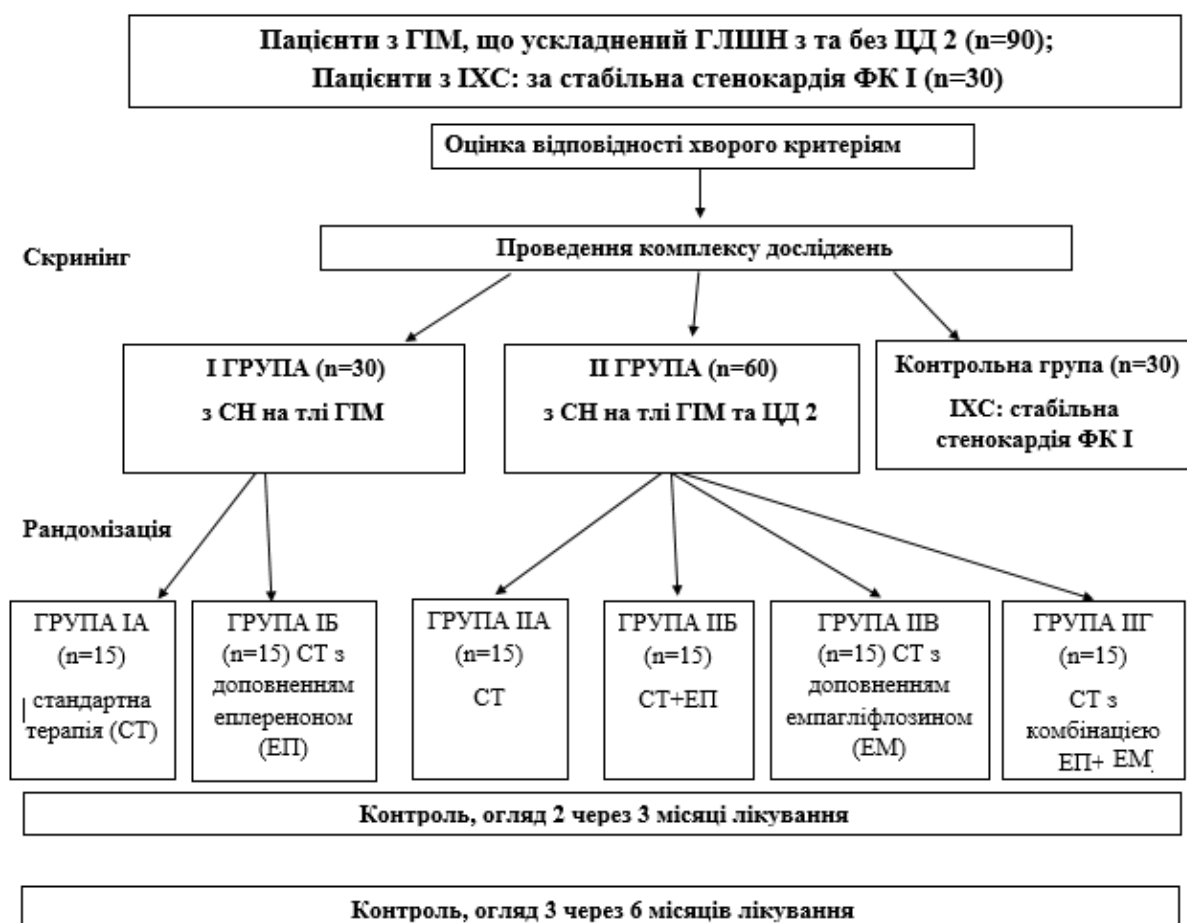


Рис. 2.2 – Дизайн дослідження

Відповідно до мети та поставлених завдань була розроблена структура дослідження, обрано об'єкт спостереження і комплекс клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, а також визначена методика лікування (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Схема проведення дослідження

Термін	1 огляд (1-10 день ГІМ)	2 огляд (через 3 місяці)	3 огляд (через 6 місяців)
Етапи спостереження	1	2	3
Отримання згоди на участь у дослідженні	+		
Скарги	+	+	+
Анамнез життя та анамнез хвороби	+		
Вимірювання АТ*, ЧСС	+	+	+

Антропометричний огляд	+	+	+
Загальний аналіз крові та сечі	+		
Біохімічний аналіз крові (печінкові та ниркові показники, ліпідний спектр крові, глюкоза крові, глікозильований гемоглобін)	+		
Імунологічні дослідження (натрійуретичний пептиду, тропоніна I – тільки на 1 огляді)	+	+	+
Визначення рівнів іонів Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ в сироватці крові	+	+	+
Електрокардіографія	+		
Перкутанне коронарне втручання та реваскуляризація судин	+		
Холтерівське моніторування з дослідженням ВСР, ТСР, ІС, SІ, коефіцієнтів прискорення та сповільнення серцевого ритму	+	+	+
Ехокардіоскопія з визначенням ІММ ЛШ та ВТСЛШ	+	+	+
Консультація ендокринолога	+		
Тест 6 хвилинної ходьби		+	+
Призначення лікування АМКР та/або ІНЗКТГ2 в залежності від обраної схеми лікування	+	+	+

У дослідження не включались особи, які не підписали інформованої згоди на участь у дослідженні, хворі із супутніми ураженнями міокарда (міокардитами, фібриляцією чи тріпотінням передсердь, вторинною артеріальною гіпертензією, дилатаційною, гіпертрофічною та вторинною кардіопатією), ГЛШН: Killip-Kimbal IV стадії, автоімунними, гематологічними захворюваннями, психічними розладами та вираженими психологічними проблемами. В критерії виключення також ввійшли пацієнти з наркотичною залежністю, важким або прогресуючим ураженням центральної нервової системи та хворі з ендокринною патологією (крім хворих ЦД2). В дослідження не включались хворі з гострою та хронічною (ШКФ < 59мл/хв/1,73м²) нирковою і печінковою недостатністю, агонуючі та онкологічні хворі, вагітні, пацієнти які отримали системну тромболітичну терапію та спортсмени (з метою уникнення спотворення результатів ІМТ та ІММ ЛШ). В критерії виключення ще ввійшли особи, які мали будь-які клінічно значимі відхилення лабораторних та

інструментальних (ФВ ЛШ <40%) параметрів на етапі скринінгу, а також медичний анамнез, у відповідності з якими прийняття участі пацієнта у дослідженні могло бути пов'язане з ризиком для здоров'я або могло б вплинути на результати цього дослідження.

З метою скринінгу перед початком дослідження всім хворим проводилось загальноклінічне обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі біохімічний аналіз крові (визначення рівня сечовини та креатиніну, загального білка, АЛТ, АСТ, загального білірубіну, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, вміст глюкози у венозній крові, тропініна I, визначення рівнів іонів Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ в сироватці крові), коагулограма, ультразвукове дослідження черевної порожнини, ЕхоКГ, рентгенологічне дослідження грудної клітки, електрокардіографія.

Велоергометрія проводилась 30 (100%) пацієнтам контрольної групи, яка встановила ІХС: стабільна стенокардія ФК I.

Дослідження складалося з трьох етапів. Всі огляди пацієнтів проводились на клінічній базі. Під час 1 огляду, який проводився при включенні хворих у дослідження на моменті стаціонарного лікування, проводили збір скарг, анамнезу захворювань, загальний огляд пацієнта, оцінку антропометричних даних, визначали рівень концентрації BNP та за даними ЕхоКГ встановлювали збереженість систолічної функції серця (ФВ ЛШ >40%). Після цього кожного хворого було ознайомлено з метою дослідження, переліком необхідних обстежень та можливим призначенням лікарського засобу. Після підписання інформованої згоди хворому на даному етапі проводилось добове дослідження варіабельності та турбулентності серцевого ритму, коефіцієнтів сповільнення та прискорення ритму серця, добове дослідження ІС, SІ, визначались ЧСС та АТ. Крім того, проводився забір крові для проведення лабораторних досліджень, крім загальноклінічного обстеження та визначення концентрації BNP та досліджувався рівень HbA_{1c}. У випадку ознак ЦД 2 хворі були консультовані ендокринологом. На даному етапі дослідження розпочато призначення до схеми лікування одного з наступних лікарських засобів: еплеренона, емпагліфлозіна та їх комбінації.

Проводилась оцінка стану ССС, антропометрії, повторне ЕхоКГ з визначенням інтегральних параметрів та добове дослідження ВСР, ТСР, дослідження АС, DC, ІС та SI. Крім того, проводився забір крові для проведення лабораторних досліджень та визначення в сироватці крові концентрації BNP, HbA_{1c} та рівнів іонів Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺. Пацієнти з ЦД 2 на даних етапах повторно консультовані ендокринологом.

Кожному пацієнту автором пояснено, що у випадку згоди на дослідження, йому необхідно приймати призначений препарат протягом всього періоду спостереження та здійснювати всі огляди, які заплановані протягом дослідження. У випадку відмови пацієнта від участі в дослідженні, він отримає загальноприйнятту схему лікування, яка рекомендована згідно з українськими медичними стандартами (накази МОЗ України). Відмова від участі в дослідженні жодним чином не вплине на якість медичної допомоги. Відмова від дослідження не несе ніяких ні цивільних, ні фінансових зобов'язань перед автором, який проводить дослідження. Хворий має право відмовитися від участі у дослідженні на будь-якому з етапів. Дослідженням передбачено можливість оглядів поза встановленою схемою, у випадку погіршення самопочуття або появи побічних реакцій. Про можливість і необхідність таких «позапланових» оглядів з кожним із досліджуваних пацієнтів було домовлено особисто під час першого огляду.

Хворим пояснили, що лікарські засоби, які йому призначались під час цього дослідження, не будуть єдиними препаратами для лікування його патологій. Існують і інші препарати для лікування його захворювання, які йому необхідно буде приймати разом з призначеним в нашому дослідженні лікарським засобом. Всі питання щодо процесу лікування пацієнт міг обговорити з автором дослідження. Контроль за небажаними ефектами від терапії і за необхідності корекція доз лікарських засобів та схем лікування проводилася на всіх етапах дослідження.

Діагноз ГІМ встановлювався на підставі клінічних, лабораторних та електрокардіографічних досліджень відповідно до Європейських рекомендацій з діагностики та лікування STEMI (ESC / ACC / AHA / WHF, 2019) [216] та «Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний

синдромом з елевацією сегмента ST» (Наказ МОЗ України №455 від 02.07.2014р.; № 1936 від 14.09.2021 року) [217].

Діагноз встановлювався на підставі 2-х із 3-х критеріїв, які включали скарги, лабораторні та інструментальні обстеження. Діагноз підтверджували в період 3-х добового спостереження за пацієнтами. Всім хворим проведено ретельний збір анамнезу життя та хвороби, об'єктивне обстеження (пальпація, перкусія та аускультация) лабораторне (рівень лейкоцитів крові, тропонін I) та ЕКГ обстеження. Особлива увага зверталась на наявність або відсутність головних ознак ГІМ за скаргами або анамнезом хворих.

Клінічними ознаками ГІМ вважали скарги хворих: виражений ангінозний біль більше 20 хвилин з іррадіацією в ліву руку, плече, лопатку або без неї, давлючого, ниючого, пекучого характеру, який частково купується прийомом нітрогліцерину. Скарги на серцебиття, нестачу повітря, задишку, виражену загальну слабкість та пітливість профузного характеру. Лабораторно: підвищення вище референтних значень показника лейкоцитів крові та рівня маркерів пошкодження міокарда – тропонін I $>0,5$ нг/мл через 6 годин з моменту виникнення вищезгаданих скарг. Інструментально (ГІМ ПСЛШ з зубцем Q): елевація сегмента ST >1 мм принаймні у двох суміжних відведеннях (I, aVL, V1-V6), реципрокні зміни ST у II, III та aVF відведеннях, поява патологічного зубця Q ($>0,02$ с), гостра блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Діагноз СН встановлювали згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної СН [218], Рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування серцевої недостатності [219] Класифікацію ГЛШН проводили за авторами Killip T. & Kimball J. (1967) [220], яка була розроблена для клінічної оцінки ступеню тяжкості міокардіальної дисфункції при ГІМ та включає 4 класи: I клас – немає ознак недостатності ЛШ, II клас – легка та помірна недостатність ЛШ (кардіальна астма, вологі хрипи в нижній відділах легень, ознаки венозної гіпертензії в легенях), III клас – гостра недостатність ЛШ (набряк легень, вологі хрипи над всією поверхнею), клас IV – кардіогенний шок.

Для визначення ФК ХСН використовувалась класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA): I клас – звичайна фізична активність не викликає втоми,

задишки чи серцебиття. II клас – помірне обмеження фізичної активності. У спокої будь-які патологічні симптоми відсутні, але звичайна фізична активність викликає слабкість, серцебиття, загальну слабкість та/або задишку. III клас – виражене обмеження фізичної активності. Хворий комфортно себе почуває лише у стані спокою, але найменші фізичні навантаження призводять до появи слабкості, серцебиття та/або задишки. IV клас – виражене обмеження фізичної активності. Хворий комфортно себе почуває лише у стані спокою, найменші фізичні навантаження призводять до появи слабкості, серцебиття та/або задишки.

ФВ ЛШ>40% була класифікувана згідно Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування серцевої недостатності 2021 року: кількість хворих з СН із помірно зниженою ФВ (41-49%) в I групі складала 13 (43,3%) випадків та в II групі 60 (100%) випадків, СН із збереженою ФВ ($\geq 50\%$) в I групі складала 17 (56,7%) випадків.

У всіх пацієнтів на фоні ГІМ з 1 по 10 день виявлено підвищення рівнів $\text{BNP} > 300 \text{ нг/мл}$, це і було основою для призначення лікування та слугувало причиною становлення синдрому СН у досліджуваних хворих. Розподіл досліджуваних пацієнтів за класами СН згідно класифікації NYHA встановив, що хворих у I групі: СН I ФК складала 4 (13,3%) випадків, СН II ФК – 10 (33,3%) випадків, СН III ФК – 16 (53,4%) випадків, а у пацієнтів II групи: СН I ФК складала 12 (20%) випадків, СН II ФК – 21 (35%) випадків, СН III ФК – 27 (45%) випадків.

Всі пацієнти в яких виявлено порушення вуглеводного обміну консультовані лікарем – ендокринологом, яким встановлювався діагноз ЦД 2. Діагноз ЦД 2 встановлювали згідно з загальними рекомендаціями ВООЗ (1999р.) та Уніфікованим клінічним протоколом первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 року).

З анамнезу виявлено, що 21 (35%) хворий II групи до госпіталізації з приводу ГІМ отримували монотерапію класом бігуаніди (метформіном), а 39 (65%) пацієнтів – похідні сульфонамід сечовини (діабетон).

На момент госпіталізації гіперглікемія пацієнтів II групи складала 15-19 ммоль/л, що можна пояснити стресовою гіперглікемією. Пацієнтам відразу проводилася корекція

глюкози крові інсуліном короткої дії. Протягом стаціонарного лікування було відтитровано дозу інсуліну, на фоні інсулінотерапії глікемія склала $7,9 \pm 0,7$ ммоль/л. В результаті оцінки рівня глюкози крові на фоні інсулінотерапії було виявлено, що у хворих на ГІМ на фоні ЦД 2 та СН відповідний показник був на 71,7% ($p < 0,001$) вищим порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 та на 83,7% ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Група ГІМ без ЦД 2 та контрольна група не продемонстрували статистично значимої різниці показників ($p > 0,05$) (таблиця 3 у додатку В).

Впродовж всього періоду лікування ГІМ всім хворим призначалась стандартна схема лікування згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 року та № 1936 від 14.09.2021 року): наркотичні анальгетики – морфін (Морфіну гідрохлорид, ХФП «Здоров'я народу», Україна) у дозі 1% – 1мл в/в; вазодилітатори – нітрогліцерин («Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) у дозі 10мг/мл – 2мл, в/в та ізосорбїду динітрат (Нітросорбїд, Борщагівський ХФЗ, Україна) у дозі 10 мг через 8 годин; сечогінні засоби – фуросемід 10 мг/мл – 2мл, в/в («Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна); двокомпонентна антитромбоцитарна терапія – ацетилсаліцилова кислота (АСК) 100 мг зранку (аспирин-кардіо, Баєр Шерінг Фарма АГ, Німеччина), тикагрелор 90 мг через 12 годин (Брилінта, АстраЗенека АБ, Швеція); низькомолекулярні гепарини – еноксіпарин 100 МО/кг (1мг/кг) підшкірно через 12 годин (Клексан, Санофі-Авентис Дойчланд ГмбХ); статини – розувастатин 40 мг на ніч (Роксера, КРКА, Словенія); ІАПФ – раміприл 2,5-5 мг два рази на добу (Рамізес, АО «Фармак», Україна) за непереносимості ІАПФ хворим призначались блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) – валсартан 80 - 320 мг зранку (Вальсакор, КРКА, Словенія), β 1-селективний адреноблокатор – бісопролол 2,5-5 мг два рази на добу (бісопролол, КРКА, Словенія) [221, 222].

Хворі, які страждали ЦД 2 отримували лікування згідно з Уніфікованим клінічним протоколом екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (Наказ МОЗ України №

1118 від 21.12.2012 року): ЦД 2 в гострому періоді інфаркта лікувався інсуліном короткої дії (Фармасулін Н, АТ «Фармак», Україна) підшкірно та дієтотерапією, а в післяінфарктному періоді хворі отримували метформін (Сіофор, Берлін-Хемі АГ, Німеччина) у дозі 2000 мг на добу.

З метою оцінки впливу на клініко-патогенетичні чинники перебігу СН хворим на ГІМ на фоні ЦД 2 та без нього до стандартної схеми лікування включили АМКР еплеренон (Еплетор» табл. 25 мг № 30, виробник ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), іНЗКТГ2 – емпагліфлозин (Джардінс, табл 10 мг №30, виробник Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany) або їх комбінацію.

Пацієнтам досліджуваних груп проводилась реперфузійна терапія шляхом: перкутанного коронарного втручання (ПКВ) та ревазуляризації інфаркт залежної судини – 78 (87%) хворим. У випадку відмови хворим, або наявності протипоказань ПКВ та стентування не проводились – 12 (13%). ПКВ та стентування інфаркт-залежної коронарної артерії проводилося в відділенні інтервенційної кардіології з БРІТ та рентгено-хірургічним блоком КП «ПОКМКЦ ПОР». Кількість проведеної реперфузії шляхом стентування склала 55 (91,7%) випадків у хворих на ГІМ з СН та супутнім ЦД2 та 23 (76,7%) випадки у хворих, які не страждали ЦД 2. Хворі, які отримали системну тромболітичну терапію в дослідження не включались.

Терапія, яку отримували хворі, представлена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Терапія, яка призначалась хворим на ГІМ, який ускладнений ГЛШН на фоні ЦД 2 та без нього (n=90)

Препарати, які назначалися хворим	Кількість хворих, n	Відносна частка, %
АСК, навантажувальна доза	90	10
Інгібітори P2Y12, навантажувальна доза	90	100
Наркотичні анальгетики (морфін)	54	60
Нітрогліцерін, в/в	58	64,4
Фуросемід, в/в	21	23,3
АСК	90	100

Інгібітори P2Y12 (тікагрелор)	90	100
НМГ (еноксапарин)	90	100
бета-адреноблокатори (бісопролол)	88	97,8
ІАПФ/БРА-II	84	93,3
Раміпріл	75	83,3
Валсартан	9	10
Статини (розувастатин)	90	100
Вазодилататори, per os (іzosорбїду динїтрат)	26	28,9
їнсулін короткої дії	60	100
АМКР (еплеренон)	30	33,3
їНЗКТГ2 (емпагліфлозин)	15	16,7
Комбїнація АМКР та їНЗКТГ2	15	16,7

2.2. Методи дослідження

Обстеження проводилося у гострому періоді інфаркту міокарда (з 1 по 10 день з моменту госпіталізації в стаціонар). Методи обстеження пацієнтів були наступним: комплекс методів загально-клінічного обстеження пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями та захворюваннями ендокринної системи. Обстеження пацієнтів включало вивчення скарг, особливостей анамнезу, антропометричне обстеження, лабораторні, інструментальні та біохімічні методи.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою (індекс Кетле) = (маса тіла (кг)) / (зріст (м))².

Результати оцінювались згідно рекомендацій ВООЗ, де значення ІМТ < 18,5 розцінювали як дефіцит маси тіла, ІМТ ≥ 18,5 < 25,0 кг/м² - як нормальна маса тіла; ≥ 25,0 < 30,0 кг/м² - як надлишкова маса тіла; ≥ 30,0 < 35,0 кг/м² – I ступінь ожиріння; ≥ 35,0 < 40,0 кг/м² – ожиріння II ступеню; ≥ 40,0 кг/м² – ожиріння III ступеню.

Дослідження АТ виконувалося аускультативно за методом Короткова сфігмоманометром Microlife (зав. № В81801825,). Перед вимірюванням АТ пацієнти 5 хвилин проводили у спокійній обстановці. Вимірювання АТ проводили тричі з інтервалом 10 хвилин і розраховували середнє значення АТ. Під час вимірювання

використовували стандартну манжету довжиною 35 см та шириною 12-13 см або манжети меншого та більшого розмірів, відповідно, для худих та повних (окружність плеча > 32 см) рук. При вимірюванні АТ манжету розміщували посередині плеча на рівні серця так, щоб нижній край манжети знаходився вище ліктьової ямки на 2-2,5 см, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець. АТ (систоличний та діастолічний) фіксувався у фазі I і V (зникнення) тонів Короткова, відповідно. Вимірювання проводилось на обох руках, аби виявити можливу різницю.

Найбільш поширений у світі навантажувальний тест 6 хвилинної ходьби, який використовується для визначення фізичної толерантності та об'єктивізації функціонального статусу пацієнтів з СН, оцінки прогнозу захворювання та ефективності терапії.

На 2 та 3 огляді при проведенні проби з 6 хвилинною ходьбою ставилось завдання пройти якнайбільшу дистанцію за 6 хвилин у власному темпі, після чого пройдена відстань реєструвалась. Досліджуваному дозволено сповільнювати темп та зупинятися, але за можливості слід одразу продовжувати ходьбу. Через 6 хвилин визначається, скільки метрів пройдено або проба зупинялась і пройдена відстань вимірювалась раніше, якщо у пацієнта з'являлися виражена задишка, біль за грудиною, пітливість, виражена слабкість.

За пройденою дистанцією визначався ФК СН. Пацієнти, які за 6 хвилин пройшли 426 - 550 метрів відповідають I ФК, 300 - 425 метрів – II ФК, 150 – 300 метрів - III ФК, менше 150 метрів – VI ФК.

Забір крові для лабораторних досліджень проводили натще, в період з 8 до 9 години ранку. Забір крові проводився з ліктьової вени, накладаючи джгут на передпліччя, шляхом малотравматичної венепункції короткою голкою, самопливом у вакутаймер. Сироватку крові для дослідження отримували шляхом центрифугування цільної крові при 3000 обертів в хвилину протягом 10 хвилин.

Визначення гематологічних, біохімічних та імунологічних показників крові виконували на базі клініко-діагностичної лабораторії КП «ПОКМКЦ ПОР» (Акредитаційний сертифікат Міністерства охорони здоров'я України серії МЗ № 015500 від 10.01.2022).

Обстеження включало наступне:

Клініко-лабораторні методи:

- Аналіз крові загальний проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі BC-5150 фірми Mindray (Китай), (зав. № SR-78002211, свідоцтво про повірку № 13-21/P-2392 від 04.2023 р.), з використанням лізуючих реагентів «M-52 DIFF» та «M-52 LH» (Mindray, Китай), згідно з інструкцією виробника.

- Аналіз сечі загальний проводили на аналізаторі сечі Cobal U411 фірми «Roche» (Швейцарія) (зав. № 12902/5000878E, свідоцтво про повірку № 13-21/P-2391 від 04.2023 р.), з використанням тест-смужок «Combur-10-M» (Німеччина), згідно з інструкцією виробника.

- Біохімічні дослідження (рівень АЛТ, АСТ, креатиніну, сечовини, зального білку, загального білірубіну, глюкози крові, ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ТГ, глікозильованого гемоглобіну) здійснювали на біохімічному аналізаторі BS-240 фірми Mindray (Китай) (зав. № YX-78001024, свідоцтво про повірку № 13-21/P-2396 від 04.2023 р.), з використанням наборів реактивів для визначення ALT, AST, UREA, CREA, TP, Bil-T, Glu, A1c, TC, HDL-C, LDL-C, TG (Mindray, Китай).

Рівень глікованого гемоглобіну відповідно до Національної програми зі стандартизації глікогемоглобіну (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) визначали з використанням набору реактивів для визначення A1c (Mindray, Китай), згідно з інструкцією виробника. Великою виключення ЦД 2 для даного набору вважається концентрація A1c (NGSP) або більш розповсюджена його аббревіатура HbA1c < 5,9%.

- Імунологічні дослідження (BNP, тропонін I) проводили на аналізаторі автоматичному імунохемилюмінесцентному «CL-1000» фірми Mindray (Китай) (зав. № YQ-78000880, свідоцтво про повірку №13-21/P-2397 від 04.2023 р.).

Рівень BNP досліджували за допомогою тест-системи для визначення BNP «Mindray» (Китай), згідно з інструкцією виробника, який дозволяє проводити вимірювання в діапазоні концентрацій від 0 до 3300 пг/мл.

Дослідження тропоніну I проводили за допомогою тест-системи для визначення

hs-Troponin I «Mindray» (Китай), які дозволяють провести вимірювання в діапазоні концентрацій від 0 до 75 нг/мл. Великою виключення ГІМ для даного набору вважається концентрація тропоніну I < 0,04 нг/мл.

Дослідження Na^+ , K^+ , Ca^{++} в сироватці крові виконували на аналізаторі електролітів Converqs ISE comfort Analyzer M05 (Convergent Technologies GmbH and Co.KG, Німеччина) (зав. № 2689, свідоцтво про повірку № 13-21/P-2398 від 04.2023 р.). Визначення електролітів крові проводили з використанням наборів колібрувальних розчинів (рівень 1, рівень 2) та електродів Na^+ , K^+ , Ca^{++} виробництва Converqs ISE (Німеччина).

Для реєстрації ЕКГ використовували електрокардіографи BeneHeart R3, виробник HEASO (Велика Британія) (зав. № FK-9C020974, свідоцтво про повірку 13-21/P-3064 від 07.2023 р.), Мідас-ЕКІТ фірми MIDA (Китай) (зав. № 1706, свідоцтво про повірку № 13-21/P-3094 від 07.2023 р.), 12 каналний Bene Heart 12 виробник HEASO (Велика Британія) (зав. № 9B1018100, свідоцтво про повірку № 13-21/P-3059 від 07.2023 р.) оцінювали дев'яцію сегмента ST, зубець T, наявність/відсутність зубця Q та P.

Дослідження варіабельності, турбулентності, коефіцієнтів прискорення та сповільнення серцевого ритму, IC, SI, частоти серцевих скорочень (ЧСС) та значення QT проводили за допомогою системи добового дослідження варіабельності і турбулентності серцевого ритму Комплекс ЕКГ холтерівського моніторингу з ПК Кардіосенс («МЕДІКА-ХАІ», Харків, Україна; зав. № 023-2, свідоцтво про повірку № 13-21/P-2380 від 04.2023 р.). Апарат холтерівського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) забезпечує зображення ритмограми як у реальному часі на екрані монітора з можливістю роздрукування, так і в записі до 72 годин, що дає можливість отримати таблицю значень, ритмограму, спектрограму, скатерограму, інтервалограму [223].

Усі методи та показники ХМ ЕКГ, які були використані у роботі, були рекомендовані Європейським товариством кардіологів та Північноамериканським товариством кардіостимуляції й електрофізіології [224].

Метод оцінки ВСР аналізує стан механізмів регуляції фізіологічних функцій в організмі людини, а саме, загальну активність регуляторних систем, нейро-

гумональних регуляції серця. Метод заснований на вимірі часових інтервалів між R зубцями ЕКГ (інтервали RR), побудові рядів кардіоінтервалів і подальшого аналізу отриманих числових рядів різними математичними методами.

ВСР визначали спектральним методом, який отримав розповсюдження у медичній практиці. Спектральний аналіз частоти коливань напруги дає інформацію про розподіл напруги залежно від частоти коливань. Спектральний аналіз ВСР дозволяє кількісно оцінити різні частотні коливання серцевого ритму і наглядно графічно оцінити співвідношення компонентів серцевого ритму, які показують активність деяких складових регуляторного механізму. На рис. 2.3 наведено приклад ВСР який отримано за допомогою програми CardioSens при проведенні нашого дослідження.

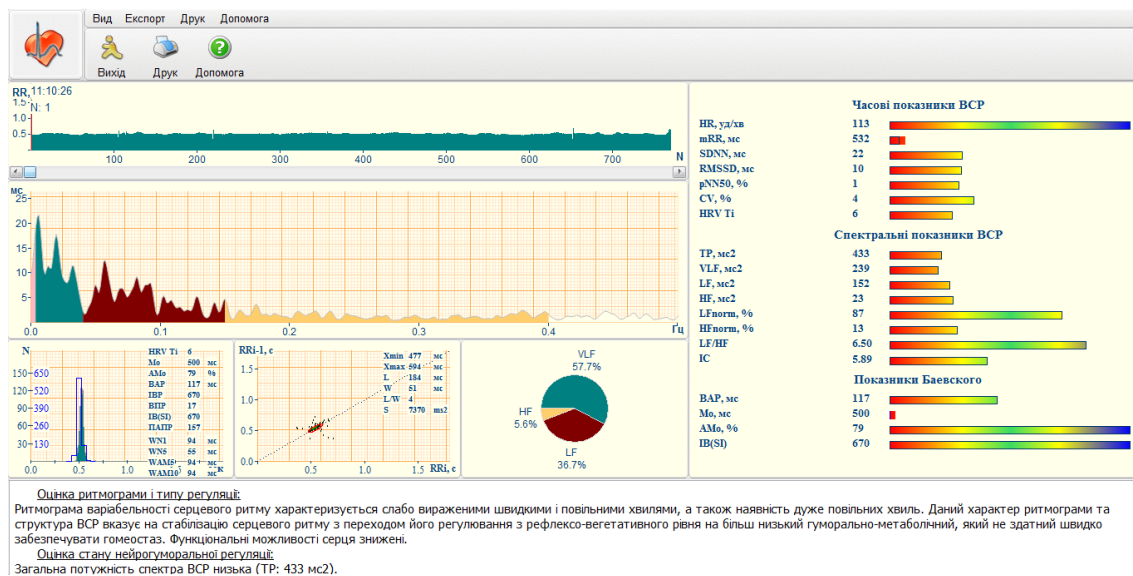


Рисунок 2.3 – Приклад варіабельності серцевого ритму отриманий програмою CardioSens

При проведенні спектрального аналізу ВСР важливе значення має об'єм вибірки. Спектральний метод ВСР базуються на побудові спектрів послідовності довжин серцевих циклів. У спектрі виділяли чотири характерні компоненти. Ці компоненти відповідають діапазонам дихальних та повільних хвиль 1-го і 2-го порядків. У науковій літературі ці спектральні компоненти отримали назви: високочастотних (HF) низькочастотних (LF), дуже низькочастотних (VLF) та найбільш ультранизькочастотних (ULF) складових. Нормальні значення компонентів

ВСР які ми використовували з метою виконання поставлених задач представлені на табл. 2.4.

- High Frequency (HF) – це дихальні хвилі, зона високих частот (0,15 -0,4 Гц), 2,5-6,5 сек.
- Low Frequency (LF) – це повільні хвилі 1 порядку, зона низьких частот (0,04 - 0,15 Гц), 6,5 -2,5 сек.
- Very Low Frequency (VLF) – це повільні хвилі 2 порядку, зона дуже низьких частот (0,0033 - 0,04Гц), 25-333 сек.
- Ultra Low Frequency (ULF) - це зона наднизьких частот (0-0,0033 Гц).

Таблиця 2.4

Норми компонентів варіабельності серцевого ритму

Показник	Одиниці виміру	Нормальні значення показників (M+m)
TP	мс ²	3466±1018
VLF	мс ²	1547±127
LF	мс ²	687±79
HF	мс ²	375±36

При спектральному аналізі ВСР, для кожного з його компонентів вираховувалась абсолютна сумарна та середня напруга в діапазоні, значення максимальної рівноваги від Total Power (загальної потужності ВСР) в усіх діапазонах. Потужність зони VLF дозволила оцінити міру впливу нейрогуморальних факторів, гуморальну регуляцію та коливання метаболізму. Потужність зон LF і HF дозволила оцінити симпато-парасимпатичну модуляцію барорефлекторної природи, симпатичний тонус та парасимпатичну регуляцію. Крім компонентів ВСР, визначалась і загальна потужність спектра, яка відображала загальну активність вегетативного впливу на серцевий ритм. TP визначається як сума потужностей ULF, VLF, LF, HF.

При реєстрації ЕКГ протягом доби вагомий вплив на значення ВСР мали циркадні коливання (день/ніч) серцевого ритму. Крім того, на ВСР значний вплив має

фізична активність пацієнта, стресові чинники, патологічні стани, прийом їжі та інші фактори впливу. За даними спектрального аналізу ритму серця також визначались: SI – індекс напруги регуляторних систем (стрес індекс), цей показник відображає напругу регуляторних систем (ступінь переваги активності центральних механізмів регуляції над автономними), який в нормі від 2 до 8 у.о. та IC – індекс централізації, який відображає перевагу активності центрального контура над автономним, нормальне значення якого від 50 до 150 у.о.

Програма CardioSens виконує автоматичний аналіз порушень ритму і переводить у вікно класифікацій ритму і аритмій. По умовчання відображується гістограма з порушеннями ритму за весь час холтерівського моніторування, це дозволяє проаналізувати на гістограмі всі або лише задані нами типи порушень (одиначні ШЕС, групові ШЕС, пароксизми тахікардій, паузи і. т.д.). Альтернативним, і набагато зручнішими є відображення зареєстрованих порушень серцевого ритму у вигляді карти порушень, де відображаються всі зареєстровані програмою порушення ритму у вигляді так званої «карти», де кожен рядок – це густина порушень даного типу протягом всього періоду запису. Ця форма відображення, дає можливість дивитися на порушення ритму серцевого не ізольовано, а на фоні загальної добової динаміки серцевого ритму. Гістограма інтервалів RR, яка відразу відображується, дає можливість оцінити локальний характер серцевого ритму на фоні якого зареєстровано дане порушення.

Турбулентність серцевого ритму (Heart Rhythm Turbulence, HRT) – оцінює короточасні флуктуації тривалості синусового циклу які слідує за одиночними передчасними комплексами шлуночкового походження, як відповідь на короточасну зміну артеріального тиску протягом компенсаторної паузи. Зазвичай відразу після ШЕС синусовий ритм прискорюється і потім знову сповільнюється, повертаючись до вихідних значень.

Аналіз TSP ґрунтується на обробці послідовності інтервалів RR, сформованою при добовому ЕКГ моніторуванні. Аналіз виконується лише в тому випадку, коли при ЕКГ записі виявляється не менше десяти одиночних ШЕС, показників TSP, що будуть відповідати заданим для обчислення вимогам. У цьому і полягає принципова

відмінність методів аналізу ВСР і ТСР. Аналізуючи ВСР, для отримання достовірних результатів, бажана повна відсутність або мінімальна кількість екстрасистол при ЕКГ моніторингу, а аналіз ТСР базується якраз на постекстрасистолічних збуреннях серцевого ритму. На рис. 2.4 наведено приклад показників ТСР які отримано за допомогою програми CardioSens при проведенні нашого дослідження.

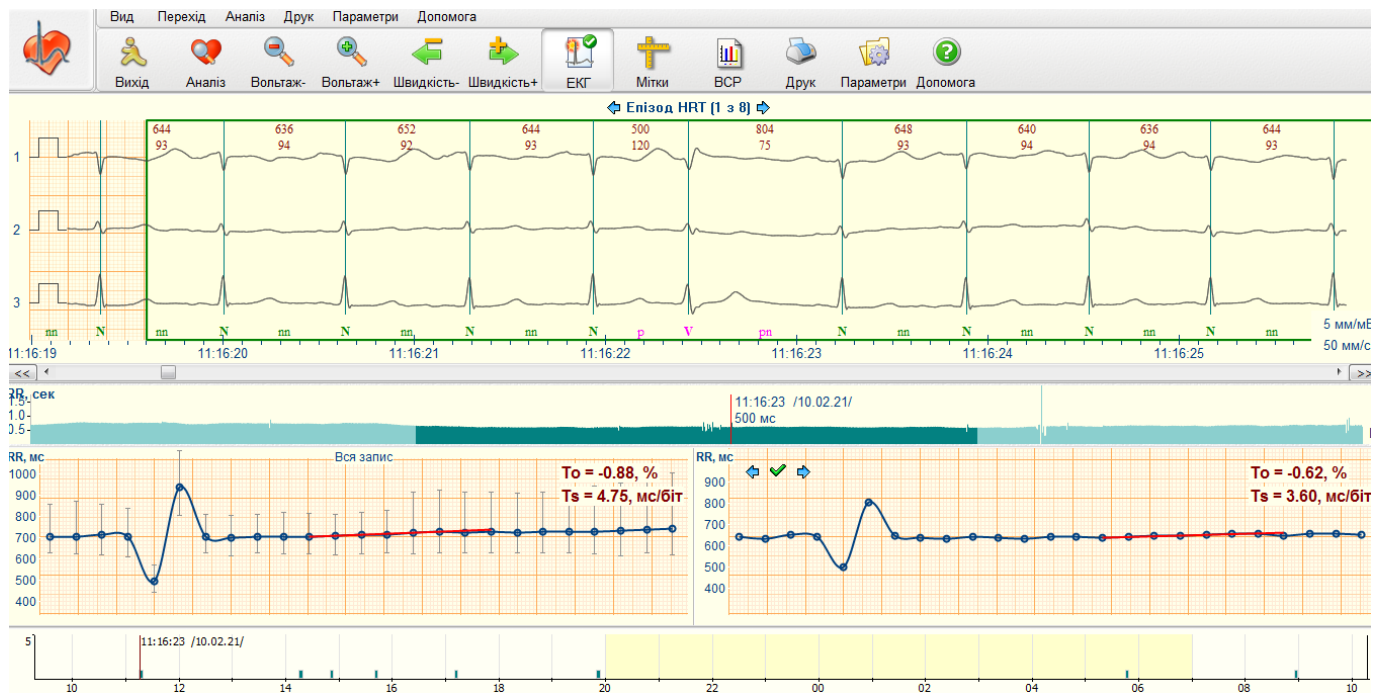


Рисунок 2.4 – Приклад турбулентності серцевого ритму отриманий програмою CardioSens

Дослідження ТСР включало визначення основних числових параметрів таких як, початок турбулентності – turbulence onset (T_0) та нахил турбулентності – turbulence slope (T_s). Феномен T_0 має спільний зв'язок передчасного скорочення пов'язаного з неповним наповненням порожнин серця в діастолу, внаслідок чого знижується ударний об'єм. Це знижує рівень АТ, що приводить до активації аортальних і каротидних барорецепторів та збільшення ЧСС через барорефлекторну дугу. T_0 розглядається, як величина прискорення синусового ритму відразу після ШЕС. Феномен T_s пояснюється як збільшення ударного об'єму та підвищення АТ (феномен постекстрасистолічного потенціювання) з моменту компенсаторної паузи, а підвищений АТ через барорефлекс знижує ЧСС. T_s розглядається, як інтенсивність сповільнення серцевого ритму, яке слідує за його прискоренням. Формування ТСР

схематично можна відобразити наступною послідовністю: ШЕС викликає компенсаторну паузу унаслідок чого знижується АТ, що в свою чергу через барорефлекс викликає підвищення ЧСС та АТ, який (через барорефлекс) призводить до зниження ЧСС.

Показник T_0 визначається, як співвідношення різниці між сумами значень двох перших синусових інтервалів RR, які слідують за ШЕС, і останніх двох синусових інтервалів RR перед ШЕС до суми двох синусових інтервалів RR перед ШЕС, яке виражене у відсотках. Розрахунок показника T_0 виконувався за наступною формулою: $T_0 = 100 \times ((RR_1 + RR_2) - (RR_{-3} + RR_{-2})) / (RR_{-3} + RR_{-2})$, де RR_1 та RR_2 - інтервали RR, які виникають відразу після компенсаторної паузи, а RR_{-2} та RR_{-3} - інтервали RR, котрі передують ектопічному комплексу.

Показник T_s визначали за розрахунком нахилу змін інтервалів RR використовуючи прямі ліній регресії для кожних із п'яти інтервалів RR з наступних двадцяти інтервалів за компенсаторною паузою $RR_1 + RR_5, RR_2 + RR_6 \dots RR_{16} + RR_{20}$. Максимальний позитивний регресійний нахил використовувався як показник T_s , який відображений в $мс/RR$.

За норму вважалось значення показника початку турбулентності ($T_0 < 0\%$) та нахилу турбулентності ($T_s > 2,5$ мс/біт). Значення $T_0 > 0\%$ або $T_s < 2,5$ мс/біт, вважалось за патологічне, і такі значення потребували детальної уваги, так як ризик виникнення життєво-небезпечної ектопії у таких пацієнтів є вкрай високим. Зростання частоти серцевих скорочень (ЧСС) з наступним короткочасним сповільненням, вважалось фізіологічною відповіддю на ШЕС.

Показники TSP визначаються для кожної ШЕС і вони можуть бути представлені попереднім значенням із стандартним його відхиленням, також допускаються середні значення показників для груп ШЕС, які відповідають критеріям відбору, а саме нормалізованому інтервалу щеплення. Не аналізувались інтервали RR, які відповідали таким значенням: $RR < 300$ мс, $RR > 2000$ мс, з різницею між попередніми RR інтервалами > 200 мс, і з відмінністю від середнього більше ніж на 20% з п'яти послідовних синусових RR інтервалів. До аналізу TSP включались лише ті записи

ЕКГ, в яких є ШЕС з індексом передчасності більше 20% та інтервал RR після екстрасистоли, який є довшим за середній RR інтервал на 20 і більше % [225].

Під час дослідження було проаналізовано ЧСС протягом доби з метою встановлення зв'язку між збільшення ЧСС та показниками ТСР. Нормальними вважались значення ЧСС в діапазоні від 60 до 90 ударів за хвилину.

Phase-rectified signal averaging (PRSA) – це метод який дозволяє проаналізувати закономірності прискорення та сповільнення ритму серця за умов невизначеності фази наступної хвилі серцевого ритму [226]. Для методу PRSA в якості прив'язки обиралась певна фаза процесу коливання, які об'єднували окремі коливання, відображаючи їх як синфазні. Усереднення процесу практично виключає своєрідності, котрі не мають повторень. В якості anchor (вузлові точки відліку) запропоновано застосовувати точки, на яких відображається збільшення або зменшення значень часового ряду RR інтервалів. Усереднення здійснюється і у окремих округах вузлових точок, при такій процедурі усереднення сегменти тимчасового ряду, приєднані до точок відліку, можуть накладатись один на одну. В дисертаційній роботі аналізувались результати добових записів ЕКГ, отриманих при використанні системи холтерівського моніторингу CardioSens (Медика-ХАІ, м.Харків, Україна). Порівнювались тимчасові ряди інтервалів RR формували шляхом їх експорту в текстовий файл, який реалізується в системі Cardiosens v3.0.

Для розрахунку коефіцієнтів сповільнення ритму серця – deceleration capacity (DC), тобто збільшення RR інтервалу та acceleration capacity (AC) у разі прискорення серцевого ритму використано оригінальний алгоритм, який було розроблено та надано для дослідницьких цілей Робочою Групою Біологічних Сигналів Мюнхенського технічного університету під керівництвом Professor Dr. Georg Schmidt (Working Group of Biological Signal Analyses in Technische Universität München) та затверджено International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus та American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific [227].

Автори запровадили найпростіші оціночні характеристики графіка PRSA, що відбивають деякі адаптивні характеристики серця. Ці характеристики змістовні і у

випадку інших циклічних процесів, наприклад валів, що обертаються. Досліджувались коефіцієнти сповільнення (DC) та прискорення (AC) серцевого ритму. Як показник оцінки для AC приймається різниця між середнім значенням двох точок ($X_{(-2)}, X_{(-1)}$) до вузлової точки або двох точок ($X_{(0)}, X_{(1)}$) після вузлової точки, для оцінки DC серцевого ритму (рис. 2.5).

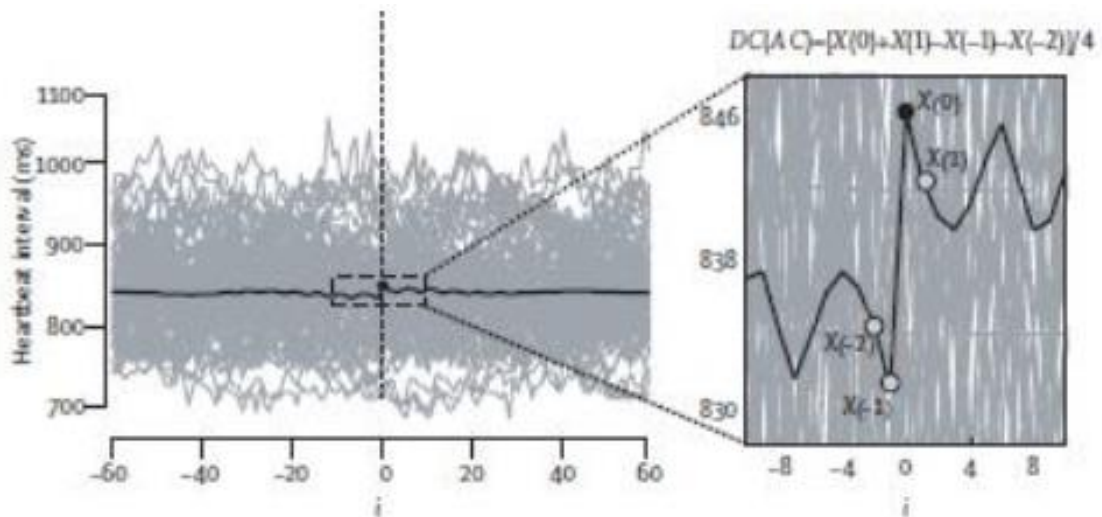


Рисунок 2.5 – Метод PRSA [228]

Коефіцієнт DC більш прогностичний маркер РСС ніж AC, а в комбінації з TPC відображає важкий вегетативний дисбаланс. Значення коефіцієнта DC в інтервалі від 2,5 мс до 4,5 мс характеризували пацієнтів з середнім, менше 2,5 мс високим, а більше 4,5 мс низький ризиком розвитку РСС. Для здорових осіб характерна симетричність коефіцієнтів DC та AC, асиметричність показників з перевагою до сповільнення вважається патологічно.

Для визначення структурно-функціонального стану порожнин серця усім пацієнтам проводили ЕхоКГ на апараті “LOGIQ F8 Series” (Germany, зав. № 601865WXO, свідоцтво про перевірку № 13-21/P-2383 від 04.2023 р.) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц. за загальноприйнятою методикою в М- та В-режимах згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства (American Society of Echocardiography) [229]. Визначали такі структурно-функціональні параметри серця: кінцевий діастолічний розмір правого шлуночка (КДР ПШ), кінцевий діастолічний розмір (КДР) та кінцевий систолічного розмір

(КСР) ЛШ, ФВ ЛШ, розмір лівого та правого передсердя (ЛП, ПП), індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) та відносну товщину стінки ЛШ (ВТСЛШ).

Для розрахунку ФВ ЛШ використовували модифіковану формулу Simpsona: $ФВ = (КДО - КСО) / КДО \times 100\%$. В нормі її значення 55-78%.

Вимірювання об'єму ЛШ за допомогою методики Simpsona виповнялось шляхом складання об'ємі ряду дисків, отриманих в апікальних чотирьох камерних проекціях. Варто підкреслити, що апікальні проекції вважалися отриманими правильно, коли довгі осі ЛШ не відрізняються більш ніж 5 мм. Далі проводився розрахунок ФВ ЛШ за формулою описаною вище.

Розрахунок індексу маси міокарду (ІММ) ЛШ розраховувався за формулою: $ІММ ЛШ = ММЛШ / ППТ$, де ММ ЛШ – маса міокарда ЛШ (ММ ЛШ), ППТ – площа поверхні тіла. Критеріями помірної гіпертрофії ЛШ вважали $ІММ ЛШ > 90 \text{ г/м}^2$, однак $< 125 \text{ г/м}^2$. Клінічно значимим та прогностично несприятливим значенням ІММ ЛШ вважалась величина $> 125 \text{ г/м}^2$ [230].

За формулою Penn Convention розраховувалась ММ ЛШ: $ММ ЛШ = 1,04 \times [(ЗСЛШ + КДР + МШП)^3 - (КДР)^3] - 13,6$ [111].* ЗСЛШ - товщина задньої стінки ЛШ в діастолу, МШП - товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу. Усі початкові показники ММ ЛШ вимірюються в грамах.

Розрахунок ППТ проводили за формулою Du Bois [158]: $ППТ = 71,84 \times (\text{ріст})^{0,725} \times (\text{маса тіла})^{0,425} / 10000$. В цій формулі ріст визначається в сантиметрах, а маса тіла в кілограмах.

З метою оцінки геометрії ЛШ розраховувалась ВТСЛШ, підрахунок якої проводився за формулою: $ВТС = (ЗСЛШ + МШП) / КДР$. Показники ІММ ЛШ та ВТСЛШ дозволяють виділити наступні варіанти геометрії ЛШ, які визначали за класифікацією А. Генуа [231]: нормальна геометрія ЛШ ($ІММ ЛШ < 125 \text{ г/м}^2$; $ВТСЛШ < 0,42$); концентричне ремоделювання ЛШ ($ІММ ЛШ < 125 \text{ г/м}^2$; $ВТСЛШ > 0,42$); концентрична гіпертрофія ЛШ ($ІММ ЛШ > 125 \text{ г/м}^2$; $ВТСЛШ > 0,42$); ексцентрична гіпертрофія ЛШ ($ІММ ЛШ > 125 \text{ г/м}^2$; $ВТСЛШ < 0,42$).

Всі інструментальні дослідження проводились на базі відділення функціональної та ультразвукової діагностики КП «ПОКМКЦ ПОР».

2.3. Методи статистичної обробки даних

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програмних пакетів Prism 5 (version5/03) та Microsoft Excel 2010, методів описової статистики та статистичного аналізу.

Описова статистика представлена у вигляді середнього \pm стандартної помилки середнього ($M \pm m$). Кількісні значення були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху ($Q1-Q3$). Якісні показники були представлені у вигляді абсолютних значень (n) та відсотків (%).

Для аналізу нормальності розподілу величин у вибірках використовували модуль описової статистики (Descriptive Statistics), шляхом визначення критерію Д'Агостіно і Пірсона.

Значення досліджуваних показників між групами порівнювали за допомогою тесту Краскела-Уоліса (одностороннього ANOVA). Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Для порівняння показників між 2-ма вибірками використовували t-критерій Стьюдента для зв'язаних груп у випадку нормального розподілу, або критерій Вілкоксона у випадку його відсутності. Порівняння якісних показників проводили з використанням критерію χ^2 з поправкою Йейтса.

Порівняння показників у динаміці проводилося з використанням однофакторного дисперсійного аналізу Anova для повторних вимірювань з поправкою Бонферроні. Перевірялася нульова гіпотеза про те, що вибірки взяті з нормального розподілу:

H_0 – кожна група має нормальний розподіл;

H_1 – кожна група не має нормального розподілу.

Кореляційний зв'язок між кількісними показниками оцінювали за допомогою коефіцієнту кореляції Пірсона (r).

Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

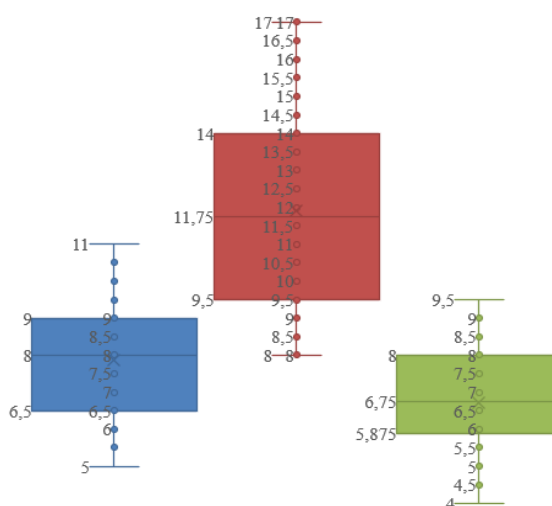
ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА БЕЗ НЬОГО

Для виконання поставлених завдань, відповідно до запланованої роботи й отриманих вихідних даних на початковому етапі були проаналізовані гемодинамічні, лабораторні та структурно-функціональних показники міокарда, оцінена регуляторна ланка організму всіх груп хворих.

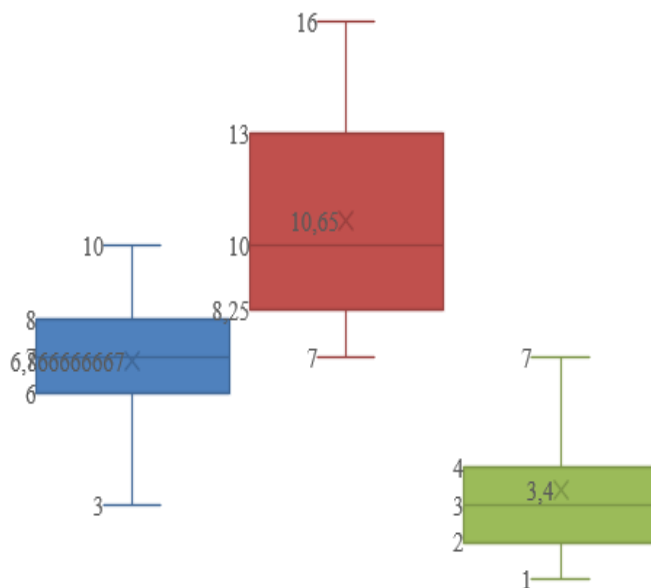
У цьому розділі описані результати першого етапу дослідження, в якому оцінювалась лабораторно-інструментальна характеристика СН у 60 хворих на ГІМ, що страждали на ЦД 2 та 30 хворих на ГІМ з СН без ЦД 2, а також 30 осіб із стенокардією І ФК.

На основі аналізу отриманих даних під час 1 огляду встановлена середня тривалість на ІХС, ГХ, ЦД (Рис. 3.1: А – тривалість ГХ, Б – тривалість ІХС, В – тривалість ЦД) (таблиця 1 у додатку В).

А



Б



В

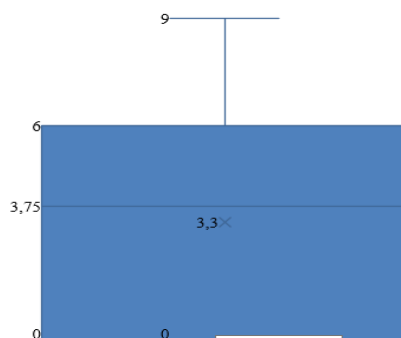


Рис. 3.1. – Порівняння груп дослідження за тривалістю хвороб

Визначали концентрацію тропоніну I у сироватці крові хворих на ГІМ, що ускладнений ГЛШН залежно від наявності чи відсутності ЦД 2, значення якого представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Концентрація тропоніну I у сироватці крові хворих на ГІМ, що ускладнений ГЛШН залежно від наявності чи відсутності ЦД 2 (M±m)

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
Тропонін I, нг/мл	0,9±0,2 (p ₂ <0,001)	1,4±0,3 (p ₃ <0,001)	0,04±0,003

Примітка: p₁ – оцінка достовірності між II та I групами; p₂ – оцінка достовірності між I та контрольною групами; p₃ - оцінка достовірності між II та контрольною групами

Значення тропоніну I було найвищим у хворих на ГІМ з СН на фоні супутнього ЦД 2, де виявлено його підвищення на 55,6% порівняно з хворими, які не страждали ЦД 2, однак статистично значимих відмінностей між групами не встановлено ($p>0,05$). Багатократне підвищення показника тропоніну I встановлено у хворих на ГІМ з СН незалежно від наявності або відсутності ЦД 2, що обумовлено наявністю ГІМ у досліджуваних хворих.

При дослідженні загального аналізу крові (ЗАК) хворих на ГІМ на тлі СН та ЦД 2, групи хворих на ГІМ без ЦД 2 та контрольної групи осіб, отримано дані, які представлені в табл. 2 у додатку В.

У таблиці 2 додатка В наведено Показники ЗАК хворих на ГІМ з СН на фоні ЦД 2 та без нього і контрольної групи осіб (А – HGB, g/L та PLT, $10\times 9/L$; Б – RBC, $10\times 12/L$ та WBC, $10\times 9/L$).

Проведений аналіз показників ЗАК встановив достовірне збільшення вище порогового рівня лейкоцитів крові у хворих з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 та без нього відповідно на 60,7% ($p<0,001$) та 64,3% ($p<0,001$) порівняно з групою контролю, при цьому порівнюючи обидві досліджувані групи між собою отримані результати були недостовірні, незважаючи на підвищення показників в обох групах ($p>0,05$). Показники HGB, RBC та PLT не продемонстрували статистично значимих змін в усіх групах ($p>0,05$).

Отримано дані біохімічного аналізу крові хворих з СН на фоні ГІМ та або без ЦД 2 і контрольної групи осіб, які представлено в таблиці 3 у додатку В.

Досліджуючи показники ліпідного профілю (рис. 3.2) нами було встановлено достовірне підвищення рівня ЗХ та ТГ у групі з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 порівняно з хворими без ЦД 2 відповідно на 22,0% ($p<0,01$) та 31,3% ($p<0,05$). При порівнянні вищезгаданих показників виявлено підвищення їх значень відповідно на 28,3% ($p<0,001$) та 45,5% ($p<0,05$) у групі хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 порівняно з контрольною групою. Аналогічна тенденція зберігалась в групі з ЦД 2, де показники

збільшилися відповідно на 56,5% ($p < 0,001$) та 90,9% ($p < 0,01$) в порівнянні з контрольною групою.

Виявлено тенденцію до незначного збільшення показника ЛПНЩ та зниження значення ЛПВЩ в хворих на ГІМ з СН на фоні ЦД 2 порівняно з хворими без ЦД 2, але достовірної різниці між показниками не встановлено. Однак, аналізуючи показник ЛПНЩ у хворих на ГІМ без ЦД 2, нами відмічено вищий (на 51,5%, $p < 0,05$) рівень ЛПНЩ в порівнянні з контрольною групою. При цьому в групі з супутнім ЦД 2 рівень ЛПНЩ був збільшений на 63,6% ($p < 0,05$) порівняно з контролем. В результаті обстеженні виявлено значуще нижчі показники ЛПВЩ у хворих на ГІМ з СН без ЦД 2 (на 31,6%, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Аналогічна тенденція спостерігалась у хворих з ЦД 2, де показник ЛПВЩ був на 42,1% ($p < 0,001$) меншим в порівнянні з контролем.

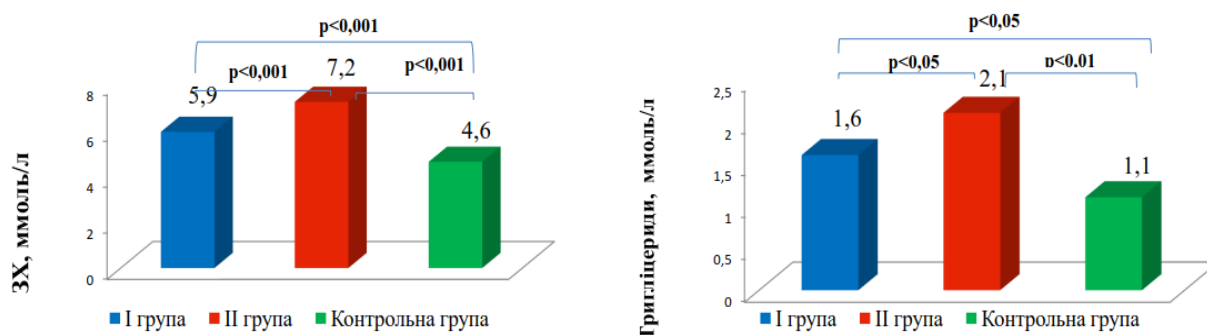


Рис. 3.2 – Показники ліпідного профілю обстежених груп пацієнтів

Ліпідний профіль хворих при порушенні вуглеводного обміну сприяє більш швидкому розвитку атеросклеротичного ураження судин, що являється однією з причин тяжкого перебігу та прогресуванню СН.

В таблиці 3.2 показано, що хворі з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 і без ЦД 2 суттєво не відрізнялися від контрольної групи хворих за рівнем АТ, при цьому різниці в САТ та ДАТ в осіб які були включені в дослідження також не було встановлено ($p > 0,05$).

Клінічна характеристика хворих із СН на фоні ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2 (M±m)

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
ІМТ, кг/м ²	23,7±2,5	29,3±2,5 ($p_3 < 0,05$)	22,3±2,1
САТ, мм рт ст	149 [132-154; 145-159]	150 [130- 158;148-152]	143 [130-149;141-150]
ДАТ, мм рт ст	94 [80-96; 92-98]	93 [91-95; 91-96]	89 [80-93; 88-96]

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між II та I групами; p_2 – оцінка достовірності між I та контрольною групами; p_3 - оцінка достовірності між II та контрольною групами

Встановлено статистично значиме підвищення показника ІМТ на 31,4% ($p < 0,05$) у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 порівняно з контрольною групою. У групі хворих на ГІМ з СН без ЦД 2 виявлена тенденція до незначного підвищення показника ІМТ, однак достовірної різниці в порівнянні як з групою з супутнім ЦД 2 ($p > 0,05$) так і з контрольною групою не було виявлено ($p > 0,05$).

3.1 Результати лабораторних методів обстеження (BNP, HbA1c та електролітів в сировотці крові) у хворих із СН на тлі гострого інфаркта міокарда та або без цукрового діабету 2 типу

При дослідженні показника вуглеводного обміну HbA1c (рис. 3.3) у хворих II групи, де його рівень становив $7,5 \pm 0,4$, виявлено достовірну різницю зі збільшенням його значення на 38,9% ($p < 0,001$) порівняно з хворими I групи, де рівень відповідного показника склав $5,4 \pm 0,3$. Виявлено підвищення показника HbA1c II групі на 47% ($p < 0,001$) в порівнянні з контрольною групою, в останній показник склав $5,1 \pm 0,2$. Отримані дані дають підставу говорити про можливий загальний вплив порушень вуглеводного обміну на функціональний стан організму людини.

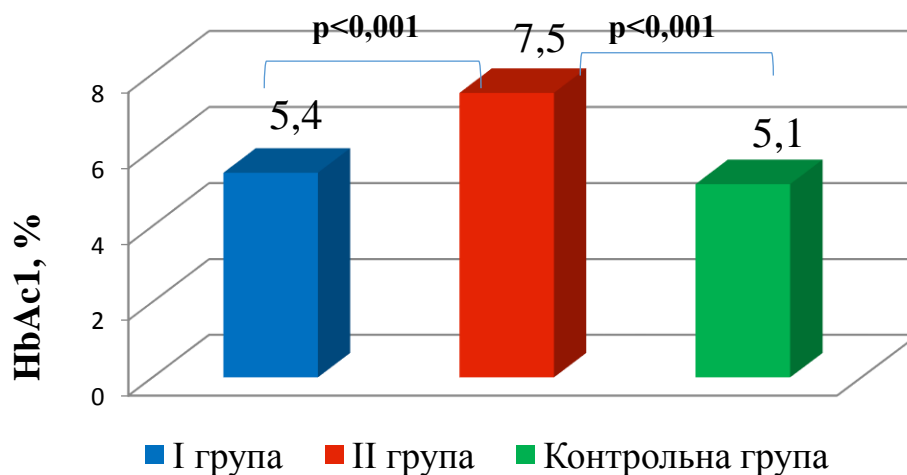


Рис. 3.3 – Рівні показника вуглеводного обміну (HbA1c) у досліджуваних хворих.

Звертає на себе увагу підвищення рівня маркера біомеханічного стресу в обох досліджуваних групах (рис.3.4). У II групі пацієнти мали вищі рівні показника BNP, який склав $423,7 \pm 41,1$ пг/мл, а в I групі – $325,3 \pm 25,6$ пг/мл. При порівнянні експерсії показника BNP виявлено значне його підвищення у 9,3 рази ($p < 0,001$) в II групі хворих між значеннями показника контрольної групи, в останній рівень BNP становив – $45,4 \pm 6,8$ пг/мл. В I групі рівень BNP був більшим у 7,2 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою осіб. Виявлена тенденція до більш вираженого підвищення рівня показника BNP у II групі, де він був вищий на 30,2% ($p < 0,05$) в порівнянні з хворими I групи. Підвищення показника BNP свідчить про наявність СН у досліджуваних групах хворих. Виявлені нами зміни вказують на негативний вплив вуглеводних порушень на перебіг СН у групі хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу.

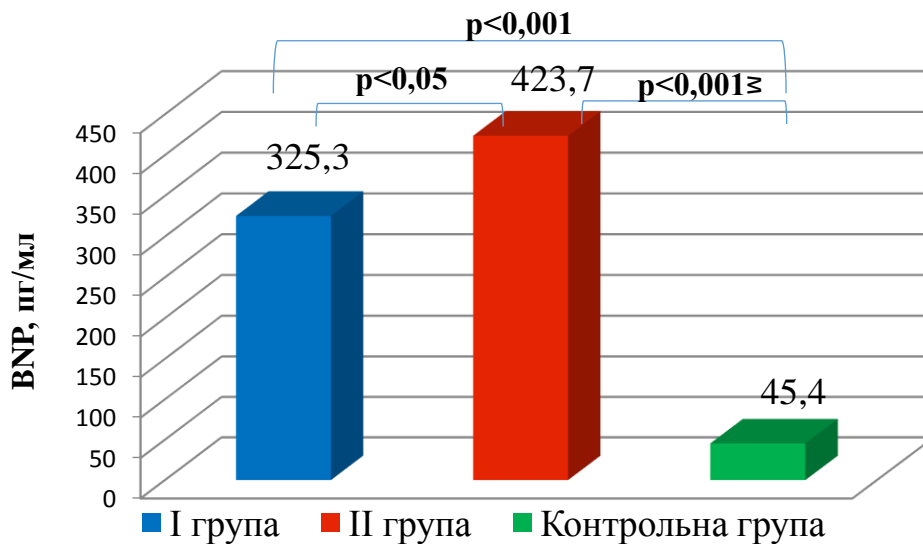


Рис. 3.4 – Рівні маркера біомеханічного стресу (BNP) у досліджуваних хворих

BNP являється біомаркером біомеханічного стресу, який активно вивільняється кардіоміоцитами у відповідь на міокардіальне пошкодження, біомеханічне розтягнення та «перенавантаження» об'ємом, тому значне його підвищення у досліджуваних групах хворих обумовлено рядом чинників: ішемією, реперфузією, некрозом, метаболічним пошкодженням міокарда та наявністю гострої СН. Маркер BNP являється потужним інструментом діагностики СН, стратифікації пацієнтів у групи високого ризику розвитку та прогресування СН, а також в якості ймовірного предиктора ефективності лікування СН, що стане наступним етапом нашого дослідження. Особливо це стосується пацієнтів із ГІМ на фоні ЦД2, які потребують більш глибокого розуміння взаємно обтяжливих механізмів формування коморбідної патології, що призводять до розвитку та прогресування СН.

Отримані дані обумовлені участю ЦД 2 в міокардіальному пошкодженні, який призводить до мікросудинного ендотеліального ураження, а в подальшому і до інтерстиціального фіброзу, що передують підвищенню рівня BNP, розвитку ГІМ та клінічним проявам СН. Підвищення біологічного маркера BNP при ішемічному та метаболічному ушкодженні клітин міокарда, ще до появи проявів СН, залежить від ступеня ураження кардіоміоцитів.

Проведений кореляційний аналіз виявив статистично значимий прямий взаємозв'язок між концентрацією маркера біомеханічного стресу BNP та рівнем показника вуглеводного обміну HbA1c ($r=0,71; p<0,05$) у II групі пацієнтів (рис.3.5), що свідчить про спільну патофізіологічну ланку між СН та ЦД2, синергічний ефект менеджменту обох станів.

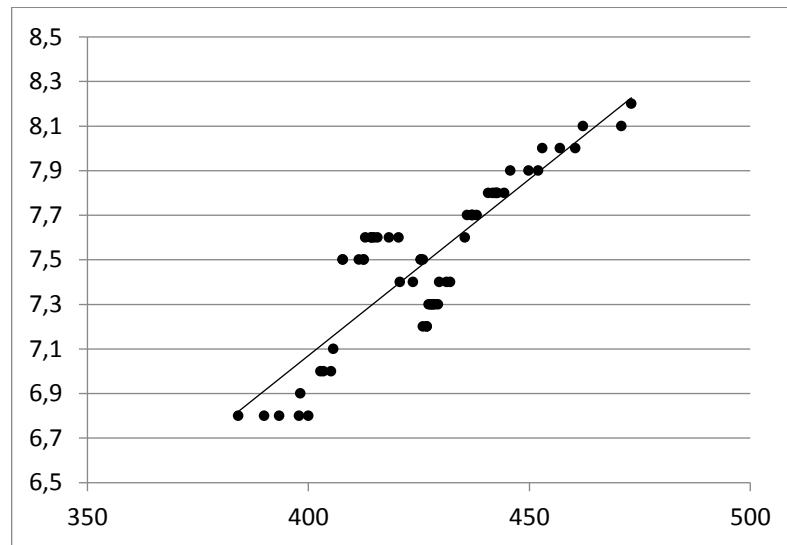


Рис. 3.5 – Кореляційний взаємозв'язок між концентрацією маркера біомеханічного стресу BNP та рівнем показника вуглеводного обміну (HbA1c)

Гіперкальціємія та гіпокаліємія являються найбільш розповсюдженими причинами розвитку шлуночкового ектопізму, у випадку трансформації шлуночкової тахікардії в незворотну фібриляцію шлуночків. Із метою визначення зв'язків між виникненням та прогресуванням шлуночкових аритмій і наростанням турбулентності серцевого ритму та з метою можливості призначення та виключення негативного впливу препаратів групи АМКР було визначено рівні кальція та калія в сироватці крові. Гіпонатріємія, яка відображає надлишок загальної кількості води в організмі по відношенню до загального вмісту натрію. Оскільки загальний вміст натрію тісно пов'язаний з обсягом екстрацелюлярної рідини, гіпонатріємію необхідно розглядати в контексті гіпо-, еу- та гіперволемії, що особливо важливо при розвитку та прогресуванні СН. Na^+ визначався з метою оцінки та виключення негативних впливів при призначенні ІЗКТГ2, який одночасно і односпрямовано переносить натрій (Na^+) та глюкозу у співвідношенні 1:1. Na^+ , що проходить через апікальну мембрану

епітеліальних клітин проксимального каналця, створює електрохімічний градієнт, що дозволяє глюкозі пасивно проникати в клітину. Фізіологічною нормою концентрації іонів кальція в крові є показник (1,1- 1,3) ммоль/л , іонів калія – (3,5- 5,5) ммоль/л, а іонів натрія – (96-110) ммоль/л.

Надаючи оцінку рівням електролітів сироватки крові слід зауважити, що у пацієнтів з СН на тлі ГІМ та ЦД 2 значення показника Na^+ становило $144,9 \pm 1,6$ ммоль/л, а у пацієнтів I групи – $139,3 \pm 1,5$ ммоль/л. Можливо відмітити тенденцію до незначного підвищення рівню Na^+ у II групі та встановлено достовірну різницю зі збільшенням показника ($p < 0,02$) порівняно з I групою пацієнтів. При проведенні порівняльного аналізу рівню Na^+ крові не виявлено статистично значущих відмінностей між I та контрольними групами, в останній рівень Na^+ в сироватці крові становив – $139,8 \pm 1,5$ ммоль/л. Однак у пацієнтів II групи, концентрація Na^+ була вищою ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. При дослідженні показників K^+ та Ca^{++} не було виявлено статистично значимих змін в усіх групах порівняння. Отже, в осіб з ЦД 2 спостерігається достовірне підвищення концентрації іонів Na^+ , однак його рівень не перевищував нормальні значення.

3.2. Дослідження роботи регуляторної ланки організму методом добового холтерівського моніторювання електрокардіограми у хворих із серцевою недостатністю на фоні гострого інфаркта міокарда та або без цукрового діабету 2 типу

Міокардіальне пошкодження та вуглеводні порушення знаходяться в тісному взаємозв'язку з провідною системою серця, яка являється основною ланкою, що впливає на розвиток фатальних порушень ритму, особливо це стосується хворих з СН, тому було досліджено значення показників спектрального аналізу ВСР, ТРС, ІС, SІ, аксилерації та децелерації серцевого ритму у пацієнтів з СН на фоні ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД2.

Спектральний аналіз ВСР упродовж доби був проведений в два етапи, окремо аналізувались показники денного та нічного періоду. Оцінюючи данні ВСР (денний період) можна констатувати, що у пацієнтів із СН на тлі ГІМ з та без ЦД достовірно нижчими є показники загальної напруги ВСР (ТР), що підтверджено як нашим дослідженням, так і рядом світових наукових досліджень [232]. При дослідженні різниці компонентів ВСР в активний період доби встановлено їх вірогідні відмінності між усіма групами дослідження. Оцінюючи ТР, яка відображає сумарну активність вегетативних впливів на серцевий ритм, була виявлена тенденція до значного зниження відповідного показника у обох досліджуваних групах. Було встановлено, що достовірно нижчим є цей сумарний показник у II групі хворих у порівнянні з I групою. У хворих II групи значення показника ТР склало – $22025 \pm 155 \text{ мс}^2$ та було нижчим на 21,9% ($p < 0,05$) в порівнянні з хворими I групи, в останніх значення ТР склало – $2592 \pm 232 \text{ мс}^2$. У пацієнтів II групи встановлено значне зниження значення показника ТР (на 41,5%, $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою, в якій показник ТР склав – $3466 \pm 352 \text{ мс}^2$ (рис. 3.6). Відмічено, що в I групі хворих значення показника ТР знизилось на 25,2% ($p < 0,05$) в порівнянні з групою контролю. При більш достовірному аналізі ВСР – загальна напруга ВСР була пропорційно нижчою за рахунок периферичного контуру, як симпатичної так і парасимпатичної ланки ВНС. Низка досліджень показала, що зниження ВСР є надійним предиктором високого ризику РСС та прогресування СН [233], це знайшло підтвердження і в цьому дослідженні, що обґрунтовує доцільність пошуку нових медикаментозних інотропних середників для лікування хворих із СН на фоні ГІМ та ЦД 2.

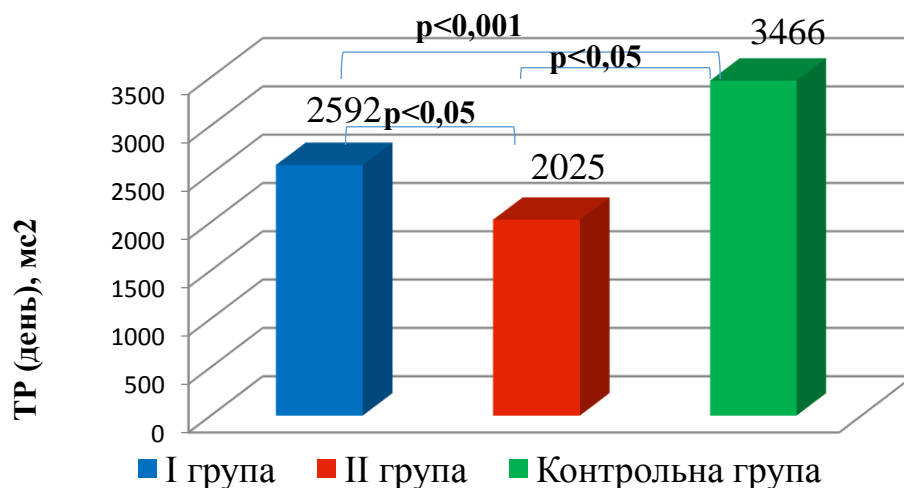


Рис. 3.6 – Показники TR за денний період доби пацієнтів з досліджуваних груп

При дослідженні відносного рівня активності парасимпатичної ланки регуляції (HF) та відносного рівня активності вазомоторного центру (LF) активний період доби, як компонентів ВСР необхідно відзначити, що показник LF та HF знижувався в хворих з СН на фоні ГІМ як за наявності, так і за відсутності ЦД 2 (табл.3.3). В групі ГІМ з діабетом показники LF та HF становили 472 ± 22 мс² та 146 ± 16 мс² відповідно, а у пацієнтів з ГІМ без ЦД2 відповідно – 541 ± 24 мс² та 205 ± 18 мс². Відмічено, що у групі хворих з супутнім ЦД 2 виявлено зниження показника LF на 12,8% ($p < 0,05$) та HF – на 28,8% ($p < 0,02$) порівняно з хворими без діабету. У когорті хворих з СН на тлі ГІМ та ЦД 2 показники LF та HF були найнижчими та відрізнялись від контрольної групи на 23,3% ($p < 0,001$) та 52,9% ($p < 0,001$) відповідно. В останній показники LF та HF склали відповідно 615 ± 25 мс² та 310 ± 20 мс². Схожі дані з дещо меншою тенденцією до зниження отримано при аналізі показників LF та HF у хворих на ГІМ без ЦД 2. В цій групі показники LF знизились відповідно на 12,0% ($p < 0,05$) та HF 33,9% ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

Показники ВСР в денний час у хворих із СН на тлі ГІМ з та без ЦД 2 ($M \pm m$)

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
LF, $мс^2$	541±24 ($p_2 < 0,05$)	472±22 ($p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,001$)	615±25
HF, $мс^2$	205±18 ($p_2 < 0,02$)	146±16 ($p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$)	310±20

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між II та I групами; p_2 – оцінка достовірності між I та контрольною групами; p_3 – оцінка достовірності між II та контрольною групами

Аналогічна тенденція встановлена і щодо рівня ВСР у пасивний період доби. При дослідженні компонентів ВСР (ніч) встановлено їх вірогідні відмінності між усіма групами дослідження. В результаті обстеження виявлено тенденцію до більш значного зниження показника ТР пасивного періоду доби в обох досліджуваних групах в порівнянні активним періодом доби. Встановлено, що значення показника ТР (ніч) у хворих з СН на фоні ГІМ та ЦД 2, склало 1617 ± 121 $мс^2$ та виявлено його зниження на 36,6% ($p < 0,01$) в порівнянні з групою хворих з СН на тлі ГІМ без ЦД 2 в останній відповідний показник становив 2550 ± 212 $мс^2$. У хворих з супутнім ЦД 2 виявлено значне зниження показника ТР (на 52,7%, $p < 0,001$) в порівнянні порівняно з контрольною групою, в котрій ТР зафіксовано в межах – 3418 ± 331 $мс^2$. Встановлено, зниження значення ТР на 25,4% ($p < 0,05$) у пацієнтів із ГІМ, які не страждали діабетом в порівнянні з групою контролю. Показники загальної напруги ВСР за нічний період доби всіх груп дослідження представлені на рис. 3.7.

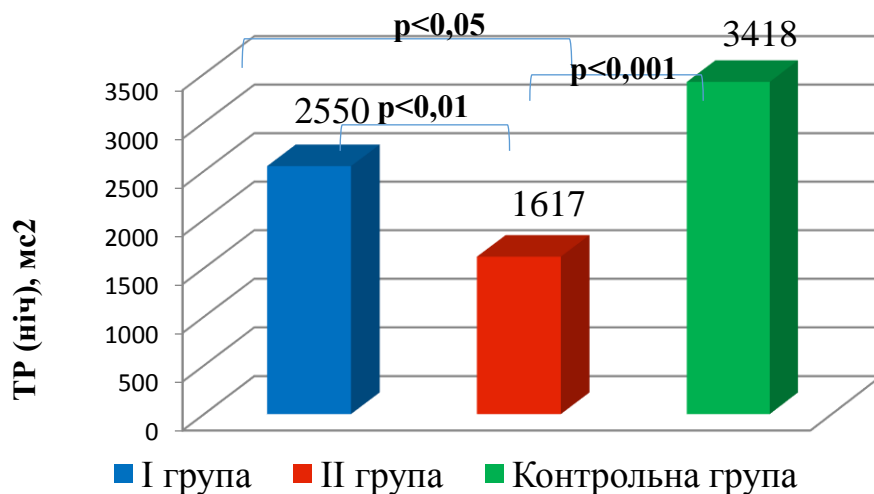


Рис. 3.7 – Показники TP за нічний період доби пацієнтів з досліджуваних груп

Як і в денний, так і в нічний час було отримано схожі дані щодо за показників високочастотних та низькочастотних компонентів ВСР. Необхідно відзначити, що показники LF та HF знижувались в групах пацієнтів з СН на фоні ГІМ як за наявності, так і за відсутності ЦД 2. Показники LF та HF (нічний період доби) в групі ГІМ з ЦД становили 422 ± 20 мс² та 106 ± 16 мс² відповідно, а у пацієнтів з ГІМ без ЦД відповідно – 528 ± 22 мс² та 201 ± 17 мс². Виявлено зниження показника LF на 20,1% ($p < 0,01$) та HF – на 47,3% ($p < 0,001$) спостерігалось у групі хворих з супутнім ЦД 2 в порівнянні з хворими без діабету. У когорті хворих з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 показники LF та HF були найнижчими та відрізнялись від контрольної групи на 29,8% ($p < 0,001$) та 65,0% ($p < 0,001$) відповідно. В останній показники LF та HF склали відповідно 601 ± 24 мс² та 303 ± 19 мс² (табл.3.4). Схожі дані з дещо меншою тенденцією до зниження вищезазначених показників отримано у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2. В останній показники LF знизились відповідно на 12,1% ($p < 0,05$) та HF 33,7% ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Це дозволяє зробити висновок, що зниження в активності регуляторної ланки однаково є нижчими, як в денний, так і нічний період доби.

Показники ВСР в нічний час у хворих із СН на тлі ГІМ з та без ЦД 2 ($M \pm m$).

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
LF, мс ²	528±22 ($p_2 < 0,05$)	422±20 ($p_1 < 0,01$; $p_3 < 0,001$)	601±24
HF, мс ²	201±17 ($p_2 < 0,001$)	106±16 ($p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$)	303±19

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між II та I групами; p_2 – оцінка достовірності між I та контрольною групами; p_3 – оцінка достовірності між II та контрольною групами

При аналізі вищезгаданих компонентів ВСР, які відображено на рис 3.6, 3.7 та таблицях 3.3, 3.4 наглядно показано виражене зниження TP та його складових як в денний, так і в нічний час у групах пацієнтів із ГІМ, що ускладнений СН із зберФВ ЛШ на фоні супутнього ЦД 2 та без нього, порівняно з контрольною групою осіб. Виявлена тенденція до більш вираженого зниження показників ВСР в групі хворих, що страждали ЦД 2. В цій групі було зафіксований найнижчі значення компонентів ВСР порівняно з іншими групами, при цьому вищезазначені зміни спостерігались впродовж усієї доби.

Звертає на себе увагу динаміка зниження значення TP у когорті хворих, що страждали на ЦД 2 та зафіксовано тенденцію до більш вираженого його зниження у нічний період в порівнянні з активним періодом доби. При цьому в інших групах показник незначно відрізнялись у залежності від часу доби.

Крім спектральних показників ВСР, у дисертаційній роботі визначали стрес індекс та індекс централізації регуляторних систем. Була виявлена тенденція до значного підвищення показника ІС в денний період доби у обох досліджуваних групах. У хворих з СН на фоні ГІМ та супутнім ЦД 2 показник був вищим порівняно з хворими з СН на тлі ГІМ без ЦД 2, але достовірної різниці між ними не виявлено. У хворих з супутнім ЦД 2 показник ІС склав $7,12 \pm 0,95$, що у 3,2 рази ($p < 0,001$) вище порівняно з контрольною групою, в якій показник склав $2,22 \pm 0,88$. У хворих на ГІМ

без ЦД 2 показник склав $5,45 \pm 0,94$, що у 2,5 рази ($p < 0,05$) вище порівняно з групою контролю.

Виявлено значне підвищення показника ІС в нічний час у групі хворих на ГІМ з СН з ЦД 2, який склав $7,57 \pm 0,98$ та у 2,1 рази ($p < 0,01$) перевищував показники І групи хворих. В останній відповідний показник склав $3,68 \pm 0,62$. Встановлено виражене підвищення показника ІС у 3,7 рази ($p < 0,001$) в ІІ групі хворих порівняно з контрольною групою в якій показник склав $2,02 \pm 0,55$. У хворих І групи показник був вищим у 1,8 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю (табл. 3.5). Якщо у осіб зі контрольної групи ІС був практично однаковим протягом всієї доби, то у осіб з СН на фоні ГІМ він був в 1,5 рази нижчим в активний період, що вказує на ментальний компонент перебігу захворювання. У осіб ІІ групи такої тенденції ми не встановили. Окремо слід вказати, що у пацієнтів І групи достовірно вищим є в рази ІС, і найвищим він був з осіб з поєднаною патологією (ГІМ, СН та ЦД2).

Така сама аналогія була і в рівні стрес індексу. Виявлено збільшення значень SI в денний час в обох досліджуваних групах. У хворих ІІ групи показник був вищим порівняно з І групою хворих, але статистично значимої різниці між ними не встановлено. У хворих ІІ групи показник SI склав $135,1 \pm 14,3$, що у 2,2 рази ($p < 0,001$) вище порівняно з контрольною групою в якій показник склав $61,3 \pm 8,6$. У І групі хворих показник склав $105,8 \pm 12,1$, що у 1,7 рази ($p < 0,01$) вище порівняно з групою контролю.

В нічний період доби встановлено підвищення показника SI у групі хворих з СН на фоні ГІМ та супутнім ЦД 2, який склав $148,3 \pm 18,0$ та у 1,5 рази ($p < 0,05$) перевищував показники І групи пацієнтів. В останній відповідний показник склав $100,5 \pm 11,3$. Виявлено підвищення значення SI у 2,9 рази ($p < 0,001$) в ІІ групі хворих порівняно з контрольною групою, в якій показник склав $51,2 \pm 7,9$. У І групі хворих показник був вищим у 2,0 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю (табл. 3.5). Зміни цих двох показників ВСР свідчать, що емоційний фактор грає одну з ключових ролей в виникненні та прогресуванні гострого коронарного синдрому та його ускладнень (СН), особливо це стосується хворих з діабетичними формами ангіопатій різного ступеня. Слід відмітити, що у осіб з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 ці показники

були вищими в пасивний період доби, що є посилом від електрофізіологів до клініцистів – що загрози виникнення життєво-небезпечних аритмій, саме в нічний час доби.

Таблиця 3.5

Показники ІС та SІ хворих із СН на тлі ГІМ з та без ЦД 2 (M±m)

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
ІС, день	5,45±0,94 (p ₂ <0,02)	7,12±0,95 (p ₃ <0,001)	2,22±0,88
ІС, ніч	3,68±0,62 (p ₂ <0,05)	7,57±0,98 (p ₁ <0,01; p ₃ <0,001)	2,02±0,55
SІ, день	105,8±12,1 (p ₂ <0,01)	135,1±14,3 (p ₃ <0,001)	61,3±8,6
SІ, ніч	100,5±11,3 (p ₂ <0,001)	148,3±18,0 (p ₁ <0,05; p ₃ <0,001)	51,2±7,9

Примітка: p₁ – оцінка достовірності між II та I групами; p₂ – оцінка достовірності між I та контрольною групами; p₃ – оцінка достовірності між II та контрольною групами

В результаті обстеження виявлено, що показник ЧСС у II групі склав 85,3±4,3 скорочень за хвилину, який на 17,8% (p<0,05) перевищував показник I групи, в якій відповідник показник склав 72,4±3,8 скорочень за хвилину. Встановлено, що показник ЧСС у пацієнтів I групи статистично не відрізнявся (p>0,05) порівняно з групою контролю, в якій ЧСС склала 70,2±3,7 скорочень за хвилину. Найвища ЧСС виявлена в II групі, яка на 21,5% (p<0,01) перевищувала показник контрольної групи (табл. 3.6).

Наступним етапом роботи було встановлення прогностичного значення виникнення життєво-небезпечних аритмій при ГІМ з СН залежно від наявності або відсутності ЦД 2. З цією метою визначались особливості явищ турбулентності серцевого ритму у досліджуваних групах осіб. У процесі дослідження турбулентності серцевого ритму визначали початок турбулентності та нахил турбулентності.

Різниця в показниках турбулентності серцевого ритму всіх груп представлені в таблиці 3.6. Як видно з нижченаведеної таблиці, у хворих II групи показник T₀ склав

$(-9,58 \pm 2,3)$ % та відмічалось достовірне його зниження у 2,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з хворими I групи, в яких показник склав $(-4,12 \pm 1,0)$ % та відповідно у 9,4 рази ($p < 0,001$), ніж у осіб контрольної групи – $(-1,02 \pm 0,28)$ %. При дослідженні показника T_0 хворих I групи встановлено зменшення його значення у 4 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою.

При порівнянні значення T_s отримано схожі дані, які представлено в таблиці 3.6. Показник T_s у хворих II групи склав $1,8 \pm 0,16$ мс/біт, що у 1,3 рази ($p < 0,05$) було нижчим порівняно з хворими I групи, в яких показник T_s склав $2,4 \pm 0,24$ мс/біт. У II групі виявлено зниження показника T_s (у 2,6 рази, $p < 0,02$) порівняно з контрольною групою, де значення T_s склало $4,6 \pm 0,81$ мс/біт. У I групі відповідний показник знизився у 1,9 рази ($p < 0,01$) порівняно з групою контролю.

Так, якщо показник початку турбулентності (T_0) був не зміненим у досліджуваних групах, це свідчить про те, що багаточисленні іонні канали кардіоміоцитів до моменту передчасного ектопічного скорочення ще не повністю відновились і це призводить до вкорочення потенціалу дії (ПД). Передчасне скорочення пов'язане з неповним діастолічним наповненням камер серця, внаслідок чого знижується ударний об'єм (УО) та зменшується скоротливість (механізм Франка-Старлінга). В свою чергу це знижує рівень АТ, призводячи до активації аортальних та каротидних барорецепторів і через барорефлекторну дугу до збільшення ЧСС. Десинхронізація скорочень шлуночків при ШЕС також має певне значення. А от нахил турбулентності – T_s , був достовірно зниженим. З моменту компенсаторної паузи повільні іонні канали кардіоміоцитів повністю відновлюються, що веде до подовження ПД, збільшення УО, підвищення АТ (феномен постекстасиситолічного потенціювання), а підвищений АТ через барорефлекс знижує ЧСС. І серед осіб з ЦД цей показник ТСР був достовірно нижчим, ніж у осіб без поєднання цих патологій.

Показники ЧСС та турбулентності серцевого ритму (T_0 , T_s) у хворих із СН на тлі ГІМ з та без ЦД 2 ($M \pm m$)

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
ЧСС, скорочень за хвилину	72,4±3,8	85,3±4,3 ($p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,01$)	70,2±3,7
T_0 , %	-4,12±1,0 ($p_2 < 0,01$)	-9,58±2,3 ($p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,001$)	-1,02±0,28
T_s , мс/біт	2,4±0,24 ($p_2 < 0,02$)	1,8±0,16 ($p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,01$)	4,6±0,81
АС, мс	-5,2±1,0 ($p_2 < 0,05$)	-5,1±1,1 ($p_3 < 0,05$)	-8,9±1,5
ДС, мс	2,5±0,71 ($p_2 < 0,05$)	0,9±0,21 ($p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,001$)	4,8±0,90

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між II та I групами; p_2 – оцінка достовірності між I та контрольною групами; p_3 – оцінка достовірності між II та контрольною групами

Кореляційний аналіз взаємозв'язку між ЧСС та одного з числових параметрів ТСР (T_s) виявив статистично значимий зворотний зв'язок ($r = -0,75$; $p < 0,02$) у групі хворих II (рис.3.8).

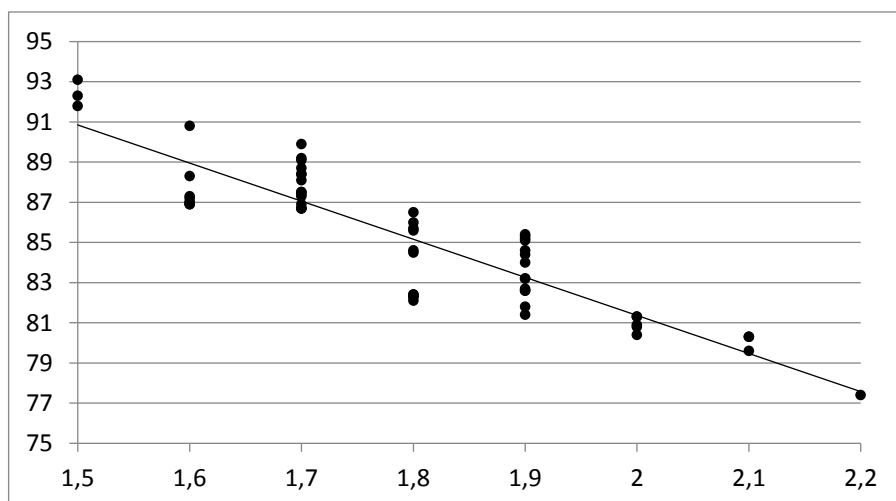


Рис. 3.8 – Кореляційний взаємозв'язку між ЧСС та T_s у хворих із СН на тлі ГІМ та ЦД 2

Численні дослідження показали, що погіршенням прогнозу у хворих з СН пов'язано з зниженням функції блукаючого нерва. Тому було проведено аналіз новітніх предикторів несприятливих наслідків у досліджуємої категорії пацієнтів методом оцінки вагусної модуляції ритму серця. Робочою групою електрофізіологів Мюнхенського Університету (Schmidt G., Bauer A., Kantelhardt J.W.) в 2006 році було встановлено новий підхід розмежування впливу на електрофізіологію серця симпатичної нервової системи та блукаючого нерва, використовуючи алгоритми обробки сигналу, що окремо характеризують уповільнення і прискорення потенціалу серцевого ритму. Як видно з нижченаведеної табл. 3.7, в жодній з досліджуваних груп середньо-статистичний показник DC не перевищував значення 4,5 мс (зниження якого більше 4,5 мс вважається патологічним). Загальнодобове значення показника AC в досліджуваних групах було достовірно ($p < 0,05$) вище за показники контрольної групи. Показник DC був нижчим у I групі у 1,9 рази ($p < 0,05$), в II групі у 5,3 рази ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю. При порівнянні I та II груп між собою значення DC було достовірно нижчим у 2,8 рази ($p < 0,05$) у II групі хворих, тоді як за показником AC достовірності різниці між групами не було встановлено ($p > 0,05$). Зниження здатності уповільнення серцевого ритму є потужним прогностичним фактором смертності при СН на фоні ГІМ та ЦД 2 і кращим ніж ФВ ЛШ.

Найнижчі значення коефіцієнтів DC було зафіксовано в II групі хворих, тоді як на тлі підвищення коефіцієнту AC. Ще однією з особливостей цієї групи було те, що різниця між значеннями коефіцієнтів DC та AC практично відсутня. Так у хворих групи II різниця між показниками DC та AC складала – 2,7 мс, а групи I – 4,2 мс. Аналіз показників AC та DC впродовж доби в усіх групах дав змогу отримати відповідь на питання щодо наявності закономірності змін активності парасимпатичної системи і, відповідно, зниження антифібриляторного захисту ССС. Було виявлено, що хворі на ГІМ мають тенденцію до асинхронності. Ця різниця була найбільш виражена у групі осіб, що страждали на ЦД 2, тоді як контрольна група, навпаки, відрізнялась синхронними змінами рівнів коефіцієнтів DC та AC. Пацієнти з СН на фоні ГІМ мають знижений поріг антифібриляторного захисту організму. Слід

відмітити, що особи, в яких є ще й діабетична ангіополінейропатія – показник децелерації серцевого ритму, є ще більш достовірно нижчим.

Таблиця 3.7

Показники коефіцієнтів прискорення та сповільнення серцевого ритму (АС, DC) у хворих із СН на тлі ГІМ з та без ЦД 2 ($M \pm m$)

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
АС, мс	-5,2±1,0 ($p_2 < 0,05$)	-5,1±1,1 ($p_3 < 0,05$)	-8,9±1,5
DC, мс	2,5±0,71 ($p_2 < 0,05$)	0,9±0,21 ($p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,001$)	4,8±0,90

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між II та I групами; p_2 - оцінка достовірності між I та контрольною групами; p_3 - оцінка достовірності між II та контрольною групами

3.3. Дослідження структурно-функціональних показників серця методом ехокардіографії у пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі гострого інфаркта міокарда з та без цукрового діабету 2 типу

У розділі проведено оцінку окремих прогностичних показників ЕхоКГ у пацієнтів з СН на фоні ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД2. При дослідженні показника КДР ЛШ у пацієнтів обох досліджуваних груп було вищим від показників контрольної групи, а у II групі його значення перевищували норму і склало $5,8 \pm 0,4$ см, серед осіб контрольної групи показник склав – $4,3 \pm 0,2$ см. У пацієнтів I групи (на 7%, $p > 0,05$) та II групи (на 34,9%, $p < 0,01$) показник КДР ЛШ був вищим від контролю, а при порівнянні досліджуваних груп між собою виявився вищим на 26,1%, $p < 0,02$ у II групі.

Схожі дані отримано досліджуючи показник КСР ЛШ. Значення якого було вищим в хворих обох досліджуваних групах в порівнянні з контрольною групою, а у хворих II групи його значення перевищувало норму і склало $4,68 \pm 0,3$ см, найнижчим - знову ж таки у осіб контрольної групи в якій показник склав $3,26 \pm 0,2$ см. У хворих

I групи (на 11%, $p > 0,05$) та II групи (на 43,6%, $p < 0,001$) показник був вищим від групи контролю. При порівнянні досліджуваних груп між собою встановлено підвищення (на 29,2%, $p < 0,02$) показника КСР ЛШ у II групі.

Всі хворі, які були включені в дослідження, мали ФВ ЛШ $> 40\%$. У хворих на ГІМ незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2 ФВ ЛШ була нижчою порівняно з контрольною групою, а у II групі його значення було найнижчим та склало $44,1 \pm 1,6\%$, найвищим – серед осіб контрольної групи, в останній значення ФВ ЛШ склало $58,1 \pm 3,0$ мл. Встановлено, що у I групі (на 15,5%, $p < 0,02$) та II групі (на 24%, $p < 0,001$) ФВ ЛШ була нижчою від значень контрольної групи. При порівнянні груп хворих на ГІМ з СН з та без ЦД 2 між собою ФВ ЛШ була нижчою на (10,2%, $p < 0,05$) у хворих II групи. Значення показників ЕхоКС всіх груп дослідження представлені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Показники ультразвукового дослідження серця хворих на ГІМ, що ускладнений СН зі збереженою ФВ ЛШ на фоні ЦД 2 та без нього (М \pm m)

Показник	Група		
	I (n=30)	I (n=60)	Контрольна група (n=30)
КДР ЛШ, см	4,6 \pm 0,3	5,8 \pm 0,4 ($p_1 < 0,02$; $p_3 < 0,01$)	4,3 \pm 0,2
КСР ЛШ, см	3,8 \pm 0,3	5,0 \pm 0,3 ($p_1 < 0,02$; $p_3 < 0,001$)	3,26 \pm 0,2
ФВ ЛШ (Simpson), %	49,1 \pm 1,8 ($p_2 < 0,02$)	44,1 \pm 1,6 ($p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,001$)	58,1 \pm 3,0
ЛП, см	4,2 \pm 0,2	4,3 \pm 0,2	3,9 \pm 0,1
ПП, см	3,5 \pm 0,2	3,6 \pm 0,2	3,2 \pm 0,1

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між II та I групами; p_2 - оцінка достовірності між I та контрольною групами; p_3 - оцінка достовірності між II та контрольною групами

Оцінюючи інтегральні параметри ЕхоКС встановлено, що значення показника ІММ ЛШ в хворих груп на ГІМ з та без ЦД 2 було вищим від такого в контрольній групі, а у II групі його значення було найвищим і склало $134,5 \pm 8,4$ г/м², найнижчим

– серед осіб контрольної групи – $85,1 \pm 8,5$ г/м². У I групі (на 43,6%, $p < 0,01$) та у II групі (на 58%, $p < 0,001$) значення ІММ ЛШ було вищим від групи контролю. Порівнюючи досліджувані групи між собою – вищим (на 10,1%, $p \geq 0,05$) у II групі хворих. Аналіз досліджуваних показників досліджуємих груп з та без ЦД 2 продемонстрував, що в міру зменшення ВСР та ФВ ЛШ достовірно збільшується ІММ ЛШ.

Виявлено, що показник ВТСЛШ був вищим у пацієнтів обох досліджуваних груп порівняно з контрольною групою, а у хворих II групи його значення було найвищим та склало $0,47 \pm 0,01$, найнижчим – серед осіб контрольної групи, в якій показник ВТСЛШ склав $0,36 \pm 0,03$. Значення показника ВТСЛШ більше в I групі (на 22,2%, $p < 0,02$) та в II групі (на 30,6%, $p < 0,001$) у порівнянні з групою контролю. При цьому порівнюючи досліджувані групи між собою, виявлено збільшення його значення на 6,8% ($p < 0,05$) у II групі осіб. Значення інтегральних параметрів ЕхоКГ всіх груп дослідження представлені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Показники інтегральних параметрів ехокардіографії осіб із СН на тлі ГІМ з та без ЦД 2 ($M \pm m$)

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
ІММ ЛШ, г/м ²	$122,2 \pm 7,2$ ($p_2 < 0,01$)	$134,5 \pm 8,4$ ($p_3 < 0,001$)	$85,1 \pm 8,5$
ВТСЛШ	$0,44 \pm 0,01$ ($p_2 < 0,02$)	$0,47 \pm 0,01$ ($p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,001$)	$0,36 \pm 0,03$

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між II та I групами; p_2 – оцінка достовірності між I та контрольною групами; p_3 – оцінка достовірності між II та контрольною групами

Поєднаний підхід з оцінкою об'ємних та деформаційних характеристик міокарда ЛШ у комбінації з визначенням маркерів електричної нестабільності міокарда та вегетативної регуляції ритму у хворих з СН на фоні ГІМ, як за наявності, так і за відсутності ЦД 2 дозволяє припустити ризик прогресування СН та загрози

розвитку РСС в післяінфарктному періоді, оскільки падіння контрактильності міокарда у поєднанні з аритмогенним субстратом створюють критичний ризик РСС.

Кореляційний аналіз виявив наявність зворотного взаємозв'язку між підвищенням рівню маркера біомеханічного стресу (BNP) та зниженням парасимпатичної ланки регуляції вегетативної нервової системи (HF) ($r=-0,61$; $p<0,05$) у хворих групи з коморбідним цукровим діабетом (рис. 3.9).

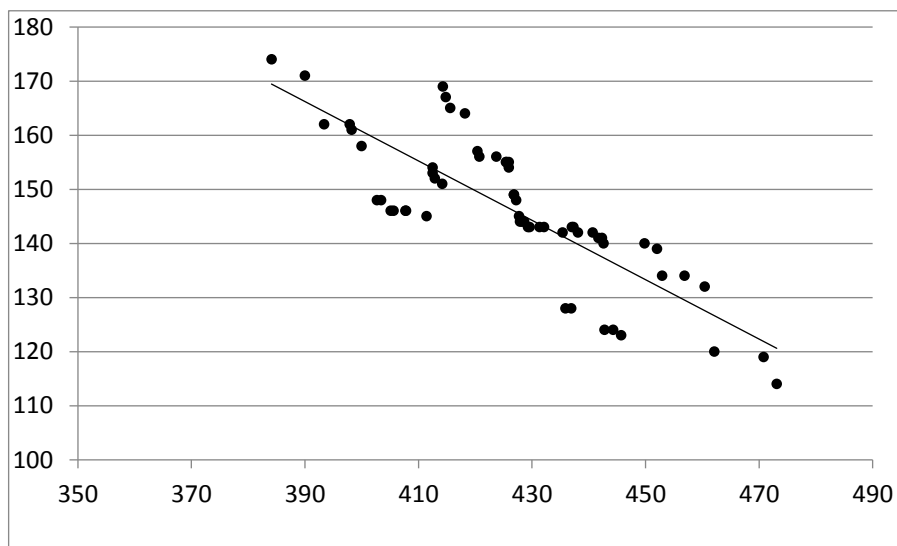


Рис.3.9 – Кореляційний аналіз взаємозв'язку між BNP та HF

Також виявлено прямий достовірний зв'язок між зменшенням ТР ВСР та зниженням ФВ ЛШ ($r=0,68$; $p<0,01$) (рис.3.10), що свідчить про єдність регуляторної ланки організму з структурно-функціональними показниками в формуванні та прогресуванні СН у досліджуваній категорії пацієнтів та спонукає до пошуку нових підходів до оптимізації діагностики та лікування цих коморбідних захворювань.

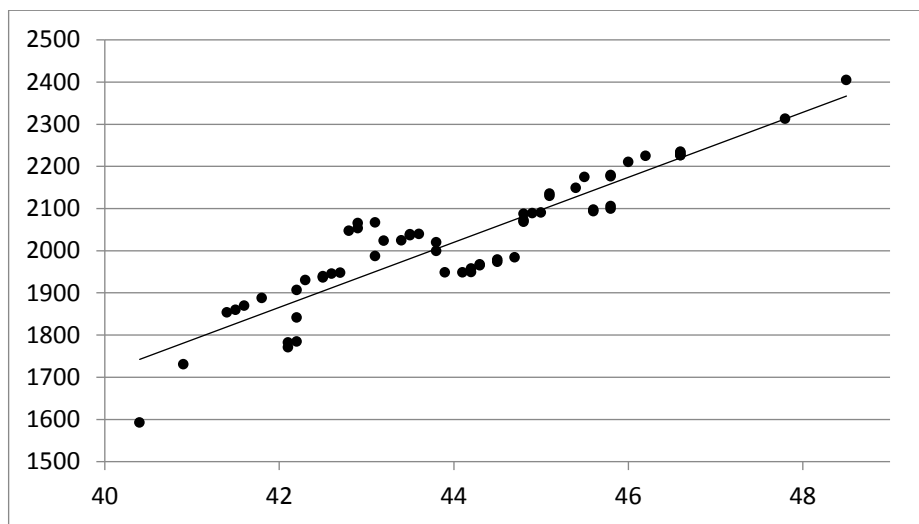


Рис. 3.10 – Кореляційний аналіз між TR та ФВ ЛШ у досліджуваних групах

Таким чином, формування ремоделювання порожнин серця у хворих з СН на фоні ГІМ, як за наявності, так і за відсутності ЦД 2, більш виражене за першого сценарію її розвитку. По мірі зниження ФВ ЛШ та збільшення рівня BNP у досліджуваних групах пацієнтів погіршуються структурно-функціональні показники серця, що характеризуються збільшенням КДР ЛШ, КСР ЛШ, ІММ ЛШ та ВТСЛШ та супроводжується деформацією порожнин серця. У всіх досліджуваних групах хворих була відзначена низька ВСР, подальше зниження якої більш виражене в міру збільшення ІММЛШ та ВТСЛШ.

Звертає на себе увагу той факт, що по мірі збільшення ІММ ЛШ у пацієнтів з СН на фоні ГІМ, незалежно від наявності або відсутності ЦД 2, наростає рівень міокардіального стресу, формувалися концентричне ремоделювання та концентрична гіпертрофія ЛШ з прогресуванням систолічної дисфункції ЛШ, наростає рівень структурно-функціональної перебудови порожнин серця за рахунок деформації міжклітинного матриксу міокарда зі збільшенням ризику розвитку фіброзу.

Отже, у пацієнтів з ГІМ визначаються СН (підвищення BNP > 300 пг/мл), що супроводжуються структурно-функціональним ремоделюванням міокарда ЛШ та змінами регуляторної ланки організму. Зниження варіабельності ритму серця, дисбаланс турбулентності з тенденцією до прискорення (зниження Ts) та зниження коефіцієнта сповільнення ритму (DC) можуть розглядатися як несприятливі маркери

прогнозу даного захворювання. Однак наявність середньодобової ЧСС менше 77 ударів на хвилину, більше вихідне значення ФВ ЛШ та менший рівень BNP, відсутність ЦД 2 дозволяє говорити про більш сприятливий прогноз даної хворої.

Порівняльна оцінка клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних особливостей досліджуваних груп показала, що зниження ФВ ЛШ на фоні наростанням рівня BNP супроводжувалась збільшенням середньодобової ЧСС, ІС та SІ, що у свою чергу, призводило до наростання клінічної симптоматики та тяжкості СН. Це спонукало до пошуку нових медикаментозних інотропних середників для лікування хворих з СН на фоні ГІМ, як за наявності, так і за відсутності ЦД 2. Показник вуглеводного обміну HbA_{1c} тісно корелює з показником тяжкості СН – BNP, це в свою чергу характеризується більш вираженими змінами в групі пацієнтів з ЦД 2. Перебіг СН залежить від рівня BNP та характеризувався в міру його збільшення зниженням ВСР, зменшенням ТРС та DC, тенденцією до збільшення середньодобової ЧСС, ІММ ЛШ та ВТСЛШ.

Встановлено, що ремоделювання порожнин серця формується у хворих з СН на фоні ГІМ, як при наявності, так і при відсутності ЦД 2, більш виражене при першому сценарії її розвитку. У міру зниження ФВ ЛШ та збільшення рівня BNP у хворих з СН на фоні ГІМ посилюються структурно-функціональні зміни міокарда, що характеризуються збільшенням ІММ ЛШ та ВТСЛШ. Показники структурно-функціональної перебудови серця у хворих з СН на фоні ГІМ з ЦД 2 тісно корелюють з детермінантами РСС, тяжкість яких зростає у міру збільшення BNP та враженості систолічної дисфункції ЛШ.

Підвищення середньодобової ЧСС у хворих з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 асоціюється з більш вираженим достовірним зниженням систолічної функції ЛШ за оцінкою значень ФВ та КСР ЛШ; більш вираженим зниженням коефіцієнта DC та ТСР, що характеризується зниженням значення Ts, який тісно корелює з ЧСС; більш вираженою напругою регуляторних систем та перевагою активності центрального контура над автоматичним. Розвиток та вираженість гіпертрофії ЛШ, зниження ВСР не залежать від середньодобової ЧСС.

По мірі збільшення ІММ ЛШ у хворих з СН на фоні ГІМ незалежно від наявності або відсутності ЦД 2 наростає рівень міокардіального стресу, формувалися концентричне ремоделювання та концентрична гіпертрофія ЛШ, що супроводжувалось структурно-функціональною перебудовою порожнин серця за рахунок метаболічного та ішемічного ураження кардіоміоцитів із збільшенням ризику утворення фіброзу та загрозою розвитку РСС.

Наукові роботи, опубліковані за результатами розділу:

1. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV. Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus of type 2. *Wiad Lek.* 2022;75(4 pt 1):759-764. doi: 10.36740/WLek202204102.
2. М.М. Потяженко, К.Є. Вакуленко, Н.О. Люлька, Т.В. Дубровінська, Ю.А. Остапчук. Сучасні методи лікування STEMI у хворій старечого віку. *Український медичний часопис.* 2017; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2017/06/4556.pdf>
3. Potyazhenko MM, Lyulka NO, Ostapchuk YA. Heart remodeling, treatment of myocardial infarction with diabetes mellitus 2nd type and heart failure. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1284-1289.
4. Остапчук Ю.А. Поетапна діагностика, медикаментозна та хірургічна корекція поліморфної шлуночкової тахікардії у хворого з післяінфарктним кардіосклерозом. *Матеріали ІХ Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України.* Травень 2019: 49.

РОЗДІЛ 4

ЗМІНИ ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ГОСТРОМУ ТА ПІСЛЯІНФАРКТНОМУ ПЕРІОДАХ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВКЛЮЧЕННЯМ ЕПЛЕРЕНОНА ТА/АБО ЕМПАГЛІФЛОЗИНА

На наступному етапі дослідження після проведених лабораторно-інструментальних досліджень щодо визначення предикторів несприятливого перебігу та тяжкості СН в гострому періоді інфаркту, що впливають на серцевий ритм та гемодинамічні показники людини, та імуноферментних досліджень для створення доказової бази ефективності проведеного лікування було вивчено зміни клініко-лабораторно-інструментальних показників для характеристики перебігу СН та підтвердження доцільності та ефективності застосування антагоніста альдостерона (еплеренона) та інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (емпагліфлозина) або їх комбінації.

За обраним підходом до лікування було сформовано шість груп по 15 осіб у кожній. У групі хворих із СН на тлі ГІМ було сформовано дві групи ІА і ІБ. Група ІА група отримувала стандартну терапію (СТ), ІБ – схему, яка включала доповнення еплереноном (СТ+ЕП). В групі хворих із СН на тлі ГІМ та ЦД 2 – сформовано чотири групи: ІІА – СТ, ІІБ – СТ + ЕП, ІІВ група на фоні СТ отримувала емплагліфлозин (ЕМ), ІІГ – отримувала комбінацію ЕП та ЕМ.

Добова доза еплеренону становила 25 мг, емплагліфлозину – 10 мг. Спостереження проводилось протягом 6 місяців, та включало три огляди. Перший огляд проводився на момент госпіталізації у відділення інтервенційної кардіології з БРІТ і рентгено-хірургічним блоком або відділенні ІХС КП «ПОКМКЦ ПОР» з діагнозом ГІМ, що ускладнений ГЛШН з та без ЦД2. Огляди два та три проводилися відповідно через 3 та 6 місяців після виписки зі стаціонару.

Групи були зіставні за віком – пацієнти першої групи мали середній вік 62,07 [57,0-65,25; СІ 60,09- 64,04] років; другої групи – 63,00 [59,25- 70,75; СІ 62,67- 65,85] років, ($p>0,001$). Достовірних відмінностей за статтю у групах також не виявлено ($p>0,05$).

Для клінічної оцінки перебігу СН використовувалось значення показників, що визначають динаміку змін загального стану, динаміку локальних змін ССС та динаміку змін ФК стенокардії. Пацієнти двох груп достовірно не розрізнялися за кількістю нападів стенокардії впродовж тижня ($p>0,05$), рівнем САТ та ДАТ ($p>0,05$) (табл.4.1).

У післяінфарктному періоді проводилась оцінка тяжкості СН по ФК за класифікацією NYHA, яка графічно відображена на рис.4.1. У групі осіб з СН без діабету, при другому огляді ФК I виявлено у 4 осіб, що склало 13,3%. У пацієнтів з СН та ЦД 2 кількість осіб, яка мала ФК I, дорівнювала 7 особам (11,7%). Відмічено, що кількість осіб із ФК II склала 11 пацієнтів та відповідала 36,7% групи, що не страждала діабетом. Серед пацієнтів, які мали ЦД 2, кількість осіб з ФК II дорівнювала 19 особам, що відповідало 31,7%. Встановлено, що у групі хворих з ЦД кількість випадків ФК III виявлено у 34 пацієнтів, що склало 56,6%, тоді як у групі без ЦД 2 – у 15 пацієнтів, що відповідало 50%.

Таблиця 4.1

Динаміка змін загального стану пацієнтів з СН впродовж 6 місяців в післяінфарктного періоду на тлі ЦД 2 та без нього (М, m, Me [Q1-Q3; СІ], %)

Показник	Група			
	Пацієнти з СН на фоні післяінфарктного кардіоскелозу (n=30)		Пацієнти з СН на фоні післяінфарктного кардіоскелозу та ЦД 2 (n=60)	
	2 огляд	3 огляд	2 огляд	3 огляд
САТ, мм рт.ст	147 [130; 151; СІ 136,1- 158,1]	145 [119; 150; СІ 128,2-149,3]	149 [134; 154; СІ 140-153,8]	145 [130; 150; СІ 132-152,6]
ДАТ, мм рт.ст	98 [92-100; 91,2-102]	94 [89-97; 92,5- 99]	97 [92-99; 91- 101]	94 [91-99; 92- 100]

ІМТ, кг/м ²	24,1±2,4	23,8±2,4	29,6±2,6	29,1±2,5
Кількість нападів стенокардії в тиждень	4,2 [2,8-5,8; СІ 3,3-5,1]	4,0 [2,6-5,2; СІ 3,3-4,7]	5,6 [3,3-7,9; СІ 4,8-6,4]	4,1[3,0-4,9; СІ 3,6-4,6]
Тест 6 хвилинної ходьби, м	288,5 [223-354; 219-362]	332 [268-396; 254-402]	281 [215-347; 211-349]	339 [265-413; 259-415]*

Примітка: * $p < 0,05$ відносно попереднього терміну дослідження

У групі осіб з СН без діабету, при третьому огляді ФК I виявлено у 8 осіб, що склало 26,7%. У пацієнтів з СН та ЦД 2 кількість осіб, яка мала ФК I, дорівнювала 8 особам (13,3%). Відмічено, що кількість осіб із ФК II склала 16 пацієнтів та відповідала 53,3% групи, яка не страждала діабетом. Серед пацієнтів які мали ЦД 2, кількість осіб з ФК II дорівнювала 33 особам, що відповідало 55%. Встановлено, що у групі хворих з ЦД кількість випадків ФК III виявлено у 19 пацієнтів, що склало 31,7 %, тоді як у групі без ЦД 2 – у 7 пацієнтів, що відповідало 23,3%. У обох групах звертає на себе увагу динаміка зниження ФК СН, що підтверджується достовірними відмінностями між другим та третім оглядами всередині досліджуваних груп ($p < 0,05$). Це дозволяє зробити висновок, що регрес ФК СН через 6 місяців лікування в обох групах дослідження впливає на міокардіальний фіброз та ремоделювання порожнин серця та обґрунтовує призначення інотропних середників з метою прямого впливу на перебіг СН у цієї категорії хворих.

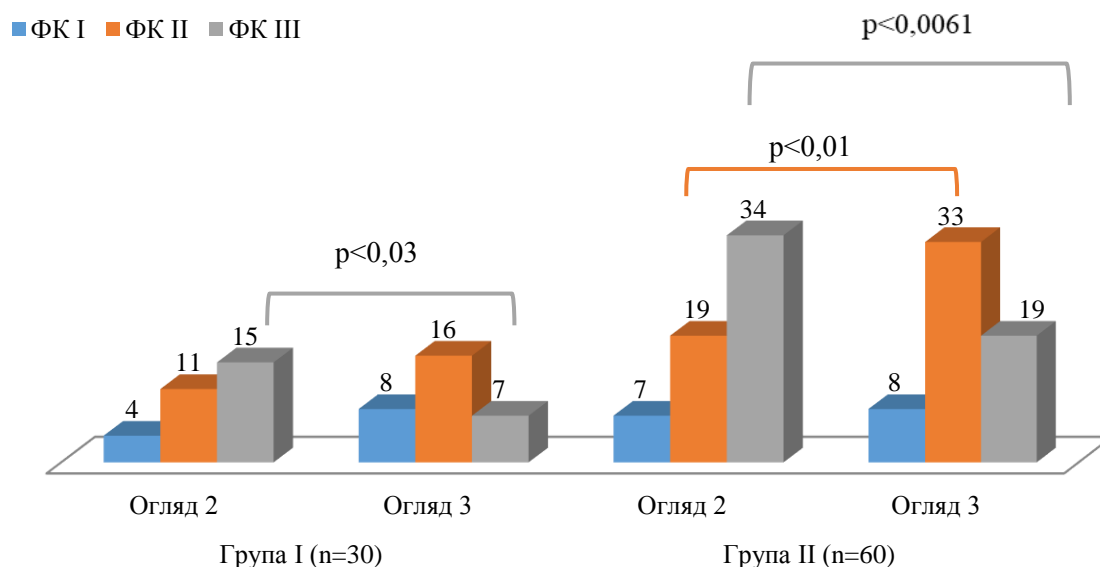


Рис. 4.1 – Частота ФК СН за класифікацією NYHA пацієнтів I та II груп.

ФК СН за класифікацією NYHA всіх груп пацієнтів в залежності від призначеної їм терапії представлені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Значення показника ФК СН пацієнтів усіх досліджуваних груп на другому та третьому оглядах

ФК за NYHA	IA	IB	IIA	IIB	IIV	III
<i>2 огляд</i>						
I	1	3	2	2	2	1
II	5	6	4	6	5	4
III	9	6	9	7	8	10
<i>3 огляд</i>						
I	3	5	1	1	2	4
II	7	9	7	8	7	8
III	5	1	7	6	6	3

При порівнянні частоти ФК СН за класифікацією NYHA пацієнтів групи III протягом трьох оглядів встановили статистично значимий перехід з СН III ФК в II та I між другим та третім оглядами ($\chi^2 = 6,9$; $p < 0,05$) (рис. 4.2).

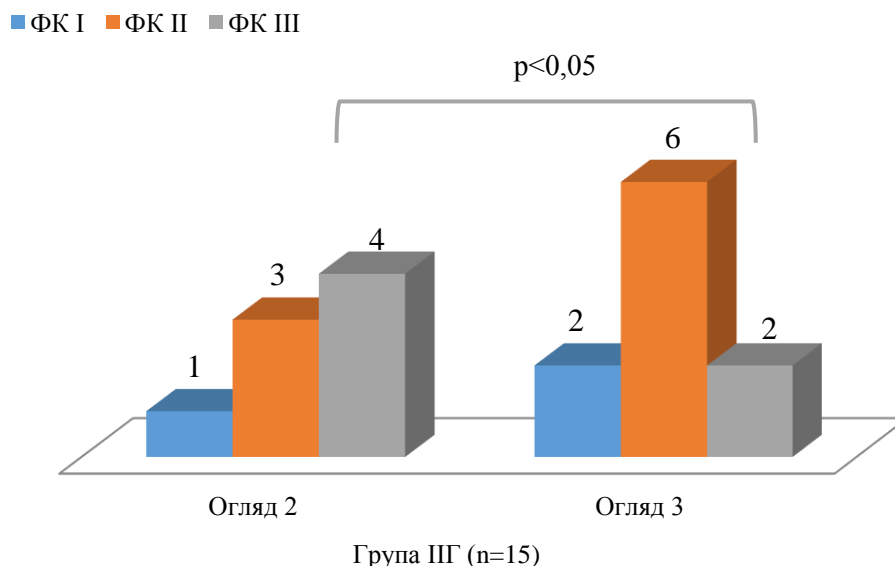


Рис. 4.2 – Частота ФК СН за NYHA пацієнтів ІІІ групи за класом

4.1. Порівняльна характеристика результатів лабораторних методів обстеження осіб з СН в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів з та без ЦД 2, залежно від призначеної схеми лікування

Відомо, що вкрай важливо оцінити ризик виникнення несприятливих наслідків СН, своєчасно виявити можливі предиктори та своєчасно призначити адекватну терапію, тим самим запобігти розвитку можливих ускладнень. Враховуючи отримані дані та вагомий вплив ЦД 2 на розвиток і прогресування СН показники осіб, що страждали ЦД 2 як гострому, так і в післяінфарктному періоді було проаналізовано окремо залежно від призначеної терапії з метою більш детального аналізу перебігу та впливу на прогресування СН у цієї категорії хворих.

Аналіз динаміки концентрації BNP у групі без діабету після лікування виявив достовірне його зниження у групі ІА між другим та третім оглядами, у групі ІБ – між першим та другим, між другим та третіми оглядами (рис. 4.3).

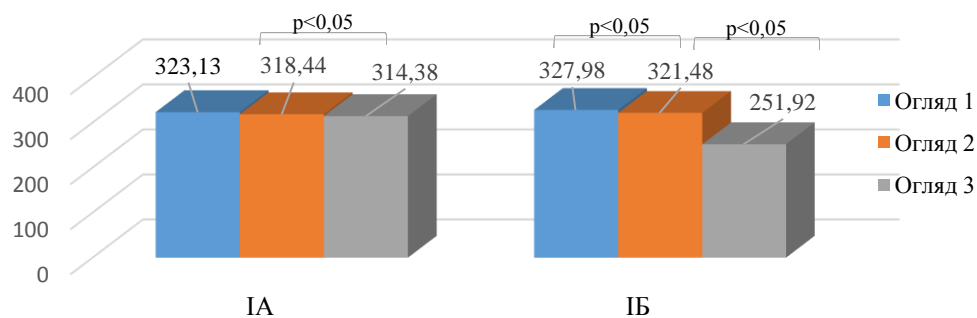


Рис. 4.3 – Концентрація BNP у пацієнтів IA та IB груп на тлі призначеної терапії

Концентрація BNP в крові пацієнтів групи IA на 1-му огляді склала $323,13 \pm 15,66$ пг/мл, а в групі IB – $327,98 \pm 17,76$ пг/мл. Через 6 місяців лікування у групі IB значення рівня BNP виявилось нижчим на 23,2% – $251,92 \pm 17,34$ пг/мл, ніж у IA групі – $314,38 \pm 12,98$ пг/мл ($p < 0,05$).

Аналіз динаміки концентрації BNP у групі з ЦД2 на фоні призначеної терапії виявив достовірне зниження його рівня в післяінфарктному періоді у осіб, які отримували стандартну схему лікування доповнену комбінацією еплеренону та/або емпагліфозину порівняно з групою хворих, що отримували протокольне лікування.

Таблиця 4.3

Динаміка показників BNP у пацієнтів з СН при ГІМ та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періоду на фоні ЦД 2, які отримували різні схеми лікування

Показник	Огляд	Групи				р-значення
		IIA (n=15)	IIB (n=15)	IIC (n=15)	IIГ (n=15)	
BNP, пг/мл	1	$428,54 \pm 26,32$	$419,13 \pm 12,79$	$431,87 \pm 15,91$	$424,94 \pm 22,38$	
	2	$437,28 \pm 13,52$	$401,73 \pm 15,20$	$363,74 \pm 18,05$	$286,53 \pm 17,95$	$p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	$413,45 \pm 20,06$	$277,84 \pm 15,13$	$291,25 \pm 28,28$	$258,64 \pm 22,96$	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$;

р-значення		$p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	
------------	--	------------------------------	--	------------------------------	--

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між ПА та ПБ групою; p_2 – оцінка достовірності між ПА та ПВ групою; p_3 – оцінка достовірності між ПА та ПГ групою; p_4 – оцінка достовірності між ПБ та ПВ групою; p_5 – оцінка достовірності між ПБ та ПГ групою; p_6 – оцінка достовірності між ПВ та ПГ групою; p_7 – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p_8 – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p_9 – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

Показник BNP на 2-му огляді пацієнтів ПВ групи склав $363,74 \pm 18,05$ пг/мл, а в групі ПГ – $286,53 \pm 17,95$ пг/мл. Через 3 місяці лікування виявлено достовірне зниження його рівня у групах ПВ та ПГ – відповідно на 16,8% та 34,5% порівняно з групою ПА, у ПГ групі – на 28,7% порівняно з ПБ та на 21,2% між ПВ та ПГ ($p < 0,05$). Під час порівняння показників BNP на 3-му огляді виявлено, що його рівень у ПВ групі склав $291,25 \pm 25,28$ пг/мл, а у групі ПГ – $258,64 \pm 22,96$ пг/мл. На 6 місяці лікування виявлено достовірне зниження концентрації BNP у групах ПБ та ПВ – відповідно на 32,8% та 29,6% порівняно з групою ПА, у ПГ групі – на 37,4% порівняно з ПА ($p < 0,05$).

При оцінці ефективності використання емплагліфлозину та еплеренону виявлено, що показник BNP на 3-му огляді в осіб групи ПВ був достовірно нижчим на 29,63% ($p < 0,05$) ніж на 1-му огляді та на 19,93% ($p < 0,05$) ніж на 2-му огляді. Значимо нижчим його рівень на 15,8% ($p < 0,05$) виявлено на 2-му порівняно 1-м оглядами. В більшій мірі BNP знижується в осіб групи ПГ, де зафіксовано достовірне зниження його рівня нижче критичного для СН 300 пг/мл починаючи з 3 місяця лікування. Отримані дані свідчать про більш виражену ефективність комбінованої терапії у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну.

Визначення рівня HbA1c в динаміці проводилось в групі хворих з ЦД 2 з метою оцінки ефективності лікування ЦД 2 (рис. 4.4).

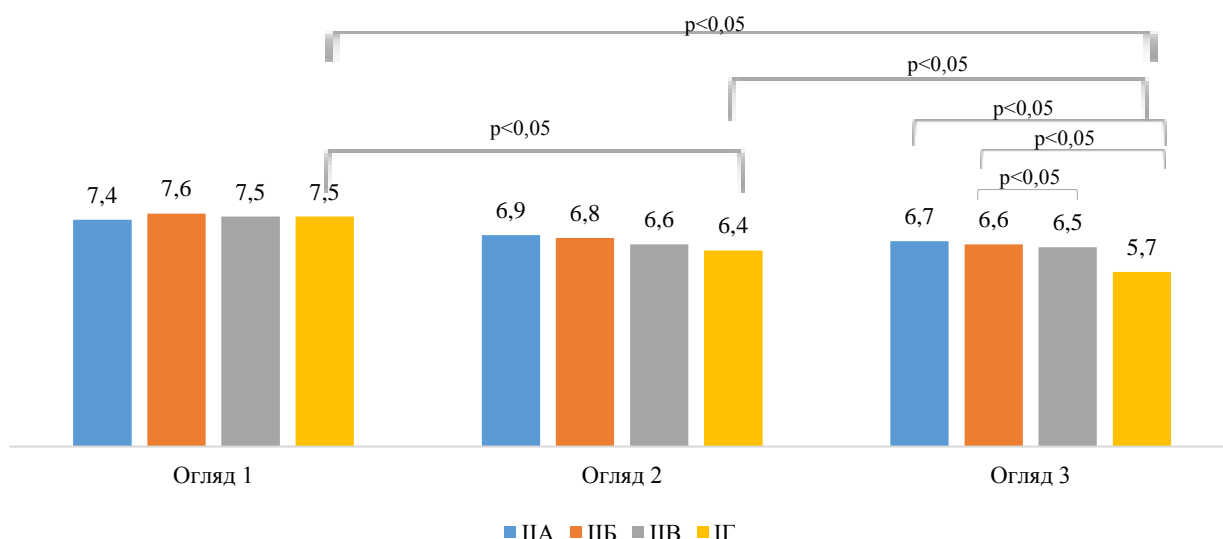


Рис. 4.4 – Динаміка показників НbA1c у пацієнтів з СН на фоні ЦД2 при ГІМ та в післяінфарктному періоді впродовж 6 місяців в, які отримували різні схеми лікування

Через 3 місяці терапії стандартною схемою лікування у пацієнтів ПА групи рівень НbA1c склав $6,9 \pm 0,3\%$ і мав дещо вищі значення ніж на 6 місяці лікування – $6,7 \pm 0,2\%$, при цьому не продемонстрував статистично значимих відмінностей ($p > 0,05$). При порівнянні значень показника НbA1c відповідної групи на третьому та першому огляді виявлено зниження його рівня на 9,5% на 6 місяці лікування, при другому огляді показник знизився на 6,8% в порівнянні з першим, однак статистично значущих відмінностей між показниками не встановлено ($p > 0,05$). Це пов'язано з відсутністю інотропних середників, які могли б вплинути на показник НbA1c. Таким чином пацієнти з СН та ЦД2 потребують контролю НbA1c для прогностичної оцінки перебігу основного захворювання.

При дослідженні концентрації НbA1c після лікування виявлено, достовірно більш виражене його зниження в післяінфарктному періоді у осіб на фоні прийому комбінації емпагліфлозину та еплеренону. Показник НbA1c на 3-му огляді пацієнтів групи ПВ склав $6,5 \pm 0,3\%$, а в групі ПГ – $5,7 \pm 0,2\%$. На 6 місяці лікування звертає на себе увагу достовірно зниження рівня НbA1c у групі ПГ – на 14,9% та 13,6% порівняно з групами ПА та ПБ, відповідно ($p < 0,05$).

Рівень показника HbA1c у ІІІ групі на 1-му огляді склав $7,5 \pm 0,3\%$, а на 2-му огляді – $6,4 \pm 0,3\%$. При оцінці ефективності використання комбінованої терапії всередині кожної з груп виявлено достовірні зміни в осіб групи ІІІ, де показник HbA1c на 3-му огляді нижчим на 24% ($p < 0,05$) ніж на 1-му огляді та на 10,9% ($p < 0,05$) ніж на 2-му огляді. Також значимо нижчий його рівень на 14,7% ($p < 0,05$) виявлено на 2-му огляді порівняно 1-м.

При оцінці концентрації іонів Na^+ , K^+ , Ca^{++} після лікування у групах ІА та ІБ не виявлено статистично значимих відмінностей та між оглядами усереднені вказаних груп (табл. 1.1 у додатку Г).

При оцінці концентрації іонів Na^+ після лікування виявлено достовірне зниження показника в післяінфарктному періоді у осіб, які отримували комбінацію емплагліфлозину та еплеренону. Показник Na^+ на 2-му огляді пацієнтів ІІВ групи склав $144,1 \pm 1,6$ ммоль/л, а в групі ІІІ – $139,0 \pm 1,3$ ммоль/л. Через 3 місяці лікування виявлено достовірне зниження його рівня у групі ІІІ – відповідно на 3,9% та 3,7% порівняно з групами ІІА та ІІБ, у ІІІ групі – на 3,5% порівняно з ІІВ групою ($p < 0,05$). Під час порівняння іонів Na^+ на 3-му огляді виявлено, що його рівень у ІІВ групі склав $140,6 \pm 1,6$ ммоль/л, а у групі ІІІ – $135,4 \pm 1,2$ ммоль/л. На 6 місяці лікування виявлено достовірне зниження концентрації іонів Na^+ у групі ІІІ – відповідно на 6,8%, 3,8% та 3,7% порівняно з групами ІІА, ІІБ та ІІВ ($p < 0,05$). При оцінці ефективності використання емплагліфлозину виявлено, що рівень іонів Na^+ на 3-му огляді в групах ІІВ та ІІІ був достовірно нижчим ($p < 0,05$) ніж на 1-му огляді та у групі ІІІ нижчою його концентрація ($p < 0,05$) виявлена на 2-му порівняно 1-м оглядами (табл. 1.2 у додатку Г).

Під час порівняння іонів K^+ , Ca^{++} виявлено, що їх рівні не виходили за межі норми в жодній з дослідних груп (ІІА, ІІБ, ІІВ, ІІІ). Показники не відрізнялась незалежно від методу лікування ($p > 0,05$) та не мали жодних статичних відмінностей між оглядами всередині кожної з груп ($p > 0,05$).

4.2. Дослідження роботи регуляторної ланки організму методом добового холтерівського моніторювання електрокардіограми у осіб з СН в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, залежно від наявності або відсутності ЦД 2 на тлі призначеної терапії

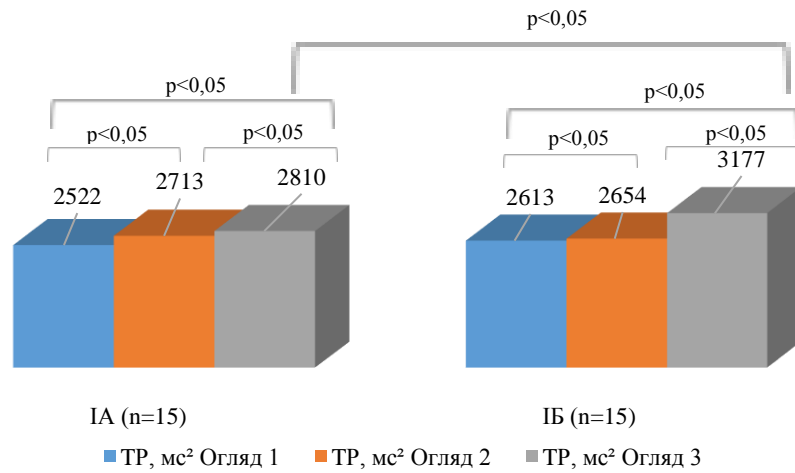
Як гостра, так і хронічна ішемія міокарду та порушення вуглеводного обміну знаходяться в тісному взаємозв'язку з роботою регуляторної ланки організму, яка являється основною ланкою, що впливає на розвиток шлуночкового ектопізму з його подальшими негативними наслідками, особливо це стосується хворих з СН, тому було досліджено значення показників спектрального аналізу ВСР, ТРС, ІС, SІ, аксилерації та децелерації серцевого ритму у пацієнтів з СН на фоні ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД2.

Спектральний аналіз ВСР упродовж доби був проведений в два етапи, окремо аналізувались показники денного та нічного періоду. Оцінюючи дані ВСР (денний період) осіб, які отримували стандартну схему лікування, можна констатувати, що у пацієнтів з СН в гострому та післяінфарктному періодах на фоні ЦД 2 достовірно нижчими є показники загальної напруги ВСР (ТР).

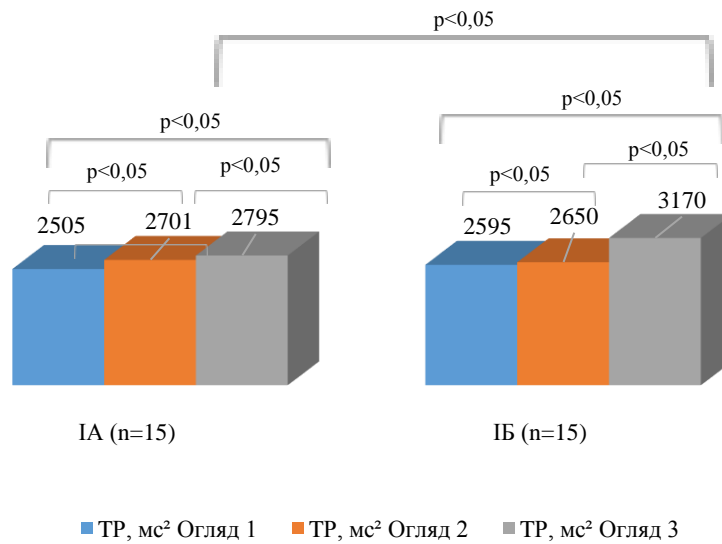
Показники ТР протягом доби в осіб із СН в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування в комбінації з еплереноном представлені на рис. 4.5.

Надаючи оцінку ТР (день) в групах ІА та ІБ (день і ніч) встановлено достовірну зміну показника між оглядами у обох групах, міжгрупове порівняння довело достовірну різницю між показниками на третьому огляді удень, порівняно з першим. Аналогічну тенденцію спостерігали у нічний період доби.

A



Б



В

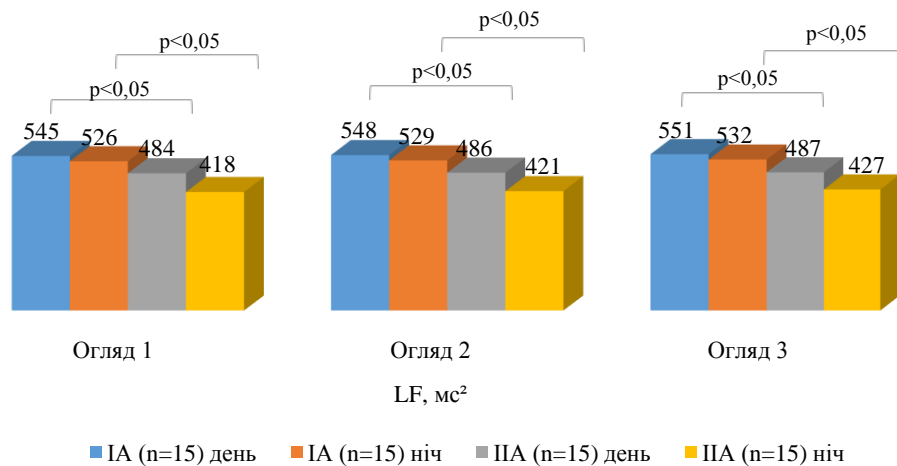


Рис. 4.5 – Показник ТР протягом доби в осіб із СН в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування в комбінації з еплереноном (А – день, Б – ніч, В – порівняння між оглядами)

Показники ТР пацієнтів групи ІА на 1-му огляді склали $2522 \pm 212,1$ пг/мл, а в групі ІБ – 2613 ± 187 пг/мл. Через 6 місяців лікування у групі ІБ значення рівня ТР виявилось нижчим на 21,6% – 3177 ± 173 пг/мл, ніж у ІА групі – 2810 ± 252 пг/мл ($p < 0,05$).

Надаючи оцінку ТР (день) в групах ІА та ІА виявлено достовірні відмінності в його значеннях ще при 1-му огляді. На 1-му огляді пацієнтів ІА групи показник ТР склав 2522 ± 212 мс², а в групі ІА – 1953 ± 148 мс², виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника ТР було нижчим на 22,6% ($p < 0,05$). На 3-му місяці лікування стандартною схемою у групі пацієнтів ІА показник ТР склав 2713 ± 249 мс² і був достовірно вищим на 22,5%, ніж у ІА групі – 2103 ± 154 мс² ($p < 0,05$). На 6-му місяці спостереження у ІА групі значення показника ТР склали – 2182 ± 138 мс² та було нижчим на 22,4% ніж у ІА групі – 2810 ± 252 мс² ($p < 0,05$).

Було встановлено, що достовірно нижчим є цей денний сумарний показник у пацієнтів з ЦД 2 у порівнянні без цієї патології. При більш детальному аналізі ВСР – загальна напруга ВСР була пропорційною нижчою за рахунок периферичного контуру, як симпатичної так і парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи.

У таблиці 4.4 представлено показники спектрального аналізу ВСР (день та ніч) пацієнтів з СН на тлі ГІМ та впродовж 6 місяців післяінфарктного періоду залежно від наявності або відсутності ЦД 2 на фоні стандартної схеми лікування та її поєднання з еплереноном.

Таблиця 4.4

Показники ВСР (день та ніч) пацієнтів з СН на тлі ГІМ та впродовж 6 місяців післяінфарктного періоду залежно від наявності або відсутності ЦД 2 на фоні стандартної схеми лікування та її поєднання з еплереноном ($M \pm m$)

Показник	Огляд	День				Ніч			
		Групи							
		ІА (n=15)	ІА (n=15)	ІБ (n=15)	ІБ (n=15)	ІА (n=15)	ІА (n=15)	ІБ (n=15)	ІБ (n=15)
LF, мс ²	1	545 ± 15	$484 \pm 14^*$	537 ± 16	$477 \pm 13^\#$	526 ± 16	418 ± 90 **	530 ± 14	419 ± 10 ##

	2	548±15	486±14*	540±15	490±15#	529±17	421±14**	535±13	455±15 ##
	3	551±16	487±14*	588±16 p ₂ ,p ₃	534±16# p ₃	532±17	427±13**	598±13 p ₂ ,p ₃	489±14 ##, p ₃
HF, мс ²	1	210±16	145±13*	200±12	143±12#	200±18	105±11**	203±15	106±14 ##
	2	221±15	147±13*	205±11	158±14#	205±19	108±13**	206±14	114±16 ##
	3	232±16	153±13*	255±11 p ₂ ,p ₃	199±15# p ₃	208±19	109±15**	250±16 p ₂ ,p ₃	160±16 ##, p ₃

Примітка: * – оцінка достовірності між ПА та ІА групами, вдень; ** – оцінка достовірності між ПА та ІА групами, вночі; # – оцінка достовірності між ІБ та ІБ групами, вдень; ## – оцінка достовірності між ІБ та ІБ групами, вночі; p₁ – оцінка достовірності між 2 та 1 оглядами; p₂ – оцінка достовірності між 3 та 2 оглядами; p₃ – оцінка достовірності між 3 та 1 оглядами

При дослідженні відносних рівнів активності парасимпатичної ланки регуляції та вазомоторного центру, як компонентів ВСР у групі ПА виявлено нижчі значення показників LF та HF (день) порівняно з групою ІА на всіх трьох оглядах. На 1-му огляді у групі ІА показники LF та HF склали відповідно 545±15 мс² та 210±16 мс², а в групі ПА – 484±14 мс² та 145±13 мс². Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показників LF та HF було нижчим відповідно на 11,2% та 31% (p<0,05). В післяінфарктному періоді, на 3-му місяці лікування стандартною схемою, у групі ІА показник LF склав 548±15 мс², а HF – 210±16 мс², які були достовірно вищим відповідно на 11,3% та 33,5% ніж у ПА групі – LF – 486±14 мс² та HF – 147±13 мс² (p<0,05). На 6-му місяці спостереження у ПА групі значення показників LF та HF становило – 487±14 мс² та 153±13 мс² відповідно, які були достовірно нижчим на 11,6% (LF) та 34,1% (HF) ніж у ІА групі, в якій відповідні показники склали – 551±16 мс² та 232±16 мс² (p<0,05).

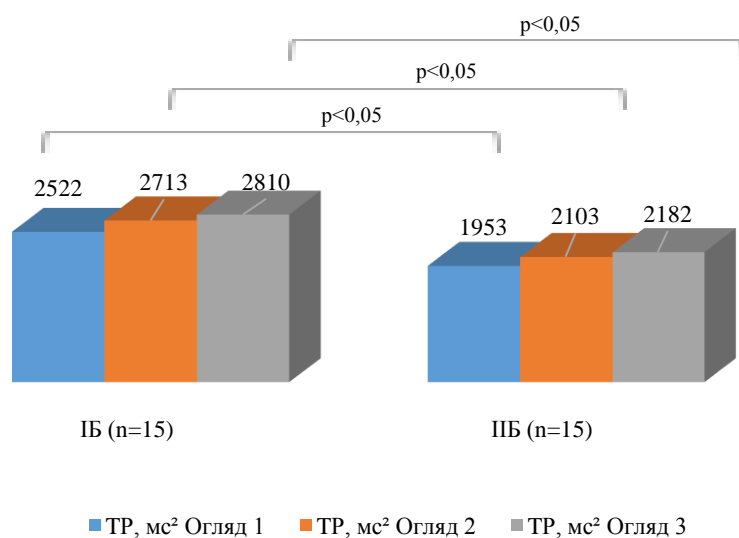
При дослідженні відносних рівнів активності парасимпатичної ланки регуляції та вазомоторного центру, як компонентів ТР у групі ПА виявлено нижчі значення показників LF та HF (ніч) порівняно з групою ІА на всіх трьох оглядах. На 1-му огляді у групі ІА показники LF та HF склали відповідно 526±16 мс² та 200±18 мс², а в групі ПА – 418±9 мс² та 105±11 мс². Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2

значення показників LF та HF було нижчим відповідно на 20,5% та 47,5% ($p < 0,05$). В післяінфарктному періоді, на 3-му місяці лікування стандартною схемою, у групі ІА показник LF склав 529 ± 17 мс², а HF – 205 ± 19 мс², які були достовірно вищим відповідно на 20,4% та 47,3% ніж у ІІА групі – LF – 421 ± 14 мс² та HF – 108 ± 13 мс² ($p < 0,05$). На 6-му місяці спостереження у групі ІІА значення показників LF та HF становило – 427 ± 13 мс² та 109 ± 15 мс² відповідно, які були достовірно нижчим на 19,7% (LF) та 47,6% (HF) ніж у ІА групі, в якій відповідні показники склали – 532 ± 17 мс² та 208 ± 19 мс² ($p < 0,05$).

Оцінюючи данні ВСР (нічний період) осіб, які отримували стандартну схему лікування, можна констатувати, що у пацієнтів з СН в гострому та післяінфарктному періодах на фоні ЦД 2 достовірно нижчими є показники загальної напруги ВСР (ТР). Надаючи оцінку ТР (ніч) в групах ІА та ІІА виявлено достовірні відмінності в його значеннях ще при 1-му огляді. На 1-му огляді пацієнтів групи ІА показник ТР склав 2505 ± 210 мс², а в групі ІІА – 1649 ± 112 мс², виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника ТР було нижчим на 34,2% ($p < 0,05$). На 3-му місяці лікування стандартною схемою у групі пацієнтів ІА показник ТР склав 2701 ± 243 мс² і був достовірно вищим на 32,9%, ніж у групі ІІА – 1813 ± 124 мс² ($p < 0,05$). На 6-му місяці спостереження у групі ІІА значення показника ТР склало – 1852 ± 138 мс² та було нижчим на 22,4% ніж у ІА групі – 2795 ± 248 мс² ($p < 0,05$). Встановлено, що достовірно нижчим цей сумарний показник був у осіб з ЦД 2 у порівнянні з особами без діабету. При більш детальному аналізі ВСР – загальна напруга ВСР була пропорційною нижчою за рахунок як симпатичної так і парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи.

При дослідженні відносних рівнів активності парасимпатичної ланки регуляції та вазомоторного центру, як компонентів ТР у групах ІБ і ІІБ встановлено достовірні відмінності за кожним оглядом (рис. 4.6).

А



Б

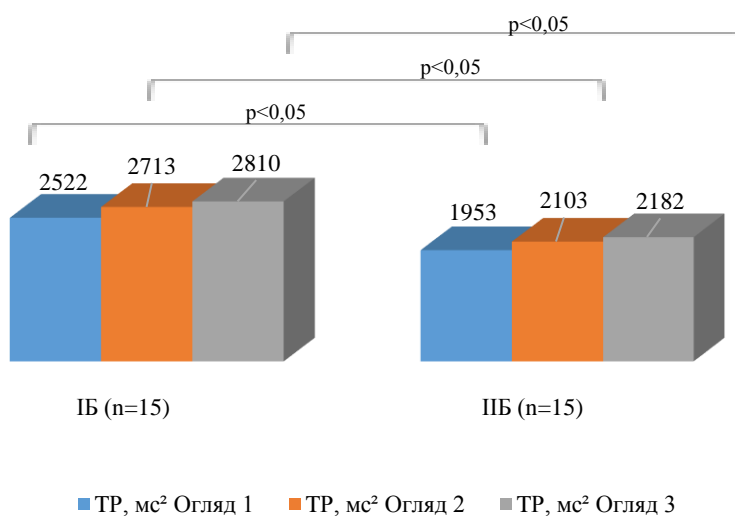


Рис. 4.6 – Показник ТР у ІБ і ІІБ груп із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування в комбінації з еплереноном (А – день, Б – ніч)

На 1-му огляді пацієнтів ІБ групи показник ТР склав 2613 ± 187 мс², а в групі ІІБ – 2097 ± 150 мс², виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника ТР було нижчим на 19,8% ($p < 0,05$). В післяінфарктному періоді, на 3-му місяці лікування стандартною схемою з доповненням еплереноном, у групі пацієнтів ІБ показник ТР склав 2654 ± 175 мс² і був достовірно вищим на 17,5% ніж у групі ІІБ – 2190 ± 142 мс² ($p < 0,05$). На 6-му місяці спостереження у групі ІІБ значення показника ТР склало – 2541 ± 133 мс² та було нижчим на 20% ніж у групі ІБ – 3177 ± 173 мс² ($p < 0,05$). При цьому в обох групах в післяінфарктному періоді виявлена тенденція до

збільшення значень показника ТР. При застосуванні оптимізованої схеми лікування з доповненням еплереноном виявлено статистично значиме підвищення значення ТР у осіб групи ІБ під час 3-го огляду на 21,6% порівняно з 1-м ($p_3 < 0,05$), а під час 3-го огляду на 19,7% порівняно з 2-м ($p_2 < 0,05$). Також виявлено статистичні відмінності з тенденцією до підвищення значень ТР в пацієнтів групи ІБ під час 3-го огляду на 21,2% порівняно з 1-м ($p_3 < 0,05$) та відповідно на 16% порівняно з 2-м оглядом ($p_2 > 0,05$).

При дослідженні ВСР (денний період) осіб, які отримували стандартну схему лікування з доповненням еплереноном, можна констатувати, що у пацієнтів з СН в гострому та післяінфарктному періодах на фоні ЦД 2 достовірно нижчими є показники загальної напруги ВСР (ТР). Надаючи оцінку ТР (день) в групах ІБ та ІБ виявлено достовірні відмінності в його значеннях ще на першому огляді.

При більш детальному аналізі ВСР гострого та післяінфарктного періоду – загальна напруга ВСР була нижчою за рахунок, як симпатичної так і парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники ВСР за денний період доби пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування в комбінації з еплереноном ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи		р-значення
		ІБ (n=15)	ІБ (n=15)	
LF, мс ²	1	537±16	477±13	p<0,05
	2	540±15	490±15	p<0,05
	3	588±16	534±16	p<0,05
р-значення		p ₂ <0,05; p ₃ <0,05	p ₃ <0,05	
HF, мс ²	1	200±12	143±12	p<0,05
	2	205±11	158±14	p<0,05
	3	255±11	199±15	p<0,05
р-значення		p ₂ <0,05; p ₃ <0,05	p ₃ <0,05	

Примітка: p – оцінка достовірності між ІБ та ІБ групою; p₁ – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p₂ – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p₃ – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

У групі ІБ виявлено статистичні зміни показників LF та HF (день) з тенденцією до зменшення порівняно з групою ІБ на всіх трьох оглядах. На 1-му огляді у групі ІБ показники LF та HF склали відповідно 537 ± 16 мс² та 200 ± 12 мс², а в групі ІБ – 477 ± 13 мс² та 143 ± 12 мс². Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показників LF та HF було нижчим відповідно на 11,2% та 28,5% ($p < 0,05$). На 3-му місяці лікування стандартною схемою з доповненням еплереноном у групі ІБ показник LF склав 540 ± 15 мс², а HF – 205 ± 11 мс², які були достовірно вищим відповідно на 9,3% та 22,9% ніж у групі ІБ – LF – 490 ± 15 мс² та HF – 158 ± 14 мс² ($p < 0,05$). На 6-му місяці спостереження у групі ІБ значення показників LF та HF становило – 534 ± 16 мс² та 199 ± 15 мс² відповідно, які були достовірно нижчим на 9,2% (LF) та 22% (HF) ніж у групі ІБ, в якій відповідні показники склали – 588 ± 16 мс² та 255 ± 11 мс² ($p < 0,05$). Необхідно відзначити, що показники LF та HF всередині кожної з груп проявили тенденцію до підвищення в післяінфарктному періоді.

Зниження ВСР є надійним предиктором високого ризику розвитку шлуночкового ектопізму з його подальшим впливом на СН, що обґрунтовує доцільність пошуку нових медикаментозних інотропних середників для лікування пацієнтів з СН, як в гострому так і в післяінфарктному періодах на фоні ЦД 2.

Виявлена тенденція до збільшення значень показників LF та HF (день) в обох групах у післяінфарктному періоді. При застосуванні оптимізованої схеми лікування з доповненням еплереноном виявлено статистично значиме підвищення показників LF та HF відповідно на 9,5% та 27,5% у осіб групи ІБ під час 3-го порівняно з 1-м оглядами ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція зберігається при порівнянні при порівнянні відповідних показників між 3-м та 2-м оглядами, де встановлено збільшення LF на 8,9%, а HF – 24,4% ($p_2 < 0,05$).

У осіб групи ІБ під час порівняння 3-го з 1-м оглядами виявлено значиме підвищення показників LF та HF відповідно на 12% та 39,2% ($p < 0,05$). При аналізі виявлено збільшення LF на 9%, а HF – 26% у групі ІБ між 3-м та 2-м оглядами, однак статистичні зміни не встановлено ($p_2 > 0,05$). Пацієнти як ІБ, так і ІБ груп не

відрізнялись за показниками LF та HF між 2-м та 1-м періодами спостереження ($p > 0,05$).

При більш детальному аналізі ВСП (ніч) гострого та післяінфарктного періоду – TP була нижчою за рахунок як LF так і HF. У групі ПБ виявлено статистичні зміни показників LF та HF (ніч) з тенденцією до зменшення порівняно з групою ІБ на всіх трьох оглядах. На 1-му огляді у групі ІБ показники LF та HF склали відповідно 530 ± 14 мс^2 та 250 ± 16 мс^2 , а в групі ПБ – 419 ± 10 мс^2 та 160 ± 16 мс^2 . Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показників LF та HF було нижчим відповідно на 20,9% та 47,8% ($p < 0,05$). На 3-му місяці лікування стандартною схемою з доповненням еплереноном у групі ІБ показник LF склав 535 ± 13 мс^2 , а HF – 206 ± 14 мс^2 , які були достовірно вищим відповідно на 15% та 44,7%, ніж у ПБ групі – LF – 455 ± 15 мс^2 та HF – 114 ± 16 мс^2 ($p < 0,05$). На 6-му місяці спостереження у групі ПБ значення показників LF та HF становило – 489 ± 14 мс^2 та 160 ± 16 мс^2 відповідно, які були достовірно нижчим на 18,2% (LF) та 36% (HF) ніж у групі ІБ, в якій відповідні показники склали – 598 ± 13 мс^2 та 250 ± 16 мс^2 ($p < 0,05$). Необхідно відзначити, що показники LF та HF всередині кожної з груп проявили тенденцію до підвищення в післяінфарктному періоді.

Виявлена тенденція до збільшення значень показників LF та HF (ніч) в обох групах у післяінфарктному періоді. При застосуванні оптимізованої схеми лікування з доповненням еплереноном виявлено статистично значиме підвищення показників LF та HF відповідно на 12,8% та 23,2% у осіб групи ІБ під час 3-го порівняно з 1-м оглядами ($p_3 < 0,05$). Аналогічна тенденція зберігається при порівнянні при порівнянні відповідних показників між 3-м та 2-м оглядами, де встановлено збільшення LF на 11,8%, а HF – 21,4% ($p_2 < 0,05$). У осіб групи ПБ під час порівняння 3-го з 1-м оглядами виявлено значиме підвищення показників LF та HF відповідно на 16,7% та 50,9% ($p_3 < 0,05$). При аналізі виявлено збільшення LF на 7,5%, а HF – 40,4% у групі ПБ між 3-м та 2-м оглядами, однак статистичні зміни не встановлено ($p_2 > 0,05$). Пацієнти як ІБ, так і ПБ груп не відрізнялись за показниками LF та HF між 2-м та 1-м періодами спостереження ($p_1 > 0,05$).

Зниження ВСР являється предиктором високого ризику розвитку фатальних порушень ритму. Оцінюючи показник ТР та його компоненти LF та HF, виявлено тенденцію до підвищення їх значень у післяінфарктному періоді у обох досліджуваних групах, що обґрунтовує доцільність призначення еплеренона у досліджуваній категорії хворих з метою регресу міокардіального фіброзу та подальшим покращенням провідної функції серця. Звертає на себе увагу підвищення значень показників ТР та його складових LF та HF у осіб без ознак ЦД 2 вже на 3 місяця лікування, однак у пацієнтів з коморбідною ендокринною патологією статистичні зміни виявлено лише на 6 місяці, що спонукає до пошуку інотропних середників, які б здійснювали прямий вплив на перебіг ЦД 2 у досліджуваної категорії пацієнтів.

У табл. 4.6 наведено показники ВСР за денний період доби пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували різні схеми лікування.

Таблиця 4.6

Показники ВСР за денний період доби пацієнтів із СН з ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували різні схеми лікування ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи				р-значення
		IIA (n=15)	IIB (n=15)	IIВ (n=15)	IIГ (n=15)	
LF, мс ²	1	484±14	477±13	467±12	460±13	
	2	486±14	490±15	490±11	530±12	p ₃ <0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
	3	487±14	534±16	537±15	601±16	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
р-значення			p ₉ <0,05	p ₈ <0,05; p ₉ <0,05	p ₇ <0,05; p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	
	1	145±13	143±12	147±12	149±12	

HF, мс ²	2	147±13	158±14	182±14	223±14	p ₃ <0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
	3	153±13	199±15	215±16	308±18	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
p- значення		p ₉ <0,05	p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	p ₇ <0,05; p ₈ <0,05 p ₉ <0,05		

Примітка: p₁ – оцінка достовірності між ІА та ІБ групою; p₂ – оцінка достовірності між ІА та ІВ групою; p₃ – оцінка достовірності між ІА та ІІГ групою; p₄ – оцінка достовірності між ІБ та ІВ групою; p₅ – оцінка достовірності між ІБ та ІІГ групою; p₆ – оцінка достовірності між ІВ та ІІГ групою; p₇ – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p₈ – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p₉ – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

При дослідженні ВСР (денний період) після лікування виявив, достовірне підвищення його загальної напруги (ТР) в післяінфарктному періоді у осіб, які отримували стандартну схему лікування доповнену комбінацією еплеренону та/або емплагліфлозину порівняно з групою хворих, що отримували протокольне лікування. Показник ТР (день) на 2-му огляді пацієнтів ІВ групи склав 2150±150 мс², а в групі ІІГ – 2700±183 мс². Через 3 місяці лікування виявлено достовірне збільшення його значення у групі ІІГ – відповідно на 28,4% та 23,3% порівняно з групами ІА та ІБ, у ІІГ групі – на 25,6% порівняно з ІВ (p_{3,5,6}<0,05). Під час порівняння показника ТР на 3-му огляді виявлено, що його значення у ІВ групі склало 3007±139 мс², а у групі ІІГ – 3415±142 мс². На 6 місяці лікування встановлено підвищення показника ТР у групах ІБ та ІВ – відповідно на 21% та 37,8% порівняно з групою ІА, у ІІГ групі – на 56,5% порівняно з ІА групою (p₁₋₃<0,05). Звертає на себе увагу збільшення показника ТР у осіб, які отримували комбінацію еплеренону та емплагліфлозіна порівняно з групами, які отримували один з вищезгаданих препаратів. У групі ІІГ показник збільшився відповідно на 29,3% та 13,6% в порівнянні з групами ІБ та ІВ (p_{5,6}<0,05).

При оцінці ефективності використання емплагліфлозіна виявлено, що показник ТР (день) на 3-му огляді в осіб групи ІВ був достовірно більшим на 46,7% (p₉<0,05) ніж на 1-му огляді та на 39,9% (p₈<0,05) на 2-му в порівнянні з 3-м оглядами. В більшій мірі ТР знижується в групі ІІГ, які отримували комбіновану терапію з включенням 2-х середників, де показник вже на 2-му огляді підвищився на 25%

($p_7 < 0,05$) в порівнянні з 1-м, а на 3-му огляді його значення було вище на 70,8% ($p_9 < 0,05$) ніж на 1-му огляді. Також значимо вище його значення на 26,5% ($p_8 < 0,05$) виявлено на 3-му огляді порівняно 2-м. Отримані дані свідчать про більш виражену ефективність комбінованої терапії з доповненням еплеренона та емплагліфлозіна хворим з ознаками СН на фоні ГІМ та в післяінфарктному періоді з супутнім ЦД 2.

При більш детальному дослідженні ВСР гострого та післяінфарктного періоду осіб з ознаками ЦД2 та СН – загальна напруга ВСР була нижчою за рахунок, як симпатичної так і парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи. Показник LF (день) на 2-му огляді пацієнтів ІІВ групи склав 490 ± 11 мс², а в групі ІІГ – 530 ± 12 мс². Через 3 місяці лікування виявлено достовірне збільшення його значення у групі ІІГ – відповідно на 9,1% та 8,2% порівняно з групами ІІА та ІІБ, у ІІГ групі – на 8,2% порівняно з ІІВ групою ($p_{3,5,6} < 0,05$). Під час порівняння показника LF на 3-му огляді виявлено, що його значення у ІІВ групі склало 537 ± 15 мс², а у групі ІІГ – 601 ± 16 мс². На 6 місяці лікування виявлено підвищення показника LF у групах ІІБ та ІІВ – відповідно на 9,7% та 10,3% порівняно з групою ІІА, у ІІГ групі – на 23,4% порівняно з ІІА групою ($p_{1-3} < 0,05$). Звертає на себе увагу збільшення показника TP у осіб, які отримували комбінацію еплеренона та емплагліфлозіна порівняно з групами, які отримували один з вищезгаданих препаратів. У групі ІІГ показник збільшився відповідно на 12,6% та 11,2% в порівнянні з групами ІІБ та ІІВ ($p_{5,6} < 0,05$). При оцінці ефективності використання емплагліфлозіна виявлено, що показник LF (день) в осіб групи ІІВ був достовірно більшим на 15% ($p_9 < 0,05$) на 3-му огляді ніж на 1-му та на 9,6% ($p_8 < 0,05$) на 2-му в порівнянні з 3-м оглядами. В більшій мірі LF знижується в групі ІІГ, які отримували комбіновану терапію з включенням 2-х середників, де показник вже на 2-му огляді підвищився на 15,2% ($p_7 < 0,05$) в порівнянні з 1-м, а на 3-му огляді його значення було вище на 30,7% ($p_9 < 0,05$) ніж на 1-му огляді. Також значимо вище його значення на 13,4% ($p_8 < 0,05$) виявлено на 3-му огляді порівняно 2-м.

Показник HF (день) на 2-му огляді пацієнтів ІІВ групи склав 182 ± 14 мс², а в групі ІІГ – 233 ± 14 мс². Через 3 місяці лікування виявлено достовірне збільшення його значення у групі ІІГ – відповідно на 58,5% та 47,5% порівняно з групами ІІА та ІІБ, у

ІІГ групі – на 28% порівняно з ІІВ групою ($p_{3,5,6} < 0,05$). Під час порівняння показника НФ на 3-му огляді виявлено, що його значення у ІІВ групі склало 215 ± 16 мс², а у групі ІІГ – 308 ± 18 мс². На 6 місяці лікування виявлено підвищення показника НФ у групах ІІБ та ІІВ – відповідно на 30% та 40,5% порівняно з групою ІІА, у ІІГ групі порівняно з ІІА групою показник НФ збільшився у 2 рази ($p_{1-3} < 0,05$). Звертає на себе увагу збільшення показника ТР у осіб, які отримували комбінацію еплеренона та емплагліфлазина порівняно з групами, які отримували один з вищезгаданих препаратів. У групі ІІГ показник збільшився відповідно на 54,8% та 43,3% в порівнянні з групами ІІБ та ІІВ ($p_{5,6} < 0,05$). При оцінці ефективності використання емплагліфозина виявлено, що показник НФ (день) в осіб групи ІІВ був достовірно більшим на 46,3% ($p_9 < 0,05$) на 3-му огляді ніж на 1-му та на 18,1% ($p_8 < 0,05$) на 2-му в порівнянні з 3-м оглядами. В більшій мірі НФ (день) знижується в групі ІІГ, які отримували комбіновану терапію з включенням 2-х середників, де показник вже на 2-му огляді підвищився на 49,7% ($p_7 < 0,05$) в порівнянні з 1-м, а на 3-му огляді його значення було вище у 2,1 рази ($p_9 < 0,05$) ніж на 1-му огляді. Також значимо вище його значення на 32,2% ($p_8 < 0,05$) виявлено на 3-му огляді порівняно 2-м.

У таблиці 4.7 представлено показники ВСР за нічний період доби пацієнтів із СН з ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували різні схеми лікування.

Таблиця 4.7

Показники ВСР за нічний період доби пацієнтів із СН з ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували різні схеми лікування ($M \pm m$)

Показник	Підгрупи					р-значення
	Огляд	ПА (n=15)	ІБ (n=15)	ІВ (n=15)	ІГ (n=15)	
ТР, мс ²	1	1649±12	1664±12 1	1770±135	1535±108	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	2	1813±124	1910±13 0	1981±140	2437±129	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
	3	1852±138	2261±13 5	2640±131	3401±132	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
р-значення		p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05	p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ <0,05	p ₇ >0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	p ₇ <0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	
LF, мс ²	1	418±9	419±10	425±10	426±10	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	2	421±14	455±15	458±14	509±12	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
	3	427±13	489±14	496±12	595±16	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
р-значення		p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05	p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ <0,05	p ₇ >0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	p ₇ <0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	
HF, мс ²	1	105±11	106±14	104±10	103±10	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	2	108±13	114±16	115±15	175±14	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05;

						$p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	109±15	160±16	169±16	250±17	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
p-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між ІА та ІБ групою; p_2 – оцінка достовірності між ІА та ІВ групою; p_3 – оцінка достовірності між ІА та ІІГ групою; p_4 – оцінка достовірності між ІБ та ІВ групою; p_5 – оцінка достовірності між ІБ та ІІГ групою; p_6 – оцінка достовірності між ІВ та ІІГ групою; p_7 – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p_8 – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p_9 – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

При дослідженні ВСР (нічний період) після лікування виявив, достовірне підвищення його загальної напруги (ТР) в післяінфарктному періоді у осіб, які отримували стандартну схему лікування доповнену комбінацією еплеренону та/або емплагліфлозину порівняно з групою хворих, що отримували протокольне лікування. Показник ТР (ніч) на 2-му огляді пацієнтів ІВ групи склав 1981 ± 140 мс^2 , а в групі ІІГ – 2437 ± 129 мс^2 . Через 3 місяці лікування виявлено достовірне збільшення його значення у групі ІІГ на 58,76% ($p < 0,05$). Під час порівняння показника ТР на 3-му огляді виявлено, що його значення у ІВ групі склало 2640 ± 131 мс^2 , а у групі ІІГ – 3401 ± 132 мс^2 . На 6 місяці лікування встановлено найвищі значення показника ТР у хворих групи ІІГ ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу збільшення показника ТР у осіб, які отримували комбінацію еплеренону та емплагліфлазину порівняно з групами, які отримували один з вищезгаданих препаратів. У групі ІІГ показник збільшився відповідно на 33,52% та 22,38% в порівнянні з групами ІБ та ІВ на третьому огляді ($p < 0,05$).

При оцінці ефективності використання емплагліфлозину виявлено, що показник ТР (ніч) на 3-му огляді в осіб групи ІВ був достовірно більшим на 49,15% ($p_9 < 0,05$) ніж на 1-му огляді та на 33,3% ($p_8 < 0,05$) на 2-му в порівнянні з 3-м оглядами. В більшій мірі ТР знижується в групі ІІГ, які отримували комбіновану терапію з включенням 2-х середників, де показник вже на 2-му огляді підвищився на 58,8% ($p_7 < 0,05$) в порівнянні з 1-м, а на 3-му огляді його значення було вище у 2,2 рази

($p_9 < 0,05$) ніж на 1-му огляді. Отримані дані свідчать про більш виражену ефективність комбінованої терапії з доповненням еплеренона та емпагліфлозіна хворим з ознаками СН на фоні ГІМ та в післяінфарктному періоді з супутнім ЦД 2.

При більш детальному дослідженні ВСР гострого та післяінфарктного періоду осіб з ознаками ЦД2 та СН – загальна напруга ВСР була нижчою за рахунок, як симпатичної так і парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи. Показник LF (ніч) на 2-му огляді пацієнтів ПВ групи склав 458 ± 14 мс², а в групі ПГ – 509 ± 19 мс². Через 3 місяці лікування виявлено достовірне збільшення його значення у групі ПГ – відповідно на 20,9% та 11,9% порівняно з групами ПА та ПБ, у ПГ групі – на 11,1% порівняно з ПВ групою ($p_{3,5,6} < 0,05$). Під час порівняння показника LF на 3-му огляді виявлено, що його значення у ПВ групі склало 496 ± 12 мс², а у групі ПГ – 595 ± 16 мс². На 6 місяці лікування виявлено підвищення показника LF у групах ПБ та ПВ – відповідно на 16,2% та 14,5% порівняно з групою ПА, у ПГ групі – на 39,3% порівняно з ПА групою ($p_{1-3} < 0,05$). Звертає на себе увагу збільшення показника TR у осіб, які отримували комбінацію еплеренона та емпагліфлозіна порівняно з групами, які отримували один з вищезгаданих препаратів. В більшій мірі LF знижується в групі ПГ, які отримували комбіновану терапію з включенням 2-х середників, де показник вже на 2-му огляді підвищився на 19,5% ($p_7 < 0,05$) в порівнянні з 1-м, а на 3-му огляді його значення було вище на 39,7% ($p_9 < 0,05$) ніж на 1-му огляді. Також значимо вище його значення на 16,9% ($p_8 < 0,05$) виявлено на 3-му огляді порівняно 2-м.

Показник HF (ніч) на 2-му огляді пацієнтів ПВ групи склав 115 ± 15 мс², а в групі ПГ – 175 ± 14 мс². Через 3 місяці лікування виявлено достовірне збільшення його значення у групі ПГ – відповідно на 62,0% та 53,5% порівняно з групами ПА та ПБ, у ПГ групі – на 52,1% порівняно з ПВ групою ($p_{3,5,6} < 0,05$). Під час порівняння показника HF на 3-му огляді виявлено, що його значення у ПВ групі склало 169 ± 16 мс², а у групі ПГ – 250 ± 17 мс². На 6 місяці лікування виявлено підвищення показника HF у групах ПБ та ПВ – відповідно на 46,8% та 55% порівняно з групою ПА, у ПГ групі порівняно з ПА групою показник HF збільшився у 2,29 рази ($p_{1-3} < 0,05$). Звертає на себе увагу збільшення показника TR у осіб, які отримували комбінацію еплеренона та емпагліфлозіна порівняно з групами, які отримували один з вищезгаданих

препаратів. У групі ІІГ показник збільшився відповідно на 56,3% та 47,9% в порівнянні з групами ІІБ та ІІВ ($p_{5,6}<0,05$). При оцінці ефективності використання емпагліфлозіна виявлено, що показник НФ (ніч) в осіб групи ІІВ був достовірно більшим на 62,5% ($p_9<0,05$) на 3-му огляді ніж на 1-му та на 46,9% ($p_8<0,05$) на 2-му в порівнянні з 3-м оглядами. В більшій мірі НФ (ніч) знижується в групі ІІГ, які отримували комбіновану терапію з включенням 2-х середників, де показник вже на 2-му огляді підвищився на 69,9% ($p_7<0,05$) в порівнянні з 1-м, а на 3-му огляді його значення було вище у 2,4 рази ($p_9<0,05$) ніж на 1-му огляді. Також значимо вище його значення на 42,9% ($p_8<0,05$) виявлено на 3-му огляді порівняно 2-м.

У таблиці 4.8 представлено результати показників ІС та SІ упродовж доби групи із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців післяінфарктного періодів.

Таблиця 4.8

Показники індексу централізації (ІС) та стрес індексу (SІ) протягом усієї доби пацієнтів із СН з ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування ($M\pm m$)

Показник	Огляд	Групи		р-значення
		ІА (n=15)	ІА (n=15)	
ІС, день	1	5,25±0,63	7,13±0,86	
	2	5,03±0,65	6,98±0,71	
	3	4,70±0,59	6,80±0,65	$p<0,05$
ІС, ніч	1	3,72±0,41	7,52±0,84	$p<0,05$
	2	3,58±0,38	7,49±0,85	$p<0,05$
	3	3,15±0,38	7,48±0,80	$p<0,05$
SІ, день	1	107,9± 12,0	131,1± 11,7	
	2	107,3±11,9	130,3±11,8	
	3	106,8±11,4	129,6±11,9	
SІ, ніч	1	105,5± 11,3	146,5± 15,2	$p<0,05$
	2	102,7± 11,5	145,7 ± 13,9	$p<0,05$

	3	100,3± 11,0	145,0 ± 13,8	p<0,05
--	---	-------------	--------------	--------

Примітка: p – оцінка достовірності між ІА та ІІА групою; p₁ – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p₂ – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p₃ – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

Оцінюючи показники ІС та SІ осіб, які отримували стандартну схему лікування, можна констатувати, що у пацієнтів з СН в гострому та післяінфарктному періодах на фоні ЦД 2 показники ІС та SІ були вищими протягом усієї доби. В післяінфарктному періоді, на 6-му місяці лікування стандартною схемою у групі ІІА значення показника ІС (день) склало – 6,80±0,65 та було достовірно вищим на 44,7% ніж у групі ІА – 4,70±0,59 (p<0,05). При дослідженні індексу централізації (день) на 1-му та 2-му оглядах між групами ІА та ІІА не виявлено достовірних відмінностей (p>0,05).

В гострому періоді інфаркту міокарда на 1-му огляді в осіб ІА групи показник ІС (ніч) склав 3,72±0,41, а в групі ІІА – 7,52±0,84. Виявлено значиме збільшення у 2 рази показника ІС (ніч) у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 (p<0,05). В післяінфарктному періоді, на 3-му місяці лікування стандартною схемою у групі ІА показник ІС (ніч) склав 3,58±0,38 і був достовірно нижчим у 2,1 раз ніж у ІІА групі – 7,49±0,85 (p<0,05). На 6-му місяці спостереження у ІІА групі значення показника ІС (ніч) склало – 3,15±0,38 та було достовірно вищим у 2,4 рази ніж у ІА групі – 7,48±0,80 (p<0,05). При цьому в обох групах в післяінфарктному періоді як в денний, так і в нічний період виявлена тенденція до зниження значення показника ІС. Однак за час спостереження між усіма оглядами всередині кожної з груп статичних відмінностей не встановлено (p_{1,2,3}>0,05).

На 1-му огляді пацієнтів ІА групи показник SІ (ніч) склав 105,5±11,3, а в групі ІІА – 146,5±15,2, виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника SІ в нічний період було достовірно вищим на 38,9% (p<0,05). На 3-му місяці лікування стандартною схемою у групі пацієнтів ІА показник SІ (ніч) склав 102,7±11,5 і був достовірно нижчим на 41,9%, ніж у ІІА групі – 145,7±13,9 (p<0,05). На 6-му місяці спостереження у ІІА групі значення показника SІ (ніч) склало – 145,0±13,8 та було достовірно вищим на 44,6% ніж у ІА групі – 100,3±11,0 (p<0,05).

Досліджуючи SI (день) в групах IA та IIА не виявлено відмінностей в його значеннях при жодному з оглядів($p>0,05$). При цьому в обох групах в післяінфарктному періоді як в денний, так і в нічний період виявлена тенденція до зниження значення показника SI. Однак за час спостереження між усіма оглядами всередині кожної з груп статичних відмінностей не встановлено ($p_{1,2,3}>0,05$).

Таблиця 4.9

Показники індексу централізації (IC) та стрес індексу (SI) впродовж усієї доби пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування в комбінації з еплереноном
($M\pm m$)

Показник	Огляд	Групи		р-значення
		ІБ (n=15)	ІІБ (n=15)	
IC, день	1	5,65±0,68	7,07±0,72	
	2	4,95±0,52	6,05±0,68	
	3	4,88±0,51	4,85±0,40	
р-значення			$p_3<0,05$	
IC, ніч	1	3,64±0,41	7,54±0,82	$p<0,05$
	2	3,63±0,35	6,12±0,81	$p<0,05$
	3	2,71±0,28	4,75±0,59	$p<0,05$
р-значення		$p_2<0,05; p_3<0,05$	$p_3<0,05$	
SI, день	1	103,7± 12,8	134,0± 12,0	
	2	101,2±12,6	126,2± 12,2	
	3	98,2±12,4	91,3± 12,0	
р-значення			$p_3<0,05$	
SI, ніч	1	95,5± 9,8	149,4 ±15,3	$p<0,05$
	2	95,2 ±9,1	140,4 ± 13,5	$p<0,05$
	3	70,1±7,9	106,3 ± 10,2	$p<0,05$

p-значення	$p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$p_3 < 0,05$	
------------	------------------------------	--------------	--

Примітка: p – оцінка достовірності між ІБ та ІБ групою; p_1 – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p_2 – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p_3 – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

При застосуванні оптимізованої схеми лікування з доповненням еплереноном виявлено статистично значиме зниження показника ІС (ніч) у осіб групи ІБ під час 3-го огляду на 25,6% порівняно з 1-м ($p_3 < 0,05$), а під час 3-го огляду на 25,3% порівняно з 2-м ($p_2 < 0,05$). Також виявлено статистичні відмінності з тенденцією до зниження значень ІС (ніч) в пацієнтів групи ІБ під час 3-го огляду на 37% порівняно з 1-м ($p_3 < 0,05$) та відповідно на 22,4% порівняно з 2-м оглядом ($p_2 > 0,05$). Пацієнти як ІБ, так і ІБ груп не відрізнялись за показником ІС (ніч) між 1-м та 2-м періодами спостереження ($p_1 > 0,05$).

В гострому періоді інфаркту міокарда, на 1-му огляді в осіб ІБ групи показник SI (ніч) склав $3,64 \pm 0,41$ А в групі ІА – $7,54 \pm 0,82$, виявлено, що у пацієнтів ІБ значення показника SI (ніч) було вищим на 13% ($p < 0,05$), ніж у групі ІБ. В післяінфарктному періоді, на 3-му місяці лікування стандартною схемою з доповненням еплереноном у групі пацієнтів ІБ показник SI (ніч) склав $95,2 \pm 9,1$ і був достовірно нижчим на 52,52% ($p < 0,05$), ніж у ІБ групі – $140,4 \pm 3,5$. На 6-му місяці спостереження у ІБ групі значення показника SI (ніч) склало – $106,3 \pm 0,2$ та було достовірно вищим на 51,78% ($p < 0,05$) ніж у ІБ групі – $70,1 \pm 7,9$.

При застосуванні оптимізованої схеми лікування з доповненням еплереноном виявлено статистично значиме зниження показника SI (ніч) у осіб групи ІБ під час 3-го огляду на 26,6% порівняно з 1-м ($p_3 < 0,05$), а під час 3-го огляду на 26,4% порівняно з 2-м ($p_2 < 0,05$). Також виявлено статистичні відмінності з тенденцією до зниження значень SI (ніч) в пацієнтів групи ІБ під час 3-го огляду на 28,9% порівняно з 1-м ($p_3 < 0,05$) та відповідно на 24,3% порівняно з 2-м оглядом ($p_2 > 0,05$). Пацієнти як ІБ, так і ІБ груп не відрізнялись за показником SI (ніч) між 1-м та 2-м періодами спостереження ($p_1 > 0,05$).

При дослідженні стрес індексу (день) на жодному з оглядів між групами ІА та ІА не виявлено достовірних відмінностей ($p > 0,05$). При застосуванні оптимізованої

схеми лікування з доповненням еплереноном, при 3-му огляді у групі ПБ значення показника SI (день) склало – $91,3 \pm 12,0$ та було достовірно нижчим на 31,9% ($p_3 < 0,05$) ніж при 1-му огляді $-134,0 \pm 12,0$. Статистично значимих відмінностей показника SI (день) у осіб групи ПБ під час 3-го огляду з 2-м та 2-го з 1-м оглядами ($p_{1,2} < 0,05$). При цьому в обох групах в післяінфарктному періоді як в денний, так і в нічний час виявлена тенденція до зниження значення показника SI. Однак було встановлено, що протягом усього періоду дослідження показник SI був вищим у пацієнтів з ЦД 2.

Підвищення SI та IC вважаються предикторами розвитку шлуночкового ектопізму з його подальшим впливом на високий ризик виникнення РСС, особливо це стосується хворих ГІМ та післяінфарктним кардіосклерозом з СН незалежно від наявності ЦД 2, що обґрунтовує доцільність призначення АМКР з метою впливу на міокардіальний фіброз. Таким чином, включення еплеренона в стандартну схему лікування, як у хворих з ЦД 2, так і без нього, супроводжується покращенням роботи провідної системи серця. Також звертає на себе увагу, що у осіб без ознак ЦД 2, які отримували доповнення еплереноном, зниження значень показників SI та IC починалось 3 місяця лікування, однак у пацієнтів з коморбідною ендокринною патологією статистичні зміни виявлено лише на 6 місяці. Чого не скажеш про групи пацієнтів, які отримували тільки стандартну схему лікування, де протягом всього періоду дослідження не було виявлено статистичних змін між оглядами за жодним з вищезгаданих показників. Це спонукає до пошуку інотропних середників, які б здійснювали прямий вплив на перебіг ЦД 2 у досліджуваної категорії пацієнтів.

У таблиці 4.10 наведено показники індексу централізації (IC) та стрес індексу (SI) впродовж усієї доби пацієнтів з СН зі зберФВ ЛШ хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2, які отримували різні схеми лікування

Таблиця 4.10

Показники індексу централізації (IC) та стрес індексу (SI) впродовж усієї доби пацієнтів з СН зі зберФВ ЛШ хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2, які отримували різні схеми лікування ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Підгрупи				р-значення
		IIA (n=15)	IIB (n=15)	IIВ (n=15)	IIГ (n=15)	
IC, день	1	7,13±0,86	7,07±0,72	7,11±0,78	7,17±0,74	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	6,98±0,71	6,05±0,68	6,00±0,66	4,23±0,45	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	6,80±0,65	4,85±0,40	4,01±0,39	2,35±0,32	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	
IC, ніч	1	7,52±0,84	7,54±0,82	7,60±0,88	7,62±0,86	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	7,49±0,85	6,12±0,81	6,08±0,79	4,02±0,55	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	7,48±0,80	4,75±0,59	4,24±0,42	2,12±0,30	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	
SI, день	1	131,1±11,7	134,0±12,0	136,2±9,8	139,1±10,1	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	130,3±11,8	126,2±12,2	126,2±9,3	94,3 ± 8,1	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	129,6±11,9	91,3± 12,0	87,5± 8,2	64,8± 7,1	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$;

						$p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	
SI, ніч	1	146,5±15,2	149,4±15,3	147,2±15,3	151,1±15,4	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	145,7±13,9	140,4±13,5	139,5±14,1	99,7±10,4	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	145,0±13,8	106,3±10,2	98,2±10,2	55,2±7,2	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	

Примітка: p_1 - оцінка достовірності між ІА та ІВ групою;
 p_2 – оцінка достовірності між ІА та ІІВ групою; p_3 – оцінка достовірності між ІА та ІІГ групою;
 p_4 – оцінка достовірності між ІІВ та ІІВ групою; p_5 – оцінка достовірності між ІІВ та ІІГ групою;
 p_6 – оцінка достовірності між ІІВ та ІІГ групою; p_7 – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом;
 p_8 – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p_9 – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

Таблиця 4.11

Показники ЧСС, турбулентності (T_0 , T_s), акселерації (АС) та децелерації (DC) пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи		р-значення
		ІА (n=15)	ІА (n=15)	
ЧСС	1	74,4±2,3	82,8 ±2,6	$p < 0,05$
	2	74,2±2,3	82,7 ± 2,5	$p < 0,05$
	3	72,5±2,1	81,7± 2,4	$p < 0,05$
$T_0, \%$	1	- 4,12±0,8	- 9,51±2,5	$p < 0,05$
	2	- 3,88±0,8	- 9,45±2,4	$p < 0,05$
	3	- 3,65±0,7	- 9,32±2,3	$p < 0,05$
T_s , мс/біт	1	2,4±0,19	1,9±0,14	$p < 0,05$

	2	3,0±0,20	2,0±0,44	p<0,05
	3	3,2±0,25	2,1±0,30	p<0,05
p-значення		p ₃ <0,05		
AC	1	- 5,2±1,1	- 5,1±1,1	
	2	- 5,3±1,1	- 5,2±1,1	
	3	- 5,3±1,2	- 5,2 ±1,1	
DC	1	2,3±0,47	1,0±0,42	p<0,05
	2	2,9±0,50	1,6±0,38	p<0,05
	3	3,1±0,53	1,8±0,30	p<0,05

Примітка: p – оцінка достовірності між ПА та ІА групою; p₁ – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p₂ – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p₃ – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

В результаті обстеження виявлено, що показник ЧСС на 1-му огляді пацієнтів групи ІА склав 74,4±2,3', а в групі ПА – 82,8±2,6'. Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника ЧСС було достовірно вищим на 11,3% (p<0,05). На 3-му огляді, при лікуванні стандартною схемою, показник ЧСС у групі ІА склав 74,2±2,3' і був достовірно нижчим на 11,5% (p<0,05), ніж у ПА групі – 82,7±2,5'. На 6-му місяці спостереження у групі ПА значення показника ЧСС склало – 81,7±2,4' та було достовірно вищим на 12,7% (p<0,05) ніж у ІА групі – 72,5±2,1.

У результаті обстеження виявлено, що показник T₀ на 1-му огляді пацієнтів ІА групи склав (-4,12±0,8)%, а в групі ПА – (-9,51±2,5)%. Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника T₀ було достовірно нижчим у 2,3 рази (p<0,05). На 3-му огляді, при лікуванні стандартною схемою, показник T₀ у групі ІА склав (-3,88±0,8)% і був достовірно вищим у 2,4 рази (p<0,05), ніж у ПА групі – (-9,45±2,4)%. На 6-му місяці спостереження у групі ПА значення показника T₀ склало – (-9,32±2,3)% та було достовірно вищим у 2,6 рази (p<0,05) ніж у ІА групі – (-3,65±0,7)%. В обох групах в післяінфарктному періоді виявлена тенденція до незначного підвищення T₀, однак за час спостереження між усіма оглядами всередині кожної з груп статичних відмінностей не встановлено (p_{1,2,3}>0,05).

В результаті обстеження виявлено, що показник T_s на 1-му огляді пацієнтів ІА групи склав 2,4±0,19 мс/біт, а в групі ПА – 1,9±0,14 мс/біт. Виявлено, що у пацієнтів

з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника Ts було достовірно нижчим на 20,8% ($p < 0,05$). На 3-му огляді, при лікуванні стандартною схемою, показник Ts у групі ІА склав $3,0 \pm 0,20$ мс/біт і був достовірно вищим на 33,3% ($p < 0,05$), ніж у ІА групі – $2,0 \pm 0,44$ мс/біт. На 6-му місяці спостереження у групі ІА значення показника Ts склало – $2,1 \pm 0,30$ мс/біт та було достовірно вищим на 34,4% ($p < 0,05$) ніж у групі ІА – $3,2 \pm 0,25$ мс/біт. В обох групах в післяінфарктному періоді виявлена тенденція до незначного підвищення Ts, однак за час спостереження між усіма оглядами всередині кожної з груп статичні відмінності встановлено лише в групі ІА між 3-м та 1 оглядом ($p_1 < 0,05$).

При проведенні аналізу новітніх предикторів несприятливих наслідків у досліджуваних категоріях пацієнтів методом оцінки вагусної модуляції ритму серця виявлено, що незалежно від методу лікування найнижчі значення коефіцієнтів DC було зафіксовано в групі хворих з СН на фоні ГІМ та в післяінфарктному періоді, що страждали ЦД 2, тоді як навпаки підвищення коефіцієнту AC виявлено у цих же групах осіб.

Показник DC на 1-му огляді пацієнтів ІА групи склав $2,3 \pm 0,47$ мс, а в групі ІА – $1,0 \pm 0,42$ мс. Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника DC було достовірно значно нижчим на 56,5% ($p < 0,05$). На 3-му огляді, при лікуванні стандартною схемою, показник DC у групі ІА склав $2,9 \pm 0,50$ мс і був достовірно вищим на 44,8% ($p < 0,05$), ніж у ІА групі – $1,6 \pm 0,38$ мс. На 6-му місяці спостереження у групі ІА значення показника DC склало – $1,8 \pm 0,30$ мс та було достовірно вищим на 41,9% ($p < 0,05$) ніж у групі ІА – $3,1 \pm 0,53$ мс. В обох групах в післяінфарктному періоді виявлена тенденція до підвищення DC, однак за час спостереження між усіма оглядами всередині кожної з груп статичні відмінності не встановлено ($p_{1,2,3} > 0,05$).

Наступним етапом роботи стала оцінка ефективності використання еплеренону та його вплив на предиктори виникнення життєво-небезпечних аритмій при ознаках СН на фоні гострого інфаркту міокарда та в післяінфарктному періоді залежно від наявності або відсутності ЦД 2. З цією метою визначались особливості явищ турбулентності серцевого ритму у досліджуваних групах осіб. У процесі дослідження

турбулентності серцевого ритму визначали початок турбулентності та нахил турбулентності.

Показники ТСР груп, які отримували стандартну схему лікування та її доповнення еплереноном представлені в табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Показники ЧСС, турбулентності (T_0 , T_s), акселерації (АС) та децелерації (DC) пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування в комбінації з еплереноном ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи		р-значення
		ІБ (n=15)	ПБ (n=15)	
ЧСС	1	70,4±2,4	85,6±2,6	p<0,05
	2	70,1±2,1	78,2±2,6	p<0,05
	3	69,5±2,0	73,7±2,2	
T ₀ ,%	1	- 4,12±1,0	- 9,53±2,3	p<0,05
	2	- 3,26±0,8	- 8,93±2,2	p<0,05
	3	- 3,23±0,7	- 8,83±2,2	p<0,05
р-значення		p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	
T _s , мс/біт	1	2,3±0,18	1,8±0,15	p<0,05
	2	3,7±0,28	2,2±0,35	p<0,05
	3	3,8±0,29	2,2±0,31	p<0,05
р-значення		p ₁ <0,05; p ₃ <0,05		
АС	1	- 5,3±1,1	- 5,1±1,1	
	2	- 5,3±1,2	- 5,3±1,2	
	3	- 5,4±1,3	- 5,3±1,0	
DC	1	2,7±0,55	0,9±0,39	p<0,05

	2	3,2±0,56	1,8±0,38	p<0,05
	3	3,3±0,58	1,9±0,31	p<0,05

Примітка: p – оцінка достовірності між ІБ та ІБ групою; p₁ – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p₂ – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p₃ – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

При оцінці ефективності використання еплеренона встановлено, що показник ЧСС на 1-му огляді пацієнтів ІБ групи склав 70,4±2,4', а в групі ІБ – 85,6±2,6'. Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника ЧСС було достовірно вищим на 21,6% (p<0,05). На 3-му огляді, при лікуванні стандартною схемою з доповненням еплереноном, показник ЧСС у групі ІБ склав 70,1±2,1' і був достовірно нижчим на 11,6% (p<0,05), ніж у ІБ групі – 78,2±2,6'. На 6-му місяці спостереження у групі ІБ значення показника ЧСС склало – 69,5±2,0' та було не достовірно вищим на 6% (p>0,05) ніж у ІБ групі – 73,7±2,2'. В обох групах в післяінфарктному періоді виявлена тенденція до незначного зниження ЧСС, однак між оглядами всередині групи ІБ жодних статичних відмінностей не встановлено (p_{1,2,3}>0,05), а у групі ІБ статистичні зміни виявлені лише при порівнянні 3-го з 1-м оглядами. При цьому за час дослідження, ЧСС нижче 77' виявлене у групі ІА та ІБ лише на 3-му огляді, а в групі ІБ протягом всього періоду спостереження. Це свідчить про вагомий вплив ЦД 2 на роботу провідної системи серця з тенденцією до прискорення.

При оцінці ефективності використання еплеренона встановлено, що показник То на 1-му огляді пацієнтів групи ІБ склав (-4,12±1,0)%, а в групі ІБ – (-9,53±2,3)%. Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника То було достовірно нижчим у 2,3 рази (p<0,05). На 3-му огляді, при лікуванні стандартною схемою з доповненням еплереноном, показник То у групі ІБ склав (-3,26±0,8)% і був достовірно вищим у 2,7 рази (p<0,05), ніж у ІБ групі – (-8,93±2,2)%. На 6-му місяці спостереження у групі ІБ значення показника То склало – (-8,83±2,2)% та було достовірно нижчим у 2,7 рази (p<0,05) ніж у ІБ групі – (-3,23±0,7)%. В обох групах в післяінфарктному періоді виявлена тенденція до незначного підвищення То, однак

між оглядами всередині груп ІБ та ІІБ жодних статичних відмінностей не встановлено ($p_{1,2,3}>0,05$).

При оцінці ефективності використання еплеренона встановлено, що показник T_s на 1-му огляді пацієнтів групи ІБ склав $2,3\pm 0,18$ мс/біт, а в групі ІІБ – $1,8\pm 0,15$ мс/біт. Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника T_s було достовірно нижчим на 21,7% ($p<0,05$). На 3-му огляді, при лікуванні стандартною схемою з доповненням еплереноном, показник T_s у групі ІБ склав $3,7\pm 0,28$ мс/біт і був достовірно вищим на 40,5% ($p<0,05$), ніж у ІІБ групі – $2,2\pm 0,35$ мс/біт. На 6-му місяці спостереження у групі ІІБ значення показника T_s склало – $2,2\pm 0,31$ мс/біт та було достовірно нижчим на 42,1% ($p<0,05$) ніж у ІБ групі – $3,8\pm 0,29$ мс/біт. В обох групах в післяінфарктному періоді виявлена тенденція до незначного підвищення T_s за період дослідження, однак між оглядами всередині групи ІІБ жодних статичних відмінностей не встановлено ($p_{1,2,3}>0,05$). При цьому виявлено статистичні відмінності з тенденцією до збільшення T_s у осіб групи ІБ під час 3-го огляду на 65,2% порівняно з 1-м ($p_3<0,05$) та на 60,9% в порівнянні 1-го огляду з 2-м ($p_1>0,05$). Пацієнти групи ІБ груп не відрізнялись за показником T_s між 2-м та 3-м періодами спостереження ($p_1>0,05$). Це свідчить про вагомий вплив ЦД 2 на роботу регуляторної ланки організму на фоні підвищення роботи симпатичної ВНС, що підтверджується зниженням T_s та підвищенням ЧСС з хворих з супутньої ендокринною патологією. Отримані дані свідчать про негативний вплив СН, післяінфарктного ремоделювання порожнин серця, ЦД 2 та міокардіального фіброзу на провідну систему серця та рахунок зниженням антифібриляційного захисту організму. Також виявлено достовірну ефективність у використанні АМКР – еплеренона у хворих з СН без ЦД 2, як при гострому інфаркті міокарда так і в післяінфарктному періоді.

При оцінці ефективності використання еплеренона встановлено, що показник DC на 1-му огляді пацієнтів групи ІБ склав $2,7\pm 0,55$ мс, а в групі ІІБ – $0,9\pm 0,39$ мс. Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника DC було достовірно нижчим на 66,7% ($p<0,05$). На 3-му огляді, при лікуванні стандартною схемою з доповненням еплереноном, показник DC у групі ІБ склав $3,2\pm 0,56$ мс і був

достовірно вищим на 43,8% ($p < 0,05$), ніж у ІБ групі – $1,8 \pm 0,38$ мс. На 6-му місяці спостереження у групі ІБ значення показника DC склали – $1,9 \pm 0,31$ мс та було достовірно нижчим на 42,4% ($p < 0,05$) ніж у ІБ групі – $3,3 \pm 0,58$ мс. В обох групах, які в доповнення отримували еплеренон виявлена тенденція до підвищення DC в післяінфарктному періоді, однак між оглядами всередині груп ІБ та ІП статичних відмінностей не встановлено ($p_{1,2,3} > 0,05$). Під час порівняння показників AC виявлено, що його значення в групі осіб з СН та ЦД 2 на фоні ГІМ та в післяінфарктному періоді не відрізнялась від групи осіб без ознак діабету не залежно від методу лікування ($p > 0,05$) та не мала жодних статичних відмінностей між оглядами всередині кожної з груп ($p_{1,2,3} > 0,05$).

Показник ЧСС при другому огляді були нижчими у групі ІІГ ($77,8 \pm 2,3$) порівняно з групою ІІВ ($84,9 \pm 2,4$) ($p < 0,05$). При третьому огляді у групі ІІГ ЧСС був у 1,24 рази нижчим, ніж у групі ІІА ($p < 0,05$), на 10,31% нижчим, ніж у групі ІІБ ($p < 0,05$), на 10,45% нижчим, ніж у групі ІІВ ($p < 0,05$).

При третьому огляді у групі ІІГ T_0 був у 3,08 рази нижчим, ніж у групі ІІА ($p < 0,05$), у 2,9 рази нижчим, ніж у групі ІІБ ($p < 0,05$), у 2,65 рази нижчим, ніж у групі ІІВ ($p < 0,05$). Показник T_s при другому огляді були нижчими у групі ІІГ ($3,1 \pm 0,7$) порівняно з групою ІІВ ($2,5 \pm 0,38$) ($p < 0,05$). Показник T_s при третьому огляді були нижчими у групі ІІГ ($4,3 \pm 0,73$) порівняно з групою ІІВ ($2,3 \pm 0,31$) ($p < 0,05$). Виявлено достовірне зниження показника T_s на третьому огляді порівняно з першим у 2,5 рази. Відмічено підвищення його значення у хворих групи ІІГ на фоні прийому комбінованої терапії упродовж 6 місяців у 1,9 рази у порівнянні з групою ІІВ.

При третьому огляді у групі ІІГ AC був у 1,24 рази нижчим, ніж у групі ІІА ($p < 0,05$), на 10,31% нижчим, ніж у групі ІІБ ($p < 0,05$), на 10,45% нижчим, ніж у групі ІІВ ($p < 0,05$).

4.3. Дослідження структурно-функціональних показників серця методом ехокардіографії у осіб з СН в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, залежно від наявності або відсутності ЦД 2 на тлі призначеної терапії

Міокардіальне ремоделювання, порушення вуглеводного обміну та стан провідної системи серця знаходяться в тісному взаємозв'язку з структурно-функціональною системою серця, яка являється основною ланкою, що впливає на розвиток та перебіг СН з її наслідками. Наступним етапом роботи стала оцінка ефективності використання еплеренону та його вплив на структурно-функціональні предиктори прогресування СН на фоні гострого інфаркту міокарда та в післяінфарктному періоді залежно від наявності або відсутності ЦД 2. З цією метою визначались окремі прогностичні показники ЕхоКГ у досліджуваних групах осіб.

Показники ФВ (Simpson), % у пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування представлені в табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Показники ФВ (Simpson), % у пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування
($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи		р-значення
		ІА (n=15)	ІІА (n=15)	
ФВ,%	1	49,0±1,6	43,9±1,7	p<0,05
	2	47,4±1,8	45,1±1,8	
	3	46,9±2,0	43,3±1,5	

Примітка: p – оцінка достовірності між ІІА та ІА групою; p_1 – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p_2 – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p_3 – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

В результаті обстеження виявлено, що показник ФВ ЛШ (Simpson) на 1-му огляді пацієнтів ІА групи склав 49,0±1,6%, а в групі ІІА – 43,9±1,7%. Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника ФВ ЛШ було достовірно нижчим на 10,4% ($p < 0,05$). Під час порівняння показників ФВ ЛШ виявлено, що його

значення в групі осіб з СН та ЦД 2 в післяінфарктному періоді не відрізнялись від групи осіб без діабету на фоні стандартного методу лікування ($p > 0,05$) та не мала жодних статичних відмінностей між оглядами всередині кожної з груп протягом усього періоду дослідження ($p_{1,2,3} > 0,05$).

Показники ФВ (Simpson), % у пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування та її доповнення еплереноном представлені в табл. 4.14.

Таблиця 4.14

Показники ФВ (Simpson), % у пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування в комбінації з еплереноном ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи		р-значення
		ІБ (n=15)	ІПБ (n=15)	
ФВ, %	1	49,2±2,0	44,2±1,5	p<0,05
	2	54,2±1,7	46,8±2,0	
	3	54,3±1,6	48,9±2,2	
р-значення		p ₃ <0,05		

Примітка: p – оцінка достовірності між ІПБ та ІБ групою; p₁ – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p₂ – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p₃ м оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

При оцінці ефективності використання еплеренона встановлено, що показник ФВ ЛШ на 2-му огляді пацієнтів групи ІБ склав 54,2±1,7%, а в групі ІПБ – 46,8±2,0%. Виявлено, що у пацієнтів з СН без ЦД2 на 6-му місяці лікування стандартною схемою з доповненням еплереноном значення показника ФВ ЛШ було достовірно вищим (на 10,4%; $p < 0,05$). На 3-му огляді у групі ІБ значення показника ФВ ЛШ склало – 54,3±1,6% та було достовірно вищим на 10,4% ($p_3 < 0,05$) ніж на 1-му огляді – 49,2±2,0%. В обох групах в післяінфарктному періоді виявлена тенденція до підвищення показника ФВ ЛШ на фоні лікування еплереноном, однак між оглядами всередині групи ІПБ жодних статичних відмінностей не встановлено ($p_{1,2,3} > 0,05$), що

свідчить про більш складний патогенез даної коморбідної патології. За результатами нашого дослідження прийом еплеренону у порівнянні з стандартною схемою лікування у хворих з СН без ЦД 2 був асоційований зі зменшенням рівня BNP в сироватці крові, підвищенням ФК СН, а також підвищенням ФВ ЛШ з її впливом на розвиток набряків нижніх кінцівок.

На рис. 4.7 наведено показники ФВ (Simpson), % у пацієнтів із СН з ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували різні схеми лікування.

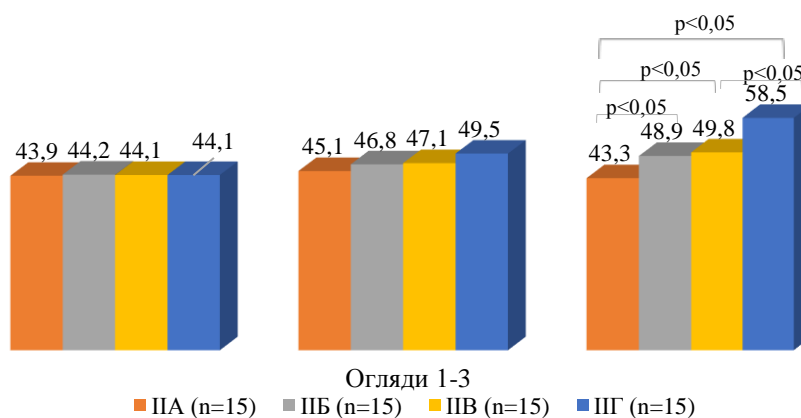


Рис. 4.7 – Показники ФВ (Simpson), % у пацієнтів із СН з ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували різні схеми лікування

При порівнянні отриманих даних було виявлено, що на 3 огляді ФВ ЛШ у групі ПА нижча на 12,9 % ($p=0,04$) порівняно з групою ПБ, на 15 % ($p_2=0,02$) порівняно з групою ПВ та на 35,1% ($p<0,001$) порівняно групою ПГ. На огляді 3 встановлено підвищення показника ФВ ЛШ на 19,6 % ($p=0,008$) у групі ПГ в порівнянні з пацієнтами ПБ групи та на 17,5 % ($p=0,01$) порівняно з ПВ групою хворих. При цьому виявлено зростання ФВ ЛШ на 12,9 % у пацієнтів ПВ групи на 3 огляді порівняно з 1. При порівнянні всіх оглядів ПГ групи виявлено, що на 2 огляді ФВ ЛШ збільшилась на 12,2 % ($p=0,03$), а на огляді 3 – 32,7 % ($p<0,001$) в порівнянні з 1 оглядом. Поряд з

цим у ІІГ групі хворих достовірна різниця показника ФВ ЛШ була виявлена і на 3 огляді, де встановлено збільшення ФВ ЛШ на 18,2 % ($p=0,008$) порівняно з оглядом 2. Отже аналізуючи представлені дані, встановлено, що в ІІГ групі хворих, які отримували стандартну терапію з додаванням комбінації еплеренона та емплагліфлозину, позитивно вплинуло на динаміку зростання ФВ ЛШ.

У таблиці 4.15 наведено показники інтегральних параметрів ЕхоКГ пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування та її комбінацію з еплереноном.

Таблиця 4.15

Показники інтегральних параметрів ЕхоКГ пацієнтів із СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували стандартну схему лікування та доповнення еплереноном ($M \pm m$)

Показник	Огля д	Групи		Групи	
		ІА (n=15)	ІА (n=15)	ІБ (n=15)	ІБ (n=15)
ІММ ЛШ, г/м ²	1	121,2±7,3	136,6±8,5	123,2±7,1	134,5±8,3
	2	118,8±8,6	126,3±7,8	101,3±7,4	119,7±7,8
	3	115,3±7,8	122,8±8,1	100,8±7,5 ($p_3 < 0,05$)	111,9±7,6
ВТСЛШ	1	0,43±0,01	0,46±0,01 ($p < 0,05$)	0,45±0,01	0,47±0,01
	2	0,46±0,02	0,49±0,02	0,43±0,01	0,44±0,02
	3	0,46±0,02	0,48±0,01	0,41±0,01 ($p_3 < 0,05$)	0,42±0,02 ($p_3 < 0,05$)

Примітка: p – оцінка достовірності між ІА та ІА; ІБ та ІБ групами; p_1 – оцінка достовірності між 2 та 1 оглядами; p_2 – оцінка достовірності між 3 та 2 оглядами; p_3 – оцінка достовірності між 3 та 1 оглядами

Під час порівняння показників ВТСЛШ виявлено, що його значення в групі осіб з СН та ЦД 2 в післяінфарктному періоді не відрізнялись від групи осіб без діабету на фоні стандартного методу лікування ($p > 0,05$) та не мало жодних статичних відмінностей між оглядами всередині кожної з груп протягом усього періоду

дослідження ($p_{1,2,3}>0,05$). При оцінці ефективності використання еплеренону встановлено, що показник ВТСЛШ на 1-му огляді пацієнтів групи ІБ склав $0,45\pm 0,01$, а на 3-му огляді – $0,41\pm 0,01$ та був достовірно нижчим в останньому на 8,9% ($p_3<0,05$). На 3-му огляді у групі ІБ значення показника ВТСЛШ склало – $0,42\pm 0,02$ та було достовірно нижчим на 10,6% ($p_3<0,05$) ніж на 1-му огляді – $0,47\pm 0,01$. В іншому показник ВТСЛШ не продемонстрував статистичних змін на фоні прийому еплеренону ($p>0,05$, $p_{1,2,3}>0,05$). При дослідженні ІММ ЛШ встановлено достовірні відмінності при використанні еплеренону на 3-му огляді пацієнтів групи ІБ склав, де показник склав $100,8\pm 7,5$ г/м² в порівнянні з 1-м оглядом – $123,2\pm 7,1$ г/м² та був достовірно нижчим в останньому на 18,2% ($p_3<0,05$). Аналіз досліджуваних показників у хворих з СН на фоні ГІМ та в післяінфарктному періоді як за наявності так і за відсутності ЦД 2 продемонстрував, що в міру зменшення ВСР та ФВ ЛШ достовірно збільшується ІММ ЛШ.

Таблиця 4.16

Показники інтегральних параметрів ЕхоКГ пацієнтів із СН з ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періодів, які отримували різні схеми лікування ($M\pm m$)

Показник	Групи					р-значення
	Огляд	ПА (n=15)	ІБ (n=15)	ІВ (n=15)	ІІГ (n=15)	
ІММ ЛШ, г/м ²	1	$136,6\pm 8,5$	$134,5\pm 8,3$	$134,5\pm 8,4$	$134,1\pm 8,2$	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$; $p_3>0,05$; $p_4>0,05$; $p_5>0,05$; $p_6>0,05$;
	2	$126,3\pm 7,8$	$119,7\pm 7,8$	$122,1\pm 7,1$	$113,2\pm 6,6$	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$; $p_3>0,05$; $p_4>0,05$; $p_5>0,05$; $p_6>0,05$;
	3	$122,8\pm 8,1$	$111,9\pm 7,6$	$112,8\pm 6,8$	$102,9\pm 6,9$	$p_1>0,05$; $p_2>0,05$; $p_3>0,05$; $p_4>0,05$; $p_5>0,05$; $p_6>0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	

ВТСЛШ	1	0,46±0,01	0,47±0,01	0,47±0,01	0,48±0,01	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	0,49±0,02	0,44±0,02	0,45±0,01	0,44±0,01	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	3	0,48±0,01	0,42±0,02	0,44±0,01	0,42±0,01	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	

Примітка: p_1 - оцінка достовірності між ІА та ІБ групою; p_2 - оцінка достовірності між ІА та ІВ групою; p_3 - оцінка достовірності між ІА та ІІГ групою; p_4 - оцінка достовірності між ІБ та ІВ групою; p_5 - оцінка достовірності між ІБ та ІІГ групою; p_6 - оцінка достовірності між ІВ та ІІГ групою; p_7 - оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p_8 - оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p_9 - оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

Оцінюючи інтегральні параметри ЕхоКС встановлено, що значення показника ІММ ЛШ в пацієнтів ІІГ групи на 3 огляді було нижчим на 23,3 % ($p=0,007$) в порівнянні з 1 оглядом. При цьому позитивний регрес значення ІММ ЛШ спостерігався у всіх досліджуваних групах, але отримані дані не продемонстрували статистично значущих відмінностей між ними.

Виявлено, що показник ВТСЛШ проявив тенденцію до зниження протягом усього періоду лікування у пацієнтів усіх досліджуваних груп. Встановлено зменшення ВТС ЛШ на 2 огляді у хворих ІІГ групи на 10,2 % ($p=0,03$) в порівнянні з ІА групою.

На 3 огляді виявлено вищі показники ВТСЛШ у хворих ІА групи на 12,5 % ($p=0,01$) ніж у пацієнтів групи ІБ, на 8,3 % ($p=0,009$) ніж у хворих групи ІБ та на 12,5 % ($p<0,001$) ніж у групі ІІГ.

Було виявлено, що на 3 огляді у пацієнтів ІБ групи ВТСЛШ зменшилась на 10,6 % ($p=0,03$) порівняно з оглядом 1, а в ІВ групі на огляді 3 ВТСЛШ зменшилась на 6,4 % ($p_9=0,04$) порівняно з оглядом 1. Поряд з цим у групі ІІГ на огляді 3 показник ВТСЛШ зменшився на 8,3 % ($p_7=0,009$) порівняно з оглядом 2 та на 12,5 % ($p_9<0,001$) порівняно з оглядом 1. Таким чином виявлено, що в ІІГ групі хворих додавання

комбінації еплеренона та емплагліфлозину, проявили позитивний вплив на більш виражені динамічні зміни ІММ ЛШ та ВТСЛШ протягом періоду лікування. Поєднання АМКР та інгібітора SGLT2 в схемі лікування хворих на ГІМ, ускладненим СН з супутнім ЦД2 здійснюють позитивний вплив на структуру та функцію серця і потенціально знижують ризик ускладнень ССС.

У дослідженні було визначено більшу швидкість динаміки зростання ФВ ЛШ та зменшення ІММЛШ і ВТСЛШ у групі ІІГ порівняно з групами ІІА, ІІБ та ІІВ.

Наукові роботи, опубліковані за результатами розділу:

1. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. Світ біології та медицини. 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187.

2. Співак ЮА. Методи лікування серцевої недостатності на фоні інфаркту міокарда з поєднаним цукровим діабетом 2 типу. Перспективи та інновації науки. 2023. 13(33): 808-822.

3. Потяженко М.М., Люлька Н.О., Настрога Т.В., Остапчук Ю.А. Ремоделювання лівого шлуночка при гострому інфаркті міокарда з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої. Квітень 2019: 194.

4. Остапчук Ю.А. Предиктори вторинного інфаркту міокарду (клінчний випадок). Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука у практику охорони здоров'я». Листопад 2020: 18.

5. Остапчук Ю.А. Особливість варіабельності серцевого ритму у хворих на гострий інфаркт міокарда ускладнений серцевою недостатністю з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України. Вересень 2021: 36-37.

6. Співак Ю.А., Люлька Н.О., Потяженко М.М. Особливості варіабельності та турбулентності серцевого ритму у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, що ускладнений серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медицина наука – 2021». Грудень 2021: 22

7. Люлька Н.О., Скрипник І.М., Потяженко М.М., Дубровінська Т.В., Шклярєнко В.М, Остапчук Ю.А. Клінічна електрокардіографія: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №89377 Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності» від 05.06.2019.

11. Люлька Н.О., Дубровінська Т.В., Вакуленко К.Є., Скрипник І.М., Потяженко М.М; Остапчук Ю.А. Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда при гострій лівошлуночкової недостатності з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Патент України на корисну модель №u 201810682. 2018. Бюлетень № 7

8. Наукова (науково-технічна) продукція, призначена для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Київ – 2022, С.176-177. Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда при гострій лівошлуночкової недостатності з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / Люлька Н.О., Дубровінська Т.В., Вакуленко К.Є., Скрипник І.М., Потяженко М.М; Остапчук Ю.А.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ІХС займає лідируюче місце серед захворювань ССС. ІХС являється основною причиною інвалідності та смертності в усьому світі, а глобальна поширеність діабету серед дорослих зростає з 4,7% у 1980 році до 8,5% у 2014 році. 90-95% дорослих із діабетом мають діабет 2 типу. Гіперглікемія, резистентність до інсуліну та надлишок жирних кислот посилюють окислювальний стрес, порушують передачу сигналів протеїнкінази С і збільшують кінцеві продукти глікації, що призводить до запалення судин, звуження судин, тромбозу та атерогенезу. Інтенсивне лікування цукрового діабету 2 типу призводить до зниження ризику великих макро- та мікросудинних подій на $\geq 10\%$ [35].

В Україні згідно з даними захворювання на ІХС становить 1859,99 на 100 тис. населення порівняно з країнами Європи (807,76 на 100 тис. населення) [37].

На перебіг та прогноз ІХС впливає наявна коморбідна патологія, зокрема ЦД2 являється таким фактором, що визначає несприятливий перебіг ІХС. [38].

У світі численність хворих на ЦД2 складає близько 425 млн. осіб та може збільшитися вдвоє до 2050 року [39]. Для ЦД2 характерний стрімкий ріст розповсюдженості та висока смертність, а сама хвороба визначена пандемією [40].

За даними Фремінгемського дослідження серця діабет є основним фактором ризику серцевої недостатності [42]. Коморбідність ІХС та ЦД встановлена тим, що СД серед хворих на діабет може сягати 19-26%, при цьому ЦД впливає на серце через ІХС, прискорений атеросклероз та діабетичну кардіоміопатію [43].

Ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД 2 удвічі перевищує показники без ЦД [45].

Протягом останнього десятиліття арсенал цукрознижуючих препаратів надзвичайно розширився завдяки розробці інгібіторів DPP-4, агоністів рецепторів GLP-1 та інгібіторів SGLT2, що дозволяє індивідуалізувати протидіабетичну терапію для пацієнтів із діабетом 2 типу. Деякі комбінації тепер можна використовувати без

підвищеного ризику важкої гіпоглікемії та збільшення ваги. У більшості досліджень серцево-судинних наслідків фактори ризику серцево-судинних захворювань добре контролювалися, і велика кількість пацієнтів уже отримували лікування інгібіторами АПФ/блокаторами рецепторів ангіотензину, статинами та антитромбоцитарними препаратами. Більшість досліджень з інсуліном гларгіном і новими цукрознижувальними препаратами (саксагліптіном, алогліптіном, ситагліптіном, ліксісенатидом) продемонстрували безпеку нових цукрознижувальних засобів, але не показали переваги щодо серцево-судинних результатів порівняно з плацебо.

Той факт, що частота ГІМ не зменшилася, узгоджується з гіпотезою про те, що особливо гемодинамічні фактори сприяли вражаючому покращенню прогнозу. Для зменшення навантаження на серцево-судинну систему пацієнтів із ЦД 2 типу більш перспективними є препарати, що впливають на фактори, що беруть участь в атерогенезі (наприклад, інсулінорезистентність, хронічне запалення, підвищення ЛПВЩ, протромботичний стан). Нещодавнє дослідження IRIS (Insulin Resistance Intervention after Stroke) задокументувало значне зниження частоти інсульту та ІМ, коли піоглітазон замість плацебо застосовувався пацієнтам без діабету з інсультом/транзиторною ішемічною атакою та резистентністю до інсуліну. Підтверджують результати дослідження PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) у пацієнтів із ЦД 2 типу.

На основі цих нових даних припускають, що додавання емпагліфлозину та піоглітазону до метформіну може бути відносно найкращим варіантом для зниження високої серцево-судинної захворюваності та смертності пацієнтів із ЦД 2 типу та вже встановленими серцево-судинними ускладненнями. [36].

Перед науковцями та клініцистами стоїть проблема визначення впливу факторів, таких як генетичні детермінанти, гіпоглікемія та резистентність до інсуліну, на серцево-судинні захворювання та можуть пояснити незрозумілий ризик серцево-судинних захворювань при ЦД 2 типу [46].

Половина хворих на діабет помирають від серцево-судинних захворювань – найчастіше від ішемічної хвороби серця. Основними причинами серцевої недостатності у хворих на діабет є інсульт, діабетична кардіоміопатія та периферичні

захворювання периферичних судин, атеросклероз [42]. За даними реєстру SHOCKTrial (Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock), госпітальна смертність у хворих на ГІМ з ЦД2 була вищою і становила 67% порівняно з хворими на ГІМ без ЦД2 58% відповідно [47].

Тривалий час досліджується роль ЛПНЩ як біомаркера атеросклерозу досліджувалася в різних дослідженнях. ЛПНЩ виявляються в підвищених кількостях у крові в результаті присутності активних форм кисню та утворення органічних вільних радикалів [50, 51]. Стало відомо, що ЛПНЩ можна використовувати як незалежний біомаркер атеросклерозу, оскільки він позитивно корелює з постінфарктним кардіосклерозом [52].

Індуковану стресом гіперглікемію пов'язують з погіршенням прогнозу після ГІМ. Індеси HbA1c, співвідношення глюкоза-HbA1c і співвідношення стрес-гіперглікемія (SHR) є потенційними предикторами клінічних результатів після ГІМ [90]. Інсулін стимулює використання метаболічних субстратів у багатьох тканинах, включаючи серце, скелетні м'язи, печінку та жирову тканину [58].

Відносний дефіцит інсуліну призводить до зрушення метаболізму в бік переважної утилізації жирних кислот, яка потребує великих витрат кисню для синтезу тієї самої кількості аденозинтрифосфату порівняно з гліколізом [59].

Власне СН представляє собою патофізіологічний стан, при якому насосна функція серця не може забезпечити постачання тканин киснем відповідно до їх метаболічних потреб, і є найбільш поширеним термінальним синдромом з усіх ССЗ, а її декомпенсація розглядається, як основна причина смерті серед кардіологічних хворих [64].

ЦД2 є вагомим фактором ризику для розвитку СН. Діабет досягає масштабів епідемії в розвинених країнах, роль резистентності до інсуліну та її наслідки набувають все більшого значення. [60].

Половина всіх пацієнтів із СН має СН зі зберФВ, але ця форма СН залишається діагностичною та терапевтичною проблемою. [71].

Результати досліджень вказують, що прогноз у хворих із СН зі зберФВ ЛШ та СН із знижФВ ЛШ є порівняним [73].

Однією з неінфекційних епідемій XXI століття визначено постійне збільшення числа таких хворих із СН зі зберФВ ЛШ [74].

У дослідженні оцінювалась лабораторно-інструментальна характеристика СН зі зберФВ ЛШ у 60 хворих на ГІМ, що страждали на ЦД 2 та 30 хворих на ГІМ з СН без ЦД 2, а також 30 осіб зі стабільною стенокардією І ФК. Під час 1 огляду встановлена середня тривалість на ІХС, (ГХ), ЦД. Визначали концентрацію тропоніну І у сироватці крові хворих на ГІМ, що ускладнений СН зі збереженою ФВ ЛШ залежно від наявності чи відсутності ЦД 2.

Багатократне підвищення показника тропоніну І встановлено у хворих на ГІМ з СН незалежно від наявності або відсутності ЦД 2, що обумовлено наявністю ГІМ у досліджуваних хворих, що підтверджується рядом наукових досліджень [236].

За аналізом показників ЗАК встановлено достовірне збільшення лейкоцитів крові у хворих на ГІМ з СН на фоні ЦД 2 та без нього відповідно на 60,7% та 64,3% ($p < 0,001$) порівняно з групою контролю. Не відмічено статистично значимих змін показників HGB, RBC та PLT. Аналіз результатів загального аналізу сечі (ЗАС) дав змогу констатувати наявність глюкози сечі лише у 22 (37%) хворих які мали супутній ЦД 2, що узгоджується із даними Wan SJ та співавторів [237].

При дослідженні показників ліпідного профілю не було встановлено достовірного підвищення рівня ЗХ та ТГ у групі ГІМ з СН на фоні ЦД 2 порівняно з хворими без ЦД 2 відповідно на 22,0 та 31,3%. Виявлено тенденцію до незначного збільшення показника ЛПНЩ та зниження значення ЛПВЩ в хворих на ГІМ з СН із зберФВ ЛШ на фоні ЦД 2 порівняно з хворими без ЦД 2, хоча достовірної різниці між показниками не встановлено. Отримані дані підтверджують ряд попередніх наукових результатів [238].

Виявлено тенденцію до незначного збільшення показника ЛПНЩ та зниження значення ЛПВЩ в хворих на ГІМ з СН із зберФВ ЛШ на фоні ЦД 2 порівняно з хворими без ЦД 2. При аналізі показника ЛПНЩ у хворих на ГІМ без ЦД 2, відмічено вищий (на 51,5%, $p < 0,05$) рівень ЛПНЩ в порівнянні з контрольною групою. Цей же показник у групі із супутнім ожирінням був вищим на 63,6 %, що підтверджує

результати рандомізованого клінічного дослідження ODYSSEY OUTCOMES [239-240].

За рівнем глюкози крові відповідний показник був на 71,7% вищим у групі ГІМ з СН із зберФВ та супутнім ЦД 2, у цій групі також встановлено статистично достовірне підвищення показника ІМТ, порівняно з контрольною групою.

Для виявлення або виключення СН сьогодні використовують ряд клінічних інвазивних та візуалізаційних неінвазивних методів дослідження. Ці методи можуть визначити фракцію викиду шлуночків і діастолічну дисфункцію, а також оцінити тиск у камері. Ехокардіограми також можуть надати підказки щодо основної етіології СН і є важливою частиною оцінки після встановлення діагнозу. Однак у багатьох пацієнтів з аномальною систолічною функцією шлуночків за даними візуалізаційних досліджень немає симптомів і не обов'язково спостерігається клінічний синдром СН. Натрійуретичні пептиди є золотим стандартом для біомаркерів серцевої недостатності, і розуміння їх біології та клінічного використання зросло експоненціально з моменту їх появи. Сьогодні ідентифіковано ряд структурно подібних натрійуретичних пептидів: передсердний натрійуретичний пептид (ANP), уроділантин (ізоформа ANP), натрійуретичний пептид В-типу (BNP), натрійуретичний пептид С-типу та натрійуретичний пептид Dendroaspis. З них ANP і BNP транскрибуються і переважно виробляються в міоцитах передсердь і шлуночків відповідно; обидва утворюються у відповідь на розтягнення міокарда внаслідок перевантаження тиском або об'ємом, стани, які зазвичай зустрічаються при СН. Біологічні функції ANP і BNP включають різні компенсаторні механізми, такі як натрійурез, діурез і вазодилатація.

Вироблення BNP у нормальних здорових людей є мінімальним з рівнем близько 10 пг/мл. В умовах розтягнення міокарда індукція гена BNP призводить до продукції та секреції прогормону proBNP, який, в свою чергу, розщеплюється на біологічно активний BNP і біологічно інертний, але біохімічно більш стабільний NT-proBNP. Обидва фрагменти плюс попередник, proBNP, виявляються в циркуляції. Більшість даних щодо використання класу В-типу зосереджено на вимірюванні BNP або NT-proBNP. За результатами проведеного дослідження, як і очікувалося, виявлено значне

підвищення експерсії показника BNP в групі хворих на ГІМ з ЦД 2 порівняно з групою без ЦД (у 9,3 рази, порівняно з контролем), у групі без ЦД, порівняно з контролем, також відмічено значно вищий рівень BNP. Підвищення даного показника свідчить про ішемію міокарда ЛШ. Варто відмітити, що підвищення тяжкості серцевої недостатності, за оцінками функціонального класу Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), прямо корелювало зі збільшенням концентрації BNP ($p < 0,001$). BNP став найкращим єдиним предиктором остаточного діагнозу СН у порівнянні з усім індивідуальним анамнезом, фізикальним обстеженням, рентгенографією грудної клітки та лабораторними результатами [241], а у пацієнтів із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю на ранній стадії як BNP, так і NT-proBNP мають значне значення щодо тяжких наслідків, таких як смерть або повторна госпіталізація. Серед 48 629 пацієнтів, госпіталізованих із гострою декомпенсованою серцевою недостатністю (внаслідок серцевої недостатності з СН зі зберФВ), спостерігався лінійний зв'язок між збільшенням BNP при госпіталізації та збільшенням рівня лікарняної смертності, навіть після поправки на клінічні та лабораторні фактори ризику [242].

Тяжкість СН за показником BNP на момент включення в дослідження достовірно відрізнялася між групами ІА та ІА. Це свідчить як про метаболічне, так і про ішемічне пошкодження міокарда ЛШ та підтверджує негативний вплив вуглеводних порушень, що дозволяє припустити ризик прогресування СН. Тому контроль над біологічними маркерами біомеханічного стресу – BNP, як в гострому так і в післяінфарктному періоді, розцінювався як ймовірний предиктор прогресування СН та ефективності її лікування. Через 6 місяців спостереження у ІБ групі значення рівня BNP виявилось вищим на 10,3% – $277,84 \pm 15,13$ пг/мл, ніж у ІБ групі – $251,92 \pm 17,34$ пг/мл ($p < 0,05$).

При застосуванні оптимізованої схеми лікування з доповненням еплереноном відзначалося статистично значуще зниження рівня BNP в крові пацієнтів групи ІБ під час 3-го огляду на 23,2% порівняно з 1-м та на 21,6% порівняно з 2-м оглядом. Таким чином, включення еплеренона в стандартну схему лікування ГІМ як у хворих з ЦД 2, так і без нього, супроводжується значним покращенням перебігу СН за рахунок

зменшення вираженості фіброзних процесів та виявляється в зниженні рівня BNP вже через 3 місяця лікування.

Зауважимо, що традиційні методи оцінки та лікування СН обмежені суб'єктивною інтерпретацією, витратами часу, вартістю або інвазивністю проведення. Нові біомаркери пропонують зручне, об'єктивне, безпечне та біологічно релевантне розуміння, яке доповнює клінічні дані пацієнта з серцевою недостатністю. Для визначення діагнозу, прогнозу чи вибору терапії поле біомаркерів СН багате маркерами, що відображають різні механізми розвитку та прогресування СН. На нашу думку, додавання BNP до такого переліку біомаркерів може забезпечити найкращу стратегію для прогнозування при СН.

Частим супутнім захворюванням ССЗ є порушення рівня глюкози. Дослідження Euro Heart Survey [243] показало, що приблизно 50–70% пацієнтів з ішемічною хворобою серця мали порушення регуляції глюкози. Зростає кількість даних щодо прогностичної ролі HbA1c у хворих на діабет і без нього з гострим інфарктом міокарда. При дослідженні показника вуглеводного обміну HbA1c у хворих на ГІМ з СН та ЦД 2 виявлено достовірну різницю зі збільшенням його значення на 38,9% ($p < 0,001$) порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2. Виявлено підвищення показника HbA1c у хворих, що страждали ЦД 2 на 47% в порівнянні з контрольною групою. Попри те, що прогностична роль порушень рівня глюкози все ще неоднорідна та неясна, більшість досліджень вказують на значно гірший прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутніми порушеннями рівня глюкози [244, 245].

Однак доступні дані про цей прогностичний показник все ще розходяться, а дослідження, які б оцінювали прогностичну роль HbA1c у переддіабетичних станах, відсутні. Отримані у проведенному дослідженні дані, обумовлені участю HbA1c в міокардіальному пошкодженні, а саме – ЦД2 призводить до мікросудинного ендотеліального ураження, а в подальшому і до інтерстиціального фіброзу, що передує підвищенню рівня BNP, розвитку СН та ГІМ. На користь значній прогностичності HbA1c свідчать і встановлені кореляційні взаємозв'язки між концентрацією маркера біомеханічного стресу BNP та рівнем показника вуглеводного обміну HbA1c ($r=0,71; p < 0,05$) у досліджуваній групі хворих на ГІМ з

СН на фоні ЦД 2, що свідчить про єдність процесу розвитку та перебігу СН з метаболічними змінами організму.

Через 3 місяці терапії стандартною схемою лікування у пацієнтів ПА групи рівень HbA1c не продемонстрував статистично значимих відмінностей, а при порівнянні значень показника HbA1c відповідної групи на третьому та першому огляді виявлено зниження його рівня на 9,5% на 6 місяці лікування, при другому огляді показник знизився на 6,8% в порівнянні з першим, однак статистично значущих відмінностей між показниками не встановлено. Це пов'язано з відсутністю інотропних середників, які могли б вплинути на показник HbA1c. Таким чином пацієнти з СН та ЦД2 потребують контролю HbA1c для прогностичної оцінки перебігу основного захворювання. Включення еплеренона в стандартну схему лікування хворих з СН із збереженою ФВ ЛШ на фоні ГІМ та ЦД 2 супроводжується покращенням перебігу СН за рахунок впливу на фіброзні процеси тканин серця та виявляється в зниженні рівня HbA1c вже через 3 місяці лікування.

Про прогностичне значення електролітів сироватки крові при ішемічній хворобі серця в літературі мало відомостей. У якості прогностичних критеріїв нами використовувалися значення показники електролітів в крові хворих на ГІМ, що ускладнений СН зі збереженою ФВ ЛШ на фоні ЦД 2 та без нього, оскільки гіперкальціємія та гіпокаліємія являються найбільш розповсюдженими причинами розвитку шлуночкового ектопізму, у випадку трансформації шлуночкової тахікардії в незворотну фібриляцію шлуночків. Рівні кальцію та калію в сироватці крові визначалися для визначення зв'язків між виникненням та прогресуванням шлуночкових аритмій і наростанням турбулентності серцевого ритму та з метою можливості призначення та виключення негативного впливу препаратів групи АМКР. З метою оцінки та виключення негативних впливів при призначенні ІНЗКТГ2 визначався рівень Na^+ . Було відмічено тенденцію до незначного підвищення рівню Na^+ у групі хворих, що страждали ЦД 2 та встановлено достовірну різницю зі збільшенням показника порівняно з хворими без ознак діабету. У пацієнтів з ГІМ, що ускладнений СН на фоні ЦД 2, концентрація Na^+ була вищою порівняно з контрольною групою, що підтверджує уже наявні у літературі дані [246]. Отримані

дані підтверджують, що гіпонатріємія та гіпокаліємія є гострого інфаркту міокарда. Рівні натрію та калію в сироватці є прогностичними показниками, тобто підвищення рівня натрію після початкового падіння може вказувати на клінічне покращення. Тому оцінка рівня натрію та калію у хворих на гострий ІМ може допомогти оцінити прогноз хвороби.

Надаючи оцінку рівням електролітів в сироватці крові досліджуваних груп, виявлено, що в осіб з ЦД 2, які отримували стандартну схему лікування з доповненням еплереноном спостерігається дещо більший рівень іонів Na^+ протягом усього періоду спостереження, однак його рівень не перевищував нормальні значення. Це свідчить про відсутність змін електролітного балансу, які могли б вплинути на розвиток шлуночкового ектопізму та виключає негативний вплив на рівень іонів K^+ препарату групи АМКР – еплеренона, як калійзберігаючого діуретика. При оцінці концентрації іонів Na^+ після лікування виявлено, достовірне зниження показника в післяінфарктному періоді у осіб, які отримували комбінацію емплагліфлозину та еплеренону.

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) описує складну модифікацію серцевого ритму шляхом координації вегетативних, дихальних, рухів кровообігу, ендокринних і механічних впливів з часом [247]. Ці коливання частоти серцевих скорочень можна виміряти зміною інтервалів часу між послідовними ударами серця. Численні дослідження вже показали, що як психічні, так і соматичні проблеми пов'язані з показниками ВСР [248]. Важливість ВСР для здоров'я серцево-судинної системи визначена Kleiger та співавторами [249] ще наприкінці ХХ століття. Було встановлено, що кількісна добова оцінка ВСР була незалежним предиктором смертності після гострого ІМ.

Відтоді численні дослідження підтвердили думку про те, що аналіз ВСР може зробити значний внесок у стратифікацію серцевого ризику [250]. Останнім часом ВСР ширше застосовується для опису вегетативного контролю частоти серцевих скорочень у короткостроковій перспективі [247] і як сурогатний індекс ефектів стратегій вторинної профілактики [250]. Нині варіабельність серцевого ритму вивчають, здебільшого, для покращення програм профілактики хвороби. Однак,

робота регуляторної системи серця являється основною ланкою, що впливає на розвиток фатальних порушень ритму особливо це стосується хворих з СН. Саме тому було досліджено ряд показників спектрального аналізу: VCP, TPC, IC, SI, аксилерації та децелерації серцевого ритму у пацієнтів з СН на фоні ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД2.

За результатами проведеного аналізу можемо констатувати, що у пацієнтів із ГІМ з супутньою СН, з та без ЦД достовірно нижчими є показники загальної напруги VCP (TP), що підтверджено як нашим дослідженням, так і рядом світових наукових досліджень [232].

Відмітимо, що показник LF та HF знижувався в хворих на ГІМ з СН як за наявності, так і за відсутності ЦД 2. Також зауважимо, що у групі хворих з супутнім ЦД 2 виявлено зниження показника LF на 12,8% та HF – на 28,8% порівняно з хворими без ознак діабету. Звертає на себе увагу динаміка зниження значення TP у когорті хворих, що страждали на ЦД 2 та зафіксовано тенденцію до більш вираженого його зниження у нічний період в порівнянні з активним періодом доби. При цьому в інших групах показник незначно відрізнялись у залежності від часу доби.

В нічний період доби встановлено підвищення показника SI у групі хворих на ГІМ з СН та супутнім ЦД 2 у 1,5 рази ($p < 0,05$) перевищував показники групи пацієнтів із ГІМ без діабету. У групі хворих на ГІМ без діабету показник був вищим у 2,0 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

Такі зміни можуть бути спровоковані фізичним або емоційним стресом [233].

Зміни цих двох показників VCP свідчать, що емоційний фактор грає одну з ключових ролей в виникненні та прогресуванні гострого коронарного синдрому та його ускладнень (СН), особливо це стосується хворих з діабетичними формами ангіопатій різного ступеня. Слід відмітити, що у осіб з СН на фоні ГІМ та ЦД 2 ці показники були вищими в пасивний період доби, що є посилом від електрофізіологів до клініцистів – що загрози виникнення життєво-небезпечних аритмій, саме в нічний час доби. Також звертає на себе увагу підвищення показника IC в когорті хворих, що страждали ЦД 2. Також зафіксовано тенденцію до підвищення відповідного показника в нічний період порівняно з показниками денного періоду. Однак в інших

групах показник ІС в нічний період, навпаки, мав тенденцію до зниження. Також звертає на себе увагу підвищення показника SІ в когорті хворих, що страждали ЦД 2. Також зафіксовано тенденцію до підвищення відповідного показника в нічний період порівняно з показниками денного періоду. Однак в інших групах показник SІ в нічний період, навпаки, мав тенденцію до зниження.

Виявлена тенденція до збільшення значень показників LF та HF (день) в обох групах у післяінфарктному періоді. При застосуванні оптимізованої схеми лікування з доповненням еплереноном виявлено статистично значиме підвищення показників LF та HF відповідно на 9,5% та 27,5% у осіб групи ІБ під час 3-го порівняно з 1-м оглядами ($p_3 < 0,05$). Аналогічна тенденція зберігається при порівнянні при порівнянні відповідних показників між 3-м та 2-м оглядами, де встановлено збільшення LF на 8,9%, а HF – 24,4% ($p_2 < 0,05$).

Жорсткість великих артерій є незалежним фактором ризику смертності від усіх причин. Тиск можна виміряти за допомогою неінвазивних методів, інвазивних катетерів тиску в доступних судинах або за допомогою фільтрів або функцій передачі для обчислення тиску в одному місці. Необхідні вимірювання діаметра зазвичай отримують за допомогою ультразвукового стеження за стінкою [251]. Рекомендації Американської кардіологічної асоціації щодо стандартизації дослідження жорсткості артерій включають в себе врахування внутрішньої залежності жорсткості артерій від гострого артеріального тиску та частоти серцевих скорочень (ЧСС) [252]

Кореляційний аналіз взаємозв'язку між ЧСС та одного з числових параметрів ТСР (Ts) виявив статистично значимий зворотний зв'язок ($r = -0,75$; $p < 0,02$) у групі хворих на ГІМ, що ускладнений СН на фоні ЦД 2. що свідчить про порушення захисного бар'єру провідної системи серця, що може бути причиною фатальних порушень серцевого ритму у досліджуваної категорії хворих. Таким чином, хворі з ЦД 2 мають знижений поріг антифібриляторного захисту організму.

При проведенні кореляційних зав'язків між показниками ТРС та електролітами в сироватці крові статистично значимих зав'язків не встановлено.

В переважній більшості випадків до недавнього часу у медичній практиці в якості предиктора виникнення життєво-небезпечних порушень серцевого ритму та

РСС використовувався лише показник ФВ ЛШ, але в силу його низької чутливості щодо прогнозування РСС електрофізіологи та кардіологи були зосереджені на пошуку нових методів стратифікації ризику.

В результаті обстеження виявлено, що показник ФВ ЛШ (Simpson) на 1-му огляді пацієнтів ІА групи склав $49,0 \pm 1,6\%$, а в групі ІА – $43,9 \pm 1,7\%$. Виявлено, що у пацієнтів з СН на фоні ГІМ та ЦД2 значення показника ФВ ЛШ було достовірно нижчим на $10,4\%$ ($p < 0,05$). Під час порівняння показників ФВ ЛШ виявлено, що його значення в групі осіб з СН та ЦД 2 в післяінфарктному періоді не відрізнялись від групи осіб без ознак діабету на фоні стандартного методу лікування ($p > 0,05$) та не мала жодних статичних відмінностей між оглядами всередині кожної з груп протягом усього періоду дослідження ($p_{1,2,3} > 0,05$).

При оцінці ефективності використання еплеренона встановлено, що показник ФВ ЛШ на 2-му огляді пацієнтів групи ІБ склав $54,2 \pm 1,7\%$, а в групі ІБ – $46,8 \pm 2,0\%$. Виявлено, що у пацієнтів з СН без ознак ЦД2 на 3-му місяці лікування стандартною схемою з доповненням еплереноном значення показника ФВ ЛШ було достовірно вищим у 1,2 рази ($p < 0,05$). На 3-му огляді у групі ІБ значення показника ФВ ЛШ склало – $54,3 \pm 1,6\%$ та було достовірно вищим на $10,4\%$ ($p_3 < 0,05$) ніж на 1-му огляді – $49,2 \pm 2,0\%$. В обох групах в післяінфарктному періоді виявлена тенденція до підвищення показника ФВ ЛШ на фоні лікування еплереноном, однак між оглядами всередині групи ІБ жодних статичних відмінностей не встановлено ($p_1 > 0,05$), що свідчить про більш складний патогенез даної коморбідної патології. За результатами нашого дослідження прийом еплеренону у порівнянні з стандартною схемою лікування у хворих з СН без ознак ЦД 2 був асоційований зі зменшенням рівня ВНР в сироватці крові, підвищенням ФК СН, а також підвищенням ФВ ЛШ з її впливом на розвиток набряків нижніх кінцівок.

Міокардіальне пошкодження, вуглеводні порушення та стан провідної системи серця знаходяться в тісному взаємозв'язку з структурно-функціональною системою серця, яка являється основною ланкою, що впливає на розвиток та перебіг СН з її можливими фатальними та нефатальними наслідками. Нами проведено оцінку

окремих прогностичних показників ЕХОКГ у пацієнтів з СН на фоні ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД2.

Аналіз досліджуваних показників у хворих з СН на фоні ГІМ та в післяінфарктному періоді як за наявності так і за відсутності ЦД 2 продемонстрував, що в міру зменшення ВСР та ФВ ЛШ достовірно збільшується ІММ ЛШ. Отримані дані свідчать про вагомий вплив на відповідні показники інших параметрів організму, але при цьому виявлені отримані достовірні зміни підтверджують позитивний вплив АМКР на регрес ремоделювання міокарда у осіб без ознак діабету. Це спонукає до пошуку середників, які б паралельно здійснювали вплив на вуглеводний обмін.

Підвищення ефективності діагностики та лікування СН зі зберФВ ЛШ базується на оптимізації лікування пацієнтів із ГІМ у поєднанні з ЦД2, шляхом комбінації стандартної терапії з АМКР – еплереноном та іНГКТ-2 – емплагліфлозином, а також використання ВНР, як маркера розвитку СН та несприятливих наслідків щодо тяжкості її перебігу та спектральної оцінки ВСР, ТСР, АС та DC, як предикторів РСС, параметрів ЕХО-КГ та їх взаємозв'язків.

У дослідженні було визначено більшу швидкість динаміки зростання ФВ ЛШ та зменшення ІММЛШ і ВТСЛШ у групі ІІГ порівняно з групами ІА, ІБ та ІВ. Комбінована схема лікування здійснює позитивний вплив на перебіг та наслідки СН в досліджуваної категорії пацієнтів. Рання та тривала терапія забезпечує успіх у попередженні прогресування СН впливаючи на ремодулювання порожнин серця та корекцію вуглеводного обміну у хворих з коморбідною патологією.

Лікування, спрямоване лише на один механізм мультимодальної реакції міокарда не виправдало очікувань, оскільки у кінцевому підсумку успіх лікування забезпечується збалансованим впливом на різні ланки патогенезу. Таким чином, раннє та тривале призначення комбінації еплеренону та емплагліфлозину на фоні стандартної схеми лікування СН та тлі ГІМ та ЦД2 є патогенетично обумовленим.

У пацієнтів з СН з ГІМ за умов поєднання з ЦД 2 застосування в схемі терапії комбінації еплеренону та емплагліфлозину має перевагу відносно впливу на лабораторні та структурно-функціональні показники серця. При коморбідній патології схема лікування, що включає еплеренон та емплагліфлозин сприяє більш

виразному зменшенню рівня BNP, ІММ ЛШ, ВТСЛШ порівняно з хворими, які отримували стандартну схему лікування або один з медикаментозних середників. Зниження активності маркера біомеханічного стресу BNP та збільшення ФВ ЛШ на тлі зниження рівня концентрації HbA1c забезпечує зворотнє ремоделювання міокарда, корекцію систолічної дисфункції ЛШ та вуглеводного обміну.

Призначення комбінації інгібітора SGLT2 (емпагліфлозин) та АМКР (еплеренон) в доповнення до базової схеми лікування пацієнтів з ГІМ, ускладненим СН з супутнім ЦД2 продемонструвала ефективність даної комбінації препаратів щодо зниження рівня HbA1c починаючи з 3 місяця лікування.

Із вищевикладеного можна стверджувати, що для покращення ефективності роботи структурно-функціональних систем серця, пацієнтам із СН виправданим є застосування фармакологічних середників групи АМКР (еплеренон в дозі 25 мг/добу) та застосування комбінованого впливу при коморбідності з ЦД2 препаратами груп АМКР та іНЗКТГ2 (еплеренон в дозі 25 мг/добу та емплагліфлозин в дозі 10 мг/добу).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми сучасної внутрішньої медицини, а саме – підвищення ефективності діагностики та лікування СН із ФВ ЛШ $>40\%$ на тлі ГІМ та ЦД2 шляхом створення нової наукової концепції, яка базується на оптимізації лікування шляхом використання АМКР – еплеренону та іНГКТ-2 – емпагліфлозину на підставі виявлення вуглеводних порушень, особливостей розвитку та перебігу СН, лабораторних та структурно-функціональних змін серця.

1. Визначені зміни лабораторно-інструментальних показників при СН на фоні ГІМ з ЦД2 характеризуються більш вираженими порушеннями ліпідного та вуглеводного обмінів, що проявляється в збільшенні рівнів загального холестерину (на 22% , $p < 0,01$), тригліцеридів ($31,3\%$, $p < 0,05$), та HbA1c ($38,9\%$, $p < 0,001$). Встановлено зменшення ФВ ЛШ на ($10,2\%$, $p < 0,05$) та збільшення ВТСЛШ (на $6,8\%$, $p < 0,05$) на фоні погіршення роботи регуляторної ланки організму, що проявляється в зниженні загальної потужності варіабельності серцевого ритму впродовж доби (день – у $1,3$ рази, $p < 0,05$; ніч – у $1,6$ рази, $p < 0,01$), в основному за рахунок – зменшення парасимпатичної регуляції (день – у $1,4$ рази, $p < 0,001$; ніч – у $1,9$ рази, $p < 0,001$) та симпатичного тону вегетативної нервової системи (день – у $1,2$ рази, $p < 0,05$; ніч – у $1,3$ рази, $p < 0,01$). Виявлено зниження коефіцієнта сповільнення серцевого ритму (у $2,7$ рази, $p < 0,05$) та більш виражений нахил турбулентності серцевого ритму (на 25% , $p < 0,05$).

2. Встановлено взаємозв'язки у хворих з супутнім ЦД2 на тлі ГІМ та СН, які характеризуються зменшенням загальної напруги вегетативної нервової системи на фоні зниження ФВ ЛШ ($r=0,68$, $p < 0,01$) та зв'язок між наростанням ЧСС та зменшенням значень нахилу турбулентності ($r=-0,75$, $p < 0,02$), які являються предикторами РСС.

3. Біологічний маркер – BNP у хворих на ГІМ за умов поєднання з ЦД2 перебуває у стані хронічної активації ($415,6 \pm 24,9$ пг/мл), проявом якої є нижча ФВ ЛШ ($44,1 \pm 1,6$). Встановлено взаємозв'язки між маркером біомеханічного стресу

(BNP) та показником вуглеводного обміну (HbA1c) ($r=0,71$, $p<0,05$), а також між BNP та парасимпатичною ланкою регуляції вегетативної нервової системи (HF) ($r=-0,61$, $p<0,05$), які можна розцінити як прогностичну ознаку більш тяжчого перебігу ГІМ.

4. Прийом комбінованої фармакологічної терапії з застосуванням еплеренону та емпагліфлозину впродовж 6 місяців в призводить до швидшої редукції рівнів BNP (на 39,1%, $p<0,05$) та HbA1c (на 24 %, $p<0,05$) на фоні переходу в нижчий клас СН за класифікацією NYHA: з III ФК в II та I ($X^2=6,9$; $p<0,05$) в післяінфарктному періоді на тлі СН та ЦД2. Призначення еплеренону пацієнтам без супутнього ЦД2 пришвидшує зниження рівня маркера BNP (на 23,2%, $p<0,02$).

5. Призначення поєднаної фармакологічної корекції з використанням еплеренону та емпагліфлозину хворим із СН на тлі ГІМ та ЦД2 на 6 місяці лікування покращує відновлення регуляторної ланки організму, обумовлюючи виразніше підвищення загальної напруги варіабельності серцевого ритму (день – у 1,7 рази, $p<0,001$; ніч – у 2,2 рази, $p<0,001$), головним чином – за рахунок збільшення, як симпатичного тону (день – у 1,3 рази, $p<0,001$; ніч – у 1,4 рази, $p<0,001$), так і парасимпатичної регуляції вегетативної нервової системи (день – у 2,1 рази, $p<0,001$; ніч – у 2,4 рази, $p<0,001$) на фоні зниження стрес-індексу (день на 2,1%, $p<0,001$; ніч – 2,7 рази, $p<0,001$) та підвищення коефіцієнта сповільнення серцевого ритму (у 4,8 рази, $p<0,001$). Поєднання медикаментозних середників (еплеренону та емпагліфлозину) на тлі ЦД2 у досліджуваної категорії хворих сприяє поліпшенню структурних показників серця за даними ЕхоКГ: збільшення ФВ ЛШ (на 32,7%, $p<0,001$) та виразніша редукція ВТСЛШ (на 12,5%, $p<0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи перебіг і можливі наслідки СН та з метою своєчасного скринінгу СН із ФВ ЛШ>40% й подальшим прогнозуванням несприятливих наслідків з оцінкою якості лікування доцільним є визначення рівня біомаркеру BNP в сироватці крові хворих на ГІМ незалежно від наявності ЦД2 та клінічних проявів СН.

2. Для оцінки діагностичних та терапевтичних заходів з метою досягнення максимальної ефективності функціонального відновлення регуляторної ланки організму хворих на ГІМ рекомендовано скринінг ВРС, ТСР, стрес-індексу та коефіцієнтів децелерації і акселерації – як предикторів можливих фатальних наслідків СН.

3. Застосування поєднаної фармакологічної корекції (еплеренон в дозі 25 мг/добу та емпагліфлозин в дозі 10 мг/добу) на фоні протокольного лікування хворих на ГІМ на тлі ЦД2 дозволяє оптимізувати прогноз-модифіковане лікування СН із ФВ ЛШ>40% з урахуванням патогенетичного впливу на різні ланки захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Karimanasseri C. Design Considerations for Coronary Stents and their Efficacy: A Review. *Crit Rev Biomed Eng.* 2021;49(4):15-28. doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.2022040249
2. Vakaljuk I.P. Features of coronary lesions in patients with heart failure after myocardial infarction *The Pharma Innovation Journal.* 2016; 5(6): 118-120.
3. Savchuk N.V. Strukturno-funktsional'nyy stan sertsya u khvorykh iz sertsevoyu nedostatnisty, yaki perenesly infarkt miokarda zalezho vid provedenoyi reperfuziyi. *Likars'ka sprava.* 2017; 5(6)
4. Fabiani I, Pugliese NR, Santini C, Miccoli M, D'Agostino A, Rovai I, Mazzola M, Pedrinelli R, Dini FL. The assessment of pressure-volume relationship during exercise stress echocardiography predicts left ventricular remodeling and eccentric hypertrophy in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2019 Apr 6;17(1):6. doi: 10.1186/s12947-019-0157-z
5. Aimo A, Fabiani I, Vergaro G, Arzilli C, Chubuchny V, Pasanisi EM, Petersen C, Poggianti E, Taddei C, Pugliese NR, Bayes-Genis A, Lupón J, Giannoni A, Ripoli A, Georgiopoulos G, Passino C, Emdin M. Prognostic value of reverse remodelling criteria in heart failure with reduced or mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021 Aug;8(4):3014-3025. doi: 10.1002/ehf2.13396.
6. Van de Werf F. ASSENT-3: implications for future trial design and clinical practice. *Eur Heart J.* 2002 Jun;23(12):911-2. doi: 10.1053/euhj.2001.3048
7. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, Hoes AW, Reitsma JB. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 15;227:656-661. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.080
8. Sakamoto JT, Liu N, Koh ZX, Fung NX, Heldeweg ML, Ng JC, Ong ME. Comparing HEART, TIMI, and GRACE scores for prediction of 30-day major adverse cardiac events in high acuity chest pain patients in the emergency department. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:759-64. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.147

9. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, Im K, Murphy SA, Flores-Arredondo JH, López JAG, Elliott-Davey M, Wang B, Monsalvo ML, Abbasi S, Sabatine MS. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022 Oct 11;146(15):1109-1119. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620
10. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, Devore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2476-2486. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074
11. Steinberg BA, Fang JC. Long-Term Outcomes of Acute Heart Failure: Where Are We Now? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2487-2489. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.075
12. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med*. 2017 Jun;130(6S):S40-S50. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.010
13. Wang Y, Negishi T, Negishi K, Marwick TH. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus- a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Apr;108(1):55-66. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.011
14. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart*. 2015 Jul;101(14):1139-48. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307131
15. Shayenko Z. O. Stan kapilyarnoyi mikrotsyrukulyatsiyi u khvorykh na tsukrovyy diabet. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2022; 3(79):40–46.
16. Zhang R, Mamza JB, Morris T, Godfrey G, Asselbergs FW, Denaxas S, Hemingway H, Banerjee A. Lifetime risk of cardiovascular-renal disease in type 2 diabetes: a population-based study in 473,399 individuals. *BMC Med*. 2022 Feb 7;20(1):63. doi: 10.1186/s12916-022-02234-2. Erratum in: *BMC Med*. 2022 Mar 23;20(1):121
17. Hu C, Li Y, Qian Y, Wu Z, Hu B, Peng Z. Kidney function and cardiovascular diseases: a large-scale observational and Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023 Jul 17;14:1190938. doi: 10.3389/fimmu.2023.1190938

18. Nejadghaderi SA, Saeedi Moghaddam S, Keykhaei M, Shobeiri P, Rezaei N, Rezaei N, Naghavi M, Larijani B, Farzadfar F. Trends of national and sub-national burden attributed to kidney dysfunction risk factor in Iran: 1990-2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 27;14:1115833. doi: 10.3389/fendo.2023.1115833
19. Kiuchi MG, Nolde JM, Villacorta H, Carnagarin R, Chan JJS, Lugo-Gavidia LM, Ho JK, Matthews VB, Dwivedi G, Schlaich MP. New Approaches in the Management of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure-Targeting the Sympathetic Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2019 May 16;20(10):2430. doi: 10.3390/ijms20102430
20. Panjaitan F, Nurmaini S, Partan RU. Accurate Prediction of Sudden Cardiac Death Based on Heart Rate Variability Analysis Using Convolutional Neural Network. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jul 29;59(8):1394
21. Sepehri Shamloo A, Dilk P, Dages N. Prävention des plötzlichen Herztods [Prevention of sudden cardiac death]. *Herz*. 2022 Apr;47(2):135-140. German. doi: 10.1007/s00059-022-05106-w
22. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 11;76(6):719-734. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075
23. Shaienko Z., Ligonenko O. Prospects for the use of laser Doppler flowmetry to assess cutaneous blood microcirculation in diabetes mellitus. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY*. 2021; 17(8): 613–618. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.8.2021.246793>
24. Qin D, Mansour MC, Ruskin JN, Heist EK. Atrial Fibrillation-Mediated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 Dec;12(12):e007809. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007809
25. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, Edelmann F, Refsgaard J, Bocchi E, Ezekowitz JA, Hernandez AF, O'Connor CM, Roessig L, Patel MJ, Pieske B, Anstrom KJ, Armstrong PW; VICTORIA Study Group. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event: Insights From the VICTORIA Trial. *JAMA Cardiol*. 2021 Jun 1;6(6):706-712. doi: 10.1001/jamacardio.2020.6455. Erratum in: *JAMA*

Cardiol. 2021 Jan 13;: Erratum in: JAMA Cardiol. 2021 Jun 1;6(6):728. Erratum in: JAMA Cardiol. 2021 Oct 6;:null

26. Greer C, Troughton RW, Adamson PD, Harris SL. Preterm birth and cardiac function in adulthood. *Heart*. 2022 Feb;108(3):172-177. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318241

27. Januzzi JL, Troughton R. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in heart failure management. *Circulation*. 2013 Jan 29;127(4):500-7; discussion 508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120485

28. Jia X, Al Rifai M, Hoogeveen R, Echouffo-Tcheugui JB, Shah AM, Ndumele CE, Virani SS, Bozkurt B, Selvin E, Ballantyne CM, Nambi V. Association of Long-term Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Incident Heart Failure and Death. *JAMA Cardiol*. 2023 Mar 1;8(3):222-230. doi: 10.1001/jamacardio.2022.5309

29. Lainscak M, Pelliccia F, Rosano G, Vitale C, Schiariti M, Greco C, Speziale G, Gaudio C. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 1;200:25-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.127

30. Zhang Z, Tang J, Song J, Xie M, Liu Y, Dong Z, Liu X, Li X, Zhang M, Chen Y, Shi H, Zhong J. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling. *Free Radic Biol Med*. 2022 Mar;181:130-142. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.01.020

31. Moore TD, Nawarskas JJ, Anderson JR. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for hypertension and heart failure. *Heart Dis*. 2003 Sep-Oct;5(5):354-63. doi: 10.1097/01.hdx.0000089783.30450.cb

32. Hu X, Li S, McMahon EG, Lala DS, Rudolph AE. Molecular mechanisms of mineralocorticoid receptor antagonism by eplerenone. *Mini Rev Med Chem*. 2005 Aug;5(8):709-18. doi: 10.2174/1389557054553811

33. Shaposhnyk, O., Shevchenko, T., Sorokina, S., Kudrya, I. P., & Tretiak, N. Diahnostyka hostroho koronarnoho syndromu u khvorykh z vrodzhenoyu anomaliyeyu koronarnykh arteriy. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2021; 21(2): 225-228. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.225>

34. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022 Feb 3;43(5):416-426. doi: 10.1093/eurheartj/ehab798
35. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018 Nov;14(6):491-509. doi: 10.2217/fca-2018-0045
36. Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH, Schernthaner GH. EMPA-REG and Other Cardiovascular Outcome Trials of Glucose-lowering Agents: Implications for Future Treatment Strategies in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2016 Jun;38(6):1288-1298. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.04.037
37. Rol' systemy ekstratselyulyarnoho matryksu u khvorykh na hostryy infarkt miokarda ta tsukrovyy diabet 2-ho typu: monohrafiya. Kharkiv.FOP Mezina V.V.. 2018. 104 s.
38. Yu.G. Burmak, Ye. Ye. Petrov, Yu. M. Kazakov The peculiarities of the changes of some cardiohemodynamic and microcirculatory indices in conditions of the comorbid course of essential hypertension. *The New Armenian medical Journal*. 2020; 14(2): 20–28.
39. Shibib L, Al-Qaisi M, Ahmed A, Miras AD, Nott D, Pelling M, Greenwald SE, Guess N. Reversal and Remission of T2DM - An Update for Practitioners. *Vasc Health Risk Manag*. 2022 Jun 14;18:417-443. doi: 10.2147/VHRM.S345810
40. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380:2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
41. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Mar 4;21(4):21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y
42. Zhang PY. Cardiovascular disease in diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(15):2205-14

43. Gray SP, Jandeleit-Dahm K. The pathobiology of diabetic vascular complications-cardiovascular and kidney disease. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92: 441-452
44. Zhuravl'ova L., Sokol'nykova N. Korelyatsiya sertsevykh biomarkeriv z rivnyamy selenu ta antyoksydantnykh fermentiv u khvorykh na hostryy infarkt miokarda ta hipertonicnu khvorobu v anamnezi. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022; 75 (2): 362-365.
45. Zhuravl'ova L., Oliynyk M. ta Sikalo YU. Osoblyvosti vedennya khvorykh na osteoporoz ta tsukrovyy diabet. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2021; 77 (3): 111-119.
46. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2021 Oct;123:154838. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154838
47. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999 Aug 26;341(9):625-34. doi: 10.1056/NEJM199908263410901
48. Bergström G, Persson M, Adiels M, Björnson E, Bonander C, Ahlström H, Alfredsson J, Angerås O, Berglund G, Blomberg A, Brandberg J, Börjesson M, Cederlund K, de Faire U, Duvernoy O, Ekblom Ö, Engström G, Engvall JE, Fagman E, Eriksson M, Erlinge D, Fagerberg B, Flinck A, Gonçalves I, Hagström E, Hjelmgren O, Lind L, Lindberg E, Lindqvist P, Ljungberg J, Magnusson M, Mannila M, Markstad H, Mohammad MA, Nystrom FH, Ostfeld E, Persson A, Rosengren A, Sandström A, Sjölander A, Sköld MC, Sundström J, Swahn E, Söderberg S, Torén K, Östgren CJ, Jernberg T. Prevalence of Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis in the General Population. *Circulation*. 2021 Sep 21;144(12):916-929. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055340
49. Adam CA, Şalaru DL, Prisacariu C, Marcu DTM, Sascău RA, Stătescu C. Novel Biomarkers of Atherosclerotic Vascular Disease-Latest Insights in the Research Field. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 30;23(9):4998. doi: 10.3390/ijms23094998
50. Yang R.-L., Shi Y.-H., Hao G., Li W., Le G.-W. Increasing Oxidative Stress with Progressive Hyperlipidemia in Human: Relation between Malondialdehyde and Atherogenic Index. *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2008;43:154–158. doi: 10.3164/jcbtn.2008044

51. Viigimaa M., Abina J., Zemtsovskaya G., Tikhaze A., Konovalova G., Kumskova E., Lankin V. Malondialdehyde-Modified Low-Density Lipoproteins as Biomarker for Atherosclerosis. *Blood Press.* 2010;19:164–168. doi: 10.3109/08037051.2010.484158
52. Pyvovar S., Rudyk I. ta Shcherban' T. Dylema zastosuvannya levotyroksynu u khvorykh z sertsevoyu nedostatnistyu (ohlyad literatury ta vlasni dani). *Problemy endokrynnoi patolohiyi.* 2023; 80 (2):81-91.
53. Stanek A., Cholewka A., Wielkoszyński T., Romuk E., Sieroń K., Sieroń A. Increased Levels of Oxidative Stress Markers, Soluble CD40 Ligand, and Carotid Intima-Media Thickness Reflect Acceleration of Atherosclerosis in Male Patients with Ankylosing Spondylitis in Active Phase and without the Classical Cardiovascular Risk Factors. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2017;2017:9712536. doi: 10.1155/2017/9712536.
54. Buliga-Finis O.N., Ouatu A., Badescu M.C., Dima N., Tanase D.M., Richter P., Rezus C. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics.* 2022;12:773. doi: 10.3390/diagnostics12040773
55. SM Pyvovar, YUS Rudyk, LV Panina. Prohnozuvannya nespryyatlyvoho perebihu sertsevoyi nedostatnosti u khvorykh iz suputn'oyu tyreoyidnoyu patolohiyeyu. *Ukrayins'kyi terapevtychnyy zhurnal.* 2022; 1-2:52-61
56. Sia CH, Chan MH, Zheng H, Ko J, Ho AF, Chong J, Foo D, Foo LL, Lim PZ, Liew BW, Chai P, Yeo TC, Tan HC, Chua T, Chan MY, Tan JWC, Bulluck H, Hausenloy DJ. Optimal glucose, HbA1c, glucose-HbA1c ratio and stress-hyperglycaemia ratio cut-off values for predicting 1-year mortality in diabetic and non-diabetic acute myocardial infarction patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Oct 19;20(1):211. doi: 10.1186/s12933-021-01395-3
57. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct 1;98(4):2133-2223. doi: 10.1152/physrev.00063.2017
58. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1754–1759. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241885

59. Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1). doi:10.1186/s12933-018-0762-4
- Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:S52–S59. doi: 10.1016/S0168-8227(11)70014-6
60. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19–39; Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75(3):473–486. doi: 10.1152/physrev.1995.75.3.473
61. Wu G, Meininger CJ. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *BioFactors* (Oxford, England) 2009;35(1):21–27. doi: 10.1002/biof.3; Wang CC, Gurevich I, Draznin B. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways. *Diabetes*. 2003;52(10):2562–2569. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2562
62. Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr*. 2007;27:79–101. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093734
63. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr*. 1995;126(5 Pt 1):690–695. doi: 10.1016/S0022-3476(95)70394-2
64. Yanni J, D'Souza A, Wang Y, Li N, Hansen BJ, Zakharkin SO, Smith M, Hayward C, Whitson BA, Mohler PJ, Janssen PML, Zeef L, Choudhury M, Zi M, Cai X, Logantha SJRJ, Nakao S, Atkinson A, Petkova M, Doris U, Ariyaratnam J, Cartwright EJ, Griffiths-Jones S, Hart G, Fedorov VV, Oceandy D, Dobrzynski H, Boyett MR. Silencing miR-370-3p rescues funny current and sinus node function in heart failure. *Sci Rep*. 2020 Jul 9;10(1):11279. doi: 10.1038/s41598-020-67790-0
65. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52036. doi: 10.1371/journal.pone.0052036

66. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47(10):1643–1649. doi: 10.2337/diabetes.47.10.1643
67. Howard G, O’Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation*. 1996;93(10):1809–1817. doi: 10.1161/01.CIR.93.10.1809
68. Tenenbaum A, Adler Y, Boyko V, Tenenbaum H, Fisman EZ, Tanne D, Lapidot M, Schwammenthal E, Feinberg MS, Matas Z, et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007;153(4):559–565. doi: 10.1016/j.ahj.2007.01.008
69. Vytrykhovs’kyy A. I. Porivnyal’na kharakterystyka pokaznykiv variabel’nostisertsevoho rytmu patsiyentiv z zakhvoryuvannyamy sertsevo-sudynnoyi systemy i suputnim yavlyshchem turbulentnosti sertsevoho rytmu z pokaznykamy praktychno zdorovykh osib. *Halyts’kyy likars’kyy visnyk*. 2018; 25(1): S. 15-18.
70. Vytrykhovs’kyy A. I. Optyimizatsiya profilaktyky poyavy zhyttyevonebespechnoyi shlunochkovoyi ektopiyi ta raptovoyi sertsevoyi smerti u khvorykh na postinfarktyny kardioskleroz. *Arkhiv klinichnoyi medytsyny*. 2016; 2:15-18.
71. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, Sauer AJ, Damman K, Sharma K, Shah SJ, Van Spall HGC. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. 2022 Aug 11;108(17):1342-1350. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319605
72. Wolsk E, Claggett B, Køber L, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, McMurray JJV, Granger CB, Pfeffer MA, Solomon SD. Contribution of cardiac and extra-cardiac disease burden to risk of cardiovascular outcomes varies by ejection fraction in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018 Mar;20(3):504-510. doi: 10.1002/ejhf.1073
73. Nadruz W Jr, West E, Santos M, Skali H, Groarke JD, Forman DE, Shah AM. Heart Failure and Midrange Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2016 Apr;9(4):e002826. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002826

74. Nadruz W Jr, West E, Sengeløv M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, Claggett B, Skali H, Shah AM. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 31;6(11):e006000. doi: 10.1161/JAHA.117.006000
75. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, González B, Santesmases J, Troya MI, Bayés-Genís A. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19(12):1615-1623. doi: 10.1002/ejhf.824
76. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris DA, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon SD, Vasan RS, Rutten FH, Voors AA, Ruschitzka F, Paulus WJ, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Mar 31;42(13):1274
77. Nadarajah R, Ludman P, Appelman Y, Brugaletta S, Budaj A, Bueno H, Huber K, Kunadian V, Leonardi S, Lettino M, Milasinovic D, Gale CP; NSTEMI Investigators. Cohort profile: the ESC EURObservational Research Programme Non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Dec 13;9(1):8-15. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac067
78. Van de Werf F. ASSENT-3: implications for future trial design and clinical practice. *Eur Heart J*. 2002 Jun;23(12):911-2. doi: 10.1053/euhj.2001.3048; Stringer KA. TIMI grade flow, mortality, and the GUSTO-III trial. *Pharmacotherapy*. 1998 Jul-Aug;18(4):699-705
79. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, Simoons ML, Morris D, Betriu A, Califf RM, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995 Apr 1;91(7):1923-8. doi: 10.1161/01.cir.91.7.1923

80. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3
81. Root HF, Bland EF, Gordon WH, White PD. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A postmortem study. *Journal of the American Medical Association*. 1939;113:27–30
82. Liebow IM, Hellerstein HK. Cardiac complications of diabetes mellitus. *Am J Med*. 1949;7:660–70
83. Partamian JO, Bradley RF. Acute myocardial infarction in 258 cases of diabetes. Immediate mortality and five-year survival. *N Engl J Med*. 1965;273:455–61; Liebow IM, Hellerstein HK, Miller B. Arteriosclerotic heart disease in diabetes mellitus; a clinical study of 383 patients. *Am J Med*. 1955;18:438–47
84. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974;34:29–34; Kannel W, McGee D. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation*. 1979;59:8–13
85. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham heart study. *JAMA*. 1994;271:840–4
86. Splansky GL, Corey D, Yang Q, et al. The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. *American journal of epidemiology*. 2007;165:1328–35
87. Wang X, Zhu XX, Jiao SY, Qi D, Yu BQ, Xie GM, Liu Y, Song YT, Xu Q, Xu QB, Gonzalez FJ, Du J, Wang XM, Qu AJ. Cardiomyocyte peroxisome proliferator-activated receptor α is essential for energy metabolism and extracellular matrix homeostasis during pressure overload-induced cardiac remodeling. *Acta Pharmacol Sin*. 2022 May;43(5):1231-1242. doi: 10.1038/s41401-021-00743-z
88. Blackwell DJ, Schmeckpeper J, Knollmann BC. Animal Models to Study Cardiac Arrhythmias. *Circ Res*. 2022 Jun 10;130(12):1926-1964. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320258

89. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):777-822. doi: 10.1210/er.2008-0024
90. Peterson LR, Saeed IM, McGill JB, Herrero P, Schechtman KB, Gunawardena R, Recklein CL, Coggan AR, DeMoss AJ, Dence CS, Gropler RJ. Sex and type 2 diabetes: obesity-independent effects on left ventricular substrate metabolism and relaxation in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Apr;20(4):802-10. doi: 10.1038/oby.2011.208
91. Lin CH, Kurup S, Herrero P, Schechtman KB, Eagon JC, Klein S, Dávila-Román VG, Stein RI, Dorn GW 2nd, Gropler RJ, Waggoner AD, Peterson LR. Myocardial oxygen consumption change predicts left ventricular relaxation improvement in obese humans after weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Sep;19(9):1804-12. doi: 10.1038/oby.2011.186
92. Dai DF, Rabinovitch PS. Cardiac aging in mice and humans: the role of mitochondrial oxidative stress. *Trends Cardiovasc Med* 2009;19:213–20
93. Fleischer M, Warmuth H, Backwinkel KP, Themann H. [Ultrastructural morphometric analysis of normally loaded human myocardial left ventricles from young and old patients (author's transl)]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;380:123–33
94. Lee HJ, Mayette J, Rapoport SI, Bazinet RP. Selective remodeling of cardioliipin fatty acids in the aged rat heart. *Lipids Health Dis* 2006;5:2
95. Tamburini I, Quartacci MF, Izzo R, Bergamini E. Effects of dietary restriction on age-related changes in the phospholipid fatty acid composition of various rat tissues. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:425–31
96. Schlame M, Ren M. The role of cardioliipin in the structural organization of mitochondrial membranes. *Biochim Biophys Acta* 2009;1788:2080–3; Schlame M Cardioliipin remodeling and the function of tafazzin. *Biochim Biophys Acta* 2013;1831:582–8
97. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature* 2013;493:338–45

98. Kapahi P, Zid BM, Harper T, Koslover D, Sapin V, Benzer S. Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway. *Curr Biol* 2004;14:885–90
99. Dai DF, Karunadharma PP, Chiao YA, et al. Altered proteome turnover and remodeling by short-term caloric restriction or rapamycin rejuvenate the aging heart. *Aging Cell* 2014;13:529–39
100. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama*. 1979;241:2035–2038; Rubler S, Dlugash J, Yuceogly Y. New types of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30:595–602
101. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115:3213–3223
102. Boudina S, Sena S, O'Neill BT, Tathireddy P, Young ME, Abel ED. Reduced mitochondrial oxidative capacity and increased mitochondrial uncoupling impair myocardial energetics in obesity. *Circulation*. 2005;112:2686–2695
103. Westermann D, Rutschow S, Jager S, Linderer A, Anker S, Riad A, et al. Contributions of inflammation and cardiac matrix metalloproteinase activity to cardiac failure in diabetic cardiomyopathy: the role of angiotensin type 1 receptor antagonism. *Diabetes*. 2007;56:641–646
104. Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2002;51:1166–1171
105. Buchanan J, Mazumder PK, Hu P, Chakrabarti G, Roberts MW, Yun UJ, et al. Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. *Endocrinology*. 2005;146:5341–5349.
106. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008;88:389–419

107. Niemann B, Chen Y, Teschner M, Li L, Silber RE, Rohrbach S. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:577–585
108. Chan BT, Ong CW, Lim E, Abu Osman NA, Al Abed A, Lovell NH, Dokos S. Simulation of left ventricle flow dynamics with dilated cardiomyopathy during the filling phase. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012;2012:6289-92. doi: 10.1109/EMBC.2012.6347432
109. Boulet J., Mehra M.R. Left Ventricular Reverse Remodeling in Heart Failure: Remission to Recovery. *Struct. Heart.* 2021;5:466–481. doi: 10.1080/24748706.2021.1954275; Fraccarollo D., Galuppo P., Bauersachs J. Novel Therapeutic Approaches to Post-Infarction Remodelling. *Cardiovasc. Res.* 2012;94:293–303. doi: 10.1093/cvr/cvs109
110. Cabac-Pogorevici I., Muk B., Rustamova Y., Kalogeropoulos A., Tzeis S., Vardas P. Ischaemic Cardiomyopathy. Pathophysiological Insights, Diagnostic Management and the Roles of Revascularisation and Device Treatment. Gaps and Dilemmas in the Era of Advanced Technology. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22:789–799. doi: 10.1002/ejhf.1747
111. Saraon T., Katz S.D. Reverse Remodeling in Systolic Heart Failure. *Cardiol. Rev.* 2015;23:173–181. doi: 10.1097/CRD.000000000000068; Bhatt A.S., Ambrosy A.P., Velazquez E.J. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017;19:71. doi: 10.1007/s11886-017-0876-4
112. Al-Botaty B., El-Khoely A., Elsayed E., Eissa A. Insight into the Pathophysiology of Myocardial Infarction. *J. Adv. Pharm. Res.* 2022;6:223–237. doi: 10.21608/aprh.2022.155725.1188
113. del Re D.P., Amgalan D., Linkermann A., Liu Q., Kitsis R.N. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiol. Rev.* 2019;99:1765–1817. doi: 10.1152/physrev.00022.2018
114. Mishra P.K., Adameova A., Hill J.A., Baines C.P., Kang P.M., Downey J.M., Narula J., Takahashi M., Abbate A., Pirstine H.C., et al. REVIEW Guidelines in

Cardiovascular Research Guidelines for Evaluating Myocardial Cell Death. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019;317:891–922. doi: 10.1152/ajpheart.00259.2019

115. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides T., Tousoulis D. The Role of Inflammation and Cell Death in the Pathogenesis, Progression and Treatment of Heart Failure. *Heart Fail. Rev.* 2016;21:169–176. doi: 10.1007/s10741-016-9533-z

116. Webster K.A. Mitochondrial Membrane Permeabilization and Cell Death during Myocardial Infarction: Roles of Calcium and Reactive Oxygen Species. *Future Cardiol.* 2012;8:863–884. doi: 10.2217/fca.12.58

117. Teringova E., Tousek P. Apoptosis in Ischemic Heart Disease. *J. Transl. Med.* 2017;15:87. doi: 10.1186/s12967-017-1191-y

118. Yang J., Hu S., Bian Y., Yao J., Wang D., Liu X., Guo Z., Zhang S., Peng L. Targeting Cell Death: Pyroptosis, Ferroptosis, Apoptosis and Necroptosis in Osteoarthritis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;9:789948. doi: 10.3389/fcell.2021.789948

119. Abbate A., Narula J. Role of Apoptosis in Adverse Ventricular Remodeling. *Heart Fail. Clin.* 2012;8:79–86. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.010

120. Moe G.W., Marín-García J. Role of Cell Death in the Progression of Heart Failure. *Heart Fail. Rev.* 2016;21:157–167. doi: 10.1007/s10741-016-9532-0

121. Konstantinidis K., Whelan R.S., Kitsis R.N. Mechanisms of Cell Death in Heart Disease. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:1552–1562. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.224915

122. Chen B., Frangogiannis N.G. Chemokines in Myocardial Infarction. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021;14:35–52. doi: 10.1007/s12265-020-10006-7

123. Lichý M., Szobi A., Hrdlička J., Neckář J., Kolář F., Adameová A. Programmed Cell Death in the Left and Right Ventricle of the Late Phase of Post-Infarction Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7782. doi: 10.3390/ijms21207782

124. Guo X., Chen Y., Liu Q. Necroptosis in Heart Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2022;169:74–83. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.05.006

125. Piamsiri C., Maneechote C., Siri-Angkul N., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Targeting Necroptosis as Therapeutic Potential in Chronic Myocardial Infarction. *J. Biomed. Sci.* 2021;28:25. doi: 10.1186/s12929-021-00722-w
126. Luedde M., Lutz M., Carter N., Sosna J., Jacoby C., Vucur M., Gautheron J., Roderburg C., Borg N., Reisinger F., et al. RIP3, a Kinase Promoting Necroptotic Cell Death, Mediates Adverse Remodelling Aftermyocardial Infarction. *Cardiovasc. Res.* 2014;103:206–216. doi: 10.1093/cvr/cvu146
127. Shao L., Shen Y., Ren C., Kobayashi S., Asahara T., Yang J. Inflammation in Myocardial Infarction: Roles of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome. *Cell Death Discov.* 2022;8:452. doi: 10.1038/s41420-022-01235-7
128. Ibe II A.C. Master's Thesis. Philadelphia College of Osteopathic Medicine; Philadelphia, PA, USA: 2019. The Role of Autophagy in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury The Role of Autophagy in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Isolated Rat Hearts
129. Leancă SA, Afrăsânie I, Crișu D, Matei IT, Duca ȘT, Costache AD, Onofrei V, Tudorancea I, Mitu O, Bădescu MC, Șerban LI, Costache II. Cardiac Reverse Remodeling in Ischemic Heart Disease with Novel Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Life (Basel)*. 2023 Apr 13;13(4):1000. doi: 10.3390/life13041000
130. Ong S.B., Hernández-Reséndiz S., Crespo-Avilan G.E., Mukhametshina R.T., Kwek X.Y., Cabrera-Fuentes H.A., Hausenloy D.J. Inflammation Following Acute Myocardial Infarction: Multiple Players, Dynamic Roles, and Novel Therapeutic Opportunities. *Pharmacol. Ther.* 2018;186:73–87. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001
131. Chua J., Crespo-Avilan G.E., Ping Y.E., Ong S.-G., Hernandez-Resendiz S., Hausenloy D.J. Autophagy as a Target for Cardioprotection in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Cond. Med.* 2020;3:264–273
132. Daskalopoulos E.P., Hermans K.C.M., van Delft L., Altara R., Blanckesteijn W.M. The Role of Inflammation in Myocardial Infarction. In: Blanckesteijn W.M., Altara R., editors. *Inflammation in Heart Failure*. Academic Press; Boston, MA, USA: 2015. pp. 39–65

133. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Rosa C.C.D., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:9739. doi: 10.3390/ijms21249739
134. Huang S., Frangogiannis N.G. Anti-Inflammatory Therapies in Myocardial Infarction: Failures, Hopes and Challenges. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175:1377–1400. doi: 10.1111/bph.14155
135. Westman P.C., Lipinski M.J., Luger D., Waksman R., Bonow R.O., Wu E., Epstein S.E. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:2050–2260. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.073
136. Duncan S.E., Gao S., Sarhene M., Coffie J.W., Linhua D., Bao X., Jing Z., Li S., Guo R., Su J., et al. Macrophage Activities in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Cardiol. Res. Pract.* 2020;2020:4375127. doi: 10.1155/2020/4375127
137. Oliveira J.B., Soares A.A.S.M., Sposito A.C. Inflammatory Response During Myocardial Infarction. *Adv. Clin. Chem.* 2018;84:39–79. doi: 10.1016/bs.acc.2017.12.002
138. Peet C., Ivetic A., Bromage D.I., Shah A.M. Cardiac Monocytes and Macrophages after Myocardial Infarction. *Cardiovasc. Res.* 2020;116:1101–1112. doi: 10.1093/cvr/cvz336
139. Liu J., Wang H., Li J. Inflammation and Inflammatory Cells in Myocardial Infarction and Reperfusion Injury: A Double-Edged Sword. *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2016;10:79–84. doi: 10.4137/CMC.S33164
140. Marshall J.S., Warrington R., Watson W., Kim H.L. An Introduction to Immunology and Immunopathology. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018;14:49. doi: 10.1186/s13223-018-0278-1
141. Blanton R.M., Carrillo-Salinas F.J., Alcaide P. T-Cell Recruitment to the Heart: Friendly Guests or Unwelcome Visitors? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019;317:H124–H140. doi: 10.1152/ajpheart.00028.2019

142. Boag S.E., Andreano E., Spyridopoulos I. Lymphocyte Communication in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Antioxid. Redox. Signal.* 2017;26:660–675. doi: 10.1089/ars.2016.6940
143. Kumar V., Prabhu S.D., Bansal S.S. CD4+ T-Lymphocytes Exhibit Biphasic Kinetics Post-Myocardial Infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:992653. doi: 10.3389/fcvm.2022.992653
144. Zhang Y., Wen W., Liu H. The Role of Immune Cells in Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2020;76:407–413. doi: 10.1097/FJC.0000000000000876
145. Santos-Zas I., Lemarié J., Tedgui A., Ait-Oufella H. Adaptive Immune Responses Contribute to Post-Ischemic Cardiac Remodeling. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;5:198. doi: 10.3389/fcvm.2018.00198
146. Weiß E., Ramos G.C., Delgobo M. Myocardial-Treg Crosstalk: How to Tame a Wolf. *Front. Immunol.* 2022;13:914033. doi: 10.3389/fimmu.2022.914033
147. Lu Y., Xia N., Cheng X. Regulatory T Cells in Chronic Heart Failure. *Front. Immunol.* 2021;12:732794. doi: 10.3389/fimmu.2021.732794
148. Ilatovskaya D.V., Pitts C., Clayton J., Domondon M., Troncoso M., Pippin S., Kristine X., Deleon-Pennell Y. CD8 T-Cells Negatively Regulate Inflammation Post-Myocardial Infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019;317:581–596. doi: 10.1152/ajpheart.00112.2019
149. Marijon E, Garcia R, Narayanan K, Karam N, Jouven X. Fighting against sudden cardiac death: need for a paradigm shift-Adding near-term prevention and pre-emptive action to long-term prevention. *Eur Heart J.* 2022 Apr 14;43(15):1457-1464. doi: 10.1093/eurheartj/ehab903
150. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A. CARES Surveillance Group . Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation* 2014;130:1876–1882
151. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139–e596

152. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, et al. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE registry: a prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation* 2016;105:188–195
153. Damluji Abdulla A, Al-Damluji Mohammed S, Pomenti S, Zhang TJ, Cohen MG, Mitrani RD, et al. Health care costs after cardiac arrest in the United States. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e005689
154. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250–258
155. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883
156. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237
157. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1161–1166
158. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77–84
159. Kusunose K, Shibayama K, Iwano H, Izumo M, Kagiya N, Kurosawa K, et al. Reduced variability of visual left ventricular ejection fraction assessment with reference images: the Japanese Association of Young Echocardiography Fellows multicenter study. *J Cardiol* 2018;72:74–80

160. Modin D, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Prognostic importance of left ventricular mechanical dyssynchrony in predicting cardiovascular death in the general population. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007528
161. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Archontakis S, Dilaveris P, Vouliotis A, et al. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high risk patients with structural heart disease and preserved systolic function. *Int J Cardiol* 2014;176:1449–1451
162. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, Grover S, Hillis GS, Jung W, et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017;22:e12420
163. Thomas KE, Josephson ME. The role of electrophysiology study in risk stratification of sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:97–105
164. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352:2581–2588
165. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter–defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481–2488
166. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427–1436
167. Elayi CS, Charnigo RJ, Heron PM, Lee BK, Olgin JE. Primary prevention of sudden cardiac death early post-myocardial infarction: root cause analysis for implantable cardioverter-defibrillator failure and currently available options. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e005194
168. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Wranicz J, Malik R, Morin DP, et al. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:1205–1215

169. Zegard A, Okafor O, de Bono J, Kalla M, Lencioni M, Marshall H, et al. Myocardial fibrosis as a predictor of sudden death in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:29–41
170. Dages N, Peek N, Leclercq C, Hindricks G. The PROFID project. *Eur Heart J* 2020;41:3781–3782
171. Dages N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J* 2013;34:1964–2242
172. Velasquez A, Goldberger JJ. Risk stratification for sudden cardiac death: show me the money!. *Eur Heart J* 2019;40:2950–2952
173. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM., Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107:2096–2101
174. Lyngé TH, Risgaard B, Banner J, Nielsen JL, Jespersen T, Stampe NK, et al. Nationwide burden of sudden cardiac death: a study of 54,028 deaths in Denmark. *Heart Rhythm* 2021;18:1657–1665
175. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C, Uy-Evanado A, Darouian N, Phan D, et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2017;38:3017–3025
176. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou C-K, Dilaveris P, Sideris S, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. *Eur Heart J* 2019;40:2940–2949
177. Ursoniu S., Mikhailidis D.P., Serban M.C., Penson P., Toth P.P., Ridker P.M., Ray K.K., Kees Hovingh G., Kastelein J.J., Hernandez A.V., et al. The Effect of Statins on Cardiovascular Outcomes by Smoking Status: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacol. Res.* 2017;122:105–117. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.002

178. Gheorghe G., Toth P.P., Bungau S., Behl T., Ilie M., Stoian A.P., Bratu O.G., Bacalbasa N., Rus M., Diaconu C.C. Cardiovascular Risk and Statin Therapy Considerations in Women. *Diagnostics*. 2020;10:483. doi: 10.3390/diagnostics10070483
179. Iovanovici DC, Bungau SG, Vesa CM, Moisi M, Babes EE, Tit DM, Horvath T, Behl T, Rus M. Reviewing the Modern Therapeutical Options and the Outcomes of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 26;23(19):11336. doi: 10.3390/ijms231911336
180. Adachi H, Kakuma T, Kawaguchi M, Kumagai E, Fukumoto Y; KES Study Investigators. Effects of eplerenone on blood pressure and glucose metabolism in Japanese hypertensives with overweight or obesity. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(15):e14994. doi: 10.1097/MD.00000000000014994
181. Tuleta I, Frangogiannis NG. Fibrosis of the diabetic heart: Clinical significance, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Sep;176:113904. doi: 10.1016/j.addr.2021.113904
182. Gilbert RE, Krum H, Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy, *Lancet*, 385 (2015) 2107–2117
183. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP, Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study, *Am J Cardiol*, 34 (1974) 29–34
184. Flather M.D., Yusuf S., Køber L., Pfeffer M., Hall A., Murray G., Torp-Pedersen C., Ball S., Pogue J., Moyé L., et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: A systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575–1581. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02212-1
185. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T., Adams K.F., Fowler M.B., Hershberger R.E., Kubo S.H., Narahara K.A., Ingersoll H., Krueger S., et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996;94:2807–2816. doi: 10.1161/01.CIR.94.11.2807

186. Heidenreich P.A., Lee T.T., Massie B.M. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;30:27–34. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00104-6
187. Choi K.H., Lee G.Y., Choi J.O., Jeon E.S., Lee H.Y., Lee S.E., Kim J.J., Chae S.C., Baek S.H., Kang S.M., et al. The mortality benefit of carvedilol versus bisoprolol in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Korean J. Intern. Med.* 2019;34:1030–1039. doi: 10.3904/kjim.2018.009
188. Felker G.M., Mentz R.J., Adams K.F., Cole R.T., Egnaczyk G.F., Patel C.B., Fiuzat M., Gregory D., Wedge P., O'Connor C.M., et al. Tolvaptan in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure: Rationale and Design of the TACTICS and the SECRET of CHF Trials. *Circ. Heart Fail.* 2015;8:997–1005. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002259
189. Konstam M.A., Kiernan M., Chandler A., Dhingra R., Mody F.V., Eisen H., Haught W.H., Wagoner L., Gupta D., Patten R., et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients with Acute Heart Failure and Volume Overload. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69:1409–1419. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.035
190. Sabir F., Barani M., Mukhtar M., Rahdar A., Cucchiarini M., Zafar M.N., Behl T., Bungau S. Nanodiagnosis and Nanotreatment of Cardiovascular Diseases: An Overview. *Chemosensors.* 2021;9:67. doi: 10.3390/chemosensors9040067
191. Berliner D., Bauersachs J. Current Drug Therapy in Chronic Heart Failure: The New Guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) *Korean Circ. J.* 2017;47:543–554. doi: 10.4070/kcj.2017.0030
192. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
193. Singh J.S., Lang C.C. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: Clinical potential in heart failure and beyond. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015;11:283–295. doi: 10.2147/VHRM.S55630

194. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M., Rizkala A.R., Rouleau J.L., Shi V.C., Solomon S.D., Swedberg K., et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF) *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16:817–825. doi: 10.1002/ejhf.115
195. Sardu C., Massetti M., Scisciola L., Trotta M.C., Santamaria M., Volpicelli M., Ducceschi V., Signoriello G., D’Onofrio N., Marfella L., et al. Angiotensin receptor/Neprilysin inhibitor effects in CRTd non-responders: From epigenetic to clinical bedside. *Pharmacol. Res.* 2022;182:106303. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106303
196. Jering K.S., Claggett B., Pfeffer M.A., Granger C., Køber L., Lewis E.F., Maggioni A.P., Mann D., McMurray J.J.V., Rouleau J.L., et al. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): Design and baseline characteristics. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23:1040–1048. doi: 10.1002/ejhf.2191
197. Solomon S.D., McMurray J.J.V., PARAGON-HF Steering Committee and Investigators Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Reply. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1182–1183. doi: 10.1056/NEJMc2000284
198. Wijkman M.O., Claggett B., Vaduganathan M., Cunningham J.W., Rørth R., Jackson A., Packer M., Zile M., Rouleau J., Swedberg K., et al. Effects of sacubitril/valsartan on glycemia in patients with diabetes and heart failure: The PARAGON-HF and PARADIGM-HF trials. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022;21:110. doi: 10.1186/s12933-022-01545-1
199. Park CS, Park JJ, Mebazaa A, Lee HY, Kim KH, Yoo BS, et al. Response to beta-blockers and natriuretic peptide level in acute heart failure: analysis of data from the Korean Acute Heart Failure Registry. *Clin Res Cardiol.* 2020 Jun 25
200. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 1995;96:1280–7

201. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302
202. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–75
203. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.* 2014;176:630–9
204. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004
205. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:1349–55
206. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999;353:9–13
207. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet.* 1999;353:2007–7
208. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2885–96
209. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, DubostBrama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875–85
210. Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:11–22
211. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;374:1094; Kato ET, Kimura T.

Sodium-glucose co-transporters-2 inhibitors and heart failure: state of the art review and future potentials. *Int J Heart Fail.* 2020;2:12–22

212. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008

213. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlavek J, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA.* 2020;323:1353–68

214. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:1883–93

215. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL, Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:772–810

216. Fraticelli L, Kleitz O, Claustre C, Eydoux N, Peiretti A, Tazarourte K, Bonnefoy-Cudraz E, Dussart C, El Khoury C; RESCUE Research Group. Comparison of the pathways of care and life courses between first-time ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and STEMI with prior MI: findings from the OSCAR registry. *BMJ Open.* 2020 Nov 5;10(11):e038773. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038773

217. Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstrenoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy ta kardioreabilitatsiyi «hostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu sehmenta ST». [Elektronnyy resurs] / Rezhym dostupu: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/09/2021_1936_ykpmd_gkszelev.pdf

218. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure

Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.592>

219. Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny z diahnostryky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti. *Ukrayins'kyy kardiologichnyy zhurnal.* 2018; 3: 11-59.

220. Passamani E., Davis K.B., Gillespie M.J., Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med.* 1985;312(June (26)):1665–1671

221. Vitlyanova K, Naidenov S, Runev N, Manov E, Shabani R, Rangelov Y, Koshtikova K, Donova T. Effects of the angiotensin receptor blocker Valsartan (Valsacor®) on arterial pressure, indices of myocardial diastolic function and global longitudinal strain in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Vnitr Lek.* 2013 Dec;59(12):1124-8

222. Bakheit AH, Ali R, Alshahrani AD, El-Azab AS. Bisoprolol: A comprehensive profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2021;46:51-89. doi: 10.1016/bs.podrm.2020.07.006

223. Hayano J, Yuda E. Assessment of autonomic function by long-term heart rate variability: beyond the classical framework of LF and HF measurements. *J Physiol Anthropol.* 2021 Nov 30;40(1):21. doi: 10.1186/s40101-021-00272-y

224. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996 Mar;17(3):354-81

225. Han J, Wang C. TSR-TVD: Temporal Super-Resolution for Time-Varying Data Analysis and Visualization. *IEEE Trans Vis Comput Graph.* 2020 Jan;26(1):205-215. doi: 10.1109/TVCG.2019.2934255

226. Chen T, Feng G, Heiselman C, Quirk JG, Djurić PM. IMPROVING PHASE-RECTIFIED SIGNAL AVERAGING FOR FETAL HEART RATE ANALYSIS. *Proc IEEE Int Conf Acoust Speech Signal Process.* 2022 May;2022:10.1109/icassp43922.2022.9747860

227. Chang CH, Lin CS, Luo YS, Lee YT, Lin C. Electrocardiogram-Based Heart Age Estimation by a Deep Learning Model Provides More Information on the Incidence of

Cardiovascular Disorders. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Feb 8;9:754909. doi: 10.3389/fcvm.2022.754909

228. Pešková A. Intonation Patterns Used in Non-Neutral Statements by Czech Learners of Italian and Spanish: A Cross-Linguistic Comparison. *Languages* 2022;7:282. <https://doi.org/10.3390/languages7040282>

229. Karagodin I, Carvalho Singulane C, Woodward GM, Xie M, Tucay ES, Tude Rodrigues AC, Vasquez-Ortiz ZY, Alizadehasl A, Monaghan MJ, Ordonez Salazar BA, Soulat-Dufour L, Mostafavi A, Moreo A, Citro R, Narang A, Wu C, Descamps T, Addetia K, Lang RM, Asch FM; WASE-COVID Investigators. Echocardiographic Correlates of In-Hospital Death in Patients with Acute COVID-19 Infection: The World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021 Aug;34(8):819-830. doi: 10.1016/j.echo.2021.05.010

230. Mancusi C, Midtbø H, De Luca N, Halland H, de Simone G, Gerds E. Association of Myocardial Energetic Efficiency with Circumferential and Longitudinal Left Ventricular Myocardial Function in Subjects with Increased Body Mass Index (the FATCOR Study). *J Clin Med.* 2021 Apr 8;10(8):1581. doi: 10.3390/jcm10081581

231. Reihls R, Müller H, Sauer S, Zatloukal K. Automatic classification of histopathological diagnoses for building a large scale tissue catalogue. *Health Technol (Berl).* 2017;7(1):81-88. doi: 10.1007/s12553-016-0169-8

232. Li K, Rüdiger H, Ziemssen T. Spectral Analysis of Heart Rate Variability: Time Window Matters. *Front Neurol.* 2019 May 29;10:545. doi: 10.3389/fneur.2019.00545

233. The Editorial Team (on behalf of the World Heart Federation). Abstracts from the World Congress of Cardiology/Brazilian Congress of Cardiology 2022. *Glob Heart.* 2023 Mar 7;18(1):10. doi: 10.5334/gh.1165

234. Plechev VV, Zagidullin ShZ, Iunusov VM, Zubareva IG, Nikolaeva IE. [Palmiero P, Maiello M. Ischemia silente ed aritmie ventricolari nell'ipertensione essenziale [Silent ischemia and ventricular arrhythmias in essential hypertension]. *Minerva Cardioangiol.* 2001 Aug;49(4):239-44. Italian

235. Olivieri F, Galeazzi R, Giavarina D, Testa R, Abbatecola AM, Çeka A, Tamburrini P, Busco F, Lazzarini R, Monti D, Franceschi C, Procopio AD, Antonicelli R.

Aged-related increase of high sensitive Troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mech Ageing Dev.* 2012 May;133(5):300-5. doi: 10.1016/j.mad.2012.03.005

236. Yan GT, Xue H, Lin J, Hao XH, Zhang K, Wang LH. [Correlation analysis of increase in serum level of leptin with that of C reactive protein, troponin T and endothelin in patients with acute myocardial infarction]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2005 Sep;17(9):530-2. Chinese

237. Wan SJ, Hua Q, Xing YJ, Cheng Y, Zhou SM, Sun Y, Yao XM, Meng XJ, Cheng JH, Wu H, Zhai Q, Zhang Y, Kong X, Lv K. Decreased Urine N6-methyladenosine level is closely associated with the presence of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 27;13:986419. doi: 10.3389/fendo.2022.986419

238. Gordts SC, Muthuramu I, Nefyodova E, Jacobs F, Van Craeyveld E, De Geest B. Beneficial effects of selective HDL-raising gene transfer on survival, cardiac remodelling and cardiac function after myocardial infarction in mice. *Gene Ther.* 2013 Nov;20(11):1053-61. doi: 10.1038/gt.2013.30

239. Diab A, Valenzuela Ripoll C, Guo Z, Javaheri A. HDL Composition, Heart Failure, and Its Comorbidities. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 8;9:846990. doi: 10.3389/fcvm.2022.846990

240. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, Diaz R, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Loizeau V, Lopes RD, Moryusef A, Murin J, Pordy R, Ristic AD, Roe MT, Tuñón J, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Steg PG; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Aug;7(8):618-628. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5. Epub 2019 Jul 1. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jul 8;; Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):e21

241. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1832(12):2442-50. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.12.014

242. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, Bauersachs J, Cleland JGF, Coats AJS, Januzzi JL, Maisel AS, McDonald K, Mueller T, Richards AM, Seferovic P, Mueller C, de Boer RA. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2021 Oct;23(10):1610-1632. doi: 10.1002/ejhf.2346
243. Bartnik M, Rydén L, Ferrari Ret al. . Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–1890
244. Tamita K, Katayama M, Takagi Tet al. Newly diagnosed glucose intolerance and prognosis after acute myocardial infarction: comparison of post-challenge versus fasting glucose concentrations. *Heart* 2012; 98: 848–854
245. Mazurek M, Kowalczyk J, Lenarczyk Ret al. The prognostic value of different glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction treated invasively. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 78–78
246. Pankow JS, Kwan DK, Duncan BB et al. . Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007; 30: 325–331
- Wali M V, Yatiraj S. Study of serum sodium and potassium in acute myocardial infarction. *J Clin Diagn Res.* 2014 Nov;8(11):CC07-9. doi: 10.7860/JCDR/2014/10417.5083
247. Quintana DS, Alvares GA, Heathers JAJ. Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): recommendations to advance research communication. *Transl Psychiatry.* 2016;6e803
248. Schwerdtfeger AR, Schwarz G, Pfurtscheller K, et al. Heart rate variability (HRV): from brain death to resonance breathing at 6 breaths per minute. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(3):676–693. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.013
249. Kleiger R, Miller JP, Bigger JT, Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256–262. doi: 10.1016/0002-9149(87)90795-8

250. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs*. 2020;22:45–56. doi: 10.1177/1099800419877442

251. Reneman RS, Meinders JM, Hoeks AP. Noninvasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved. *Eur Heart J* 2005; 26:960–966

252. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. American Heart Association Council on Hypertension, Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66:698–72

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Potyazhenko MM, Lyulka NO, Ostapchuk YA. Heart remodeling, treatment of myocardial infarction with diabetes mellitus 2nd type and heart failure. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1284-1289. PMID: 32723970. (Автором сформульовано мету та завдання дослідження, проведено збір даних, їх статистичну обробку, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті) (Scopus).

2. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV. Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus of type 2. *Wiad Lek.* 2022;75(4 pt 1):759-764. doi: 10.36740/WLek202204102. PMID: 35633343. (Автором розроблена концепція дослідження, проведені збір даних та їх статистична обробка, підготовлено текст статті) (Scopus).

3. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. *Світ біології та медицини.* 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187. (Автором проведено відбір і обстеження груп хворих, проведено статистичний аналіз, узагальнення матеріалу, підготовлено текст статті) (Web of Science).

4. Співак ЮА. Методи лікування серцевої недостатності на фоні інфаркту міокарда з поєднаним цукровим діабетом 2 типу. *Перспективи та інновації науки.* 2023. 13(33): 808-822.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Остапчук Ю.А. Поетапна діагностика, медикаментозна та хірургічна корекція поліморфної шлуночкової тахікардії у хворого з післяінфарктним

кардіосклерозом. Матеріали ІХ Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України. Травень 2019 : 49.

6. Потяженко М.М., Люлька Н.О., Настрога Т.В.; Остапчук Ю.А. Ремоделювання лівого шлуночка при гострому інфаркті міокарда з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018». Листопад 2018: 26 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

7. Остапчук Ю.А. Предиктори вторинного інфаркту міокарду (клінічний випадок). Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука у практику охорони здоров`я». Листопад 2020: 18.

8. Остапчук Ю.А. Особливість варіабельності серцевого ритму у хворих на гострий інфаркт міокарда ускладнений серцевою недостатністю з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Матеріали ХХІІ Національного конгресу кардіологів України. Вересень 2021: 36-37.

9. Співак Ю.А., Люлька Н.О. , Потяженко М.М. Особливості варіабельності та турбулентності серцевого ритму у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, що ускладнений серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом 2 типу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2021». Грудень 2021: 22 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

10. Остапчук Ю. А. Ефективність антагоністів альдостерону у хворих на інфаркт міокарда, ускладнений гострою лівошлуночковою недостатністю. Матеріали науково-практичної конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів «Актуальні питання клінічної медицини». Травень 2017: 79-80

11. Скрипник І.М., Дубровінська Т.В., Остапчук Ю.А. Ефективність антагоністів альдостерону у хворих на інфаркт міокарда, ускладнений гострою лівошлуночковою недостатністю. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю національної академії медичних

наук України. Березень 2018: 99 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

12. Потяженко М.М., Люлька Н.О., Настрога Т.В., Остапчук Ю.А. Ремоделювання лівого шлуночка при гострому інфаркті міокарда з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої. Квітень 2019: 194 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

13. Потяженко М.М., Люлька Н.А., Остапчук Ю.А., Вакуленко К.Є., Дубровінська Т.В. Ремоделювання лівого шлуночка при гострому інфаркті міокарда з використанням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2018». Листопад 2018: 26 (Здобувачем проведено аналіз літератури, збір матеріалу, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовку тез до друку).

Патенти:

14. Люлька Н.О., Дубровінська Т.В., Вакуленко К.Є., Скрипник І.М., Потяженко М.М; Остапчук Ю.А. Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда при гострій лівошлуночкової недостатності з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Патент України на корисну модель №и 201810682. 2018. Бюлетень № 7

Наукові повідомлення, призначені для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров`я:

15. Наукова (науково-технічна) продукція, призначена для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров`я, Київ – 2022, С.176-177. Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда при гострій лівошлуночкової недостатності з збереженою фракцією викиду лівого шлуночка / Люлька Н.О., Дубровінська Т.В., Вакуленко К.Є., Скрипник І.М., Потяженко М.М; Остапчук Ю.А.

Наукові праці, що додатково відображають результати дисертації:

16. Потяженко М., Скрипник И., Вакуленко К., Дубровінська Т., Люлька Н., Остапчук Ю. Ефективність антагоністів альдостерону у хворих на інфаркт міокарда, ускладнений гострою лівошлуночковою недостатністю із збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Гіпертонія. 2021; (2,58): 52–56.
<https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.58.2018.131066>
17. Дубровінська Т.В., Остапчук Ю.А., Вакуленко К.Е., Кравчук Б.Б., Люлька Н.О., Люлька Є.М. Особливості діагностичного та медикаментозно-інвазивного менеджменту часто рецидивуючої поліморфної, політопної шлуночкової тахікардії. Проблеми екології і медицини. 2021; 25(1-2): 72–78.
18. М.М. Потяженко, К.Є. Вакуленко, Н.О. Люлька, Т.В. Дубровінська, Ю.А. Остапчук. Сучасні методи лікування STEMI у хворій старечого віку. Український медичний часопис. 2017; [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2017/06/4556.pdf>

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КП «Полтавський обласний
 клінічний медичний кардіоваскулярний
 центр Полтавської обласної ради»
 К. ВАКУЛЕНКО
 20 23 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції до впровадження: використання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів – еплеренона у схемі лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на інфаркт міокарда, як гострому, так і в післяінфарктному періоді. А також використання натрійуретичного пептиду, як скринінгового маркера серцевої недостатності при збереженій фракції викиду лівого шлуночка та з метою оцінки якості лікування даної категорії хворих.

Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23.

Автори розробки: здобувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Співак Ю.А., д.мед.н, професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Потяженко М.М.

Джерело інформації:

1. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV. Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus of type 2. Wiadomości lekarskie. 2022; Vol. LXXV, ISSUE 4 PART 1: 759-764. doi: 10.36740/WLek202204102.
2. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. «Світ Медицини та Біології» 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187.

Базова установа, яка проводить впровадження: в лікувальний процес диспансерно-поліклінічного відділення, відділення ішемічної хвороби серця, відділення реабілітації та планової кардіології, відділення інтервенційної кардіології з БРІТ та рентген-хірургічним блоком КП «ПОКМКЦ ПОР».

Термін впровадження: 2022-2023 навчальний рік.

Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження:
 Заступник директора з медичної частини
 КП «ПОКМКЦ ПОР», к.мед.н

Тетяна ДУБРОВІНСЬКА



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції до впровадження: використання антагоніста мінералокортикостероїдних рецепторів – еплеренона та інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу – емпагліфлозіна у схемі лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, як в гострому так і післяінфарктному періоді. А також використання натрійуретичного пептиду, як скринінгового маркера серцевої недостатності при збереженій фракції викиду лівого шлуночка та з метою оцінки якості лікування даної категорії хворих.

Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м.Полтава, вул. Шевченка 23.

Автори розробки: аспірант кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Співак Ю.А., д.мед.н, професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Потяженко М.М.

Джерело інформації:

1. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. «Світ Медицини та Біології» 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187.
2. Співак ЮА. Методи лікування серцевої недостатності на фоні інфаркту міокарда з поєднаним цукровим діабетом 2 типу. Перспективи та інновації науки. 2023. 12(30): 808-822.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра сімейної медицини і терапії, протокол засідання кафедри № 5 від 27.09.2023 р.

Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.

Форма впровадження: у матеріали і лекцій та практичних занять.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Завідувач кафедри сімейної
медицини і терапії ПДМУ,
к.мед.н, доцент

М.Ю. БАБАНІНА

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи ПДМУ
професор І.П. КАЙДАШЕВ
20__ року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції до впровадження використання антагоніста мінералокортикостероїдних рецепторів – еплеренона та інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу – емплагліфлозіна у схемі лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, як в гострому так і післяінфарктному періоді. А також використання натрійуретичного пептиду, як скринінгового маркера серцевої недостатності при збереженій фракції викиду лівого шлуночка та з метою оцінки якості лікування даної категорії хворих.

Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м.Полтава, вул. Шевченка 23.

Автори розробки: аспірант кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Співак Ю.А., д.мед.н, професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Потяженко М.М.

Джерело інформації:

1. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. «Світ Медицини та Біології» 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187.
2. Співак ЮА. Методи лікування серцевої недостатності на фоні інфаркту міокарда з поєднанням цукровим діабетом 2 типу. Перспективи та інновації науки. 2023. 12(30): 808-822.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів, протокол засідання кафедри № 3 від 28.09.2023 р.

Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.

Форма впровадження: у матеріали і лекцій та практичних занять.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Завідувач кафедри внутрішніх хвороб
та медицини невідкладних станів ПДМУ,
д.мед.н, професор

 М.М. ПОТЯЖЕНКО



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи ПДМУ
професор *[Signature]* І.П. КАЙДАШЕВ

20__ року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції до впровадження: використання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон) у схемі лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на інфаркт міокарда, як гострому так і в післяінфарктному періоді в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та без нього. А також використання натрійуретичного пептиду, як скринінгового маркера серцевої недостатності при збереженій фракції викиду лівого шлуночка та з метою оцінки якості лікування в даній категорії хворих.

Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м.Полтава, вул. Шевченка 23.

Автори розробки: аспірант кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Співак Ю.А., д.мед.н, професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Потяженко М.М.

Джерело інформації:

1. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV. Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus of type 2. Wiadomości lekarskie. 2022; Vol. LXXV, ISSUE 4 PART 1: 759-764. doi: 10.36740/WLek202204102.
2. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. «Світ Медицини та Біології» 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, протокол засідання кафедри № 2 від 12.09.2023 р.

Термін впровадження: 2023-2024 навчальний рік.

Форма впровадження: у матеріали і лекцій та практичних занять.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини ПДМУ,
д.мед.н, професор

Ю.М. КАЗАКОВ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КП «Полтавський обласний
клінічний медичний кардіоваскулярний
центр Полтавської обласної ради»
К. ВАКУЛЕНКО
03 / 2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції до впровадження: використання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів – еплеренона та інгібітора натрій залежного контраспортера глюкози 2-го типу - емплагліфлозину у схемі лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, як гострому, так і в післяінфарктному періоді. А також використання натрійуретичного пептиду, як скринінгового маркера серцевої недостатності при збереженій фракції викиду лівого шлуночка та з метою оцінки якості лікування даної категорії хворих.

Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23.

Автори розробки: здобувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Співак Ю.А., д.мед.н, професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Потяженко М.М.

Джерело інформації:

1. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV. Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus of type 2. Wiadomości lekarskie. 2022; Vol. LXXV, ISSUE 4 PART 1: 759-764. doi: 10.36740/WLek202204102.
2. Співак Ю.А. Методи лікування серцевої недостатності на фоні інфаркту міокарда з поєднаним цукровим діабетом 2 типу. Перспективи та інновації науки. 2023.12(30):808-822.

Базова установа, яка проводить впровадження: в лікувальний процес диспансерно-поліклінічного відділення, відділення ішемічної хвороби серця, відділення реабілітації та планової кардіології, відділення інтервенційної кардіології з БРІТ та рентген-хірургічним блоком КП «ПОКМКЦ ПОР».

Термін впровадження: 2022-2023 навчальний рік.

Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження:
Заступник директора з медичної частини
КП «ПОКМКЦ ПОР», к.мед.н

Тетяна ДУБРОВІНСЬКА

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор КНП «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр» Івано-Франківської обласної ради

В.М. ЯКИМЧУК

20 23 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції до впровадження: використання антагоніста мінералокортикостероїдних рецепторів – еплеренона та інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу – емпагліфлозину у схемі лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, як в гострому, так і післяінфарктному періоді. А також використання натрійуретичного пептиду, як скринінгового маркера серцевої недостатності при збереженій фракції викиду лівого шлуночка та з метою оцінки якості лікування даної категорії хворих.

Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м.Полтава, вул. Шевченка 23.

Автори розробки: здобувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Співак Ю.А., д.мед.н, професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Потяженко М.М.

Джерело інформації:

1. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. «Світ Медицини та Біології» 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187.
2. Співак Ю.А. Методи лікування серцевої недостатності на фоні інфаркту міокарда з поєднаним цукровим діабетом 2 типу. Перспективи та інновації науки. 2023. 12(30): 808-822.

Базова установа, яка проводить впровадження: в лікувальний процес інфарктне відділення з блоком інтенсивної терапії, друге інфарктне відділення КНП «ІФ ОККЦ» ІФ ОР.

Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес.

Термін впровадження: 2023-2024рр.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н, професор кафедри терапії,
сімейної та екстреної медицини
післядипломної освіти

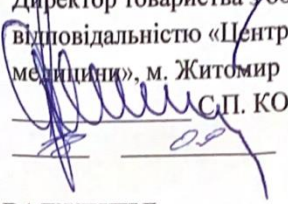
Івано-Франківського національного
медичного університету

АНДРІЙ ВИТРИХОВСЬКИЙ



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор товариства з обмеженою відповідальністю «Центр профілактичної медицини», м. Житомир


С.П. КОБИЛИНСЬКИЙ
20 23 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиції до впровадження: використання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон) у схемі лікування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на інфаркт міокарда, як гострому так і в післяінфарктному періоді в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та без нього. А також використання натрійуретичного пептиду, як скринінгового маркера серцевої недостатності при збереженій фракції викиду лівого шлуночка та з метою оцінки якості лікування в даній категорії хворих.

Установа розробник: Полтавський державний медичний університет, 36011, м.Полтава, вул. Шевченка 23.

Автори розробки: аспірант кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Співак Ю.А., д.мед.н, професор кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Потяженко М.М.

Джерело інформації:

1. Spivak YA, Lyulka NO, Potyazhenko MM, Vakulenko KE, Dubrovinska TV. Biomarker and echocardiographic characteristics of heart failure in patients having acute myocardial infarction combined with diabetes mellitus of type 2. Wiadomości lekarskie. 2022; Vol. LXXV, ISSUE 4 PART 1: 759-764. doi: 10.36740/WLek202204102.
2. Spivak YuA, Potyazhenko MM, Lyulka NO, Vakulenko KYe, Nos YaV. Treatment optimisation of heart failure in patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus. «Світ Медицини та Біології» 2022;3(81): 183-187. doi: 10.26724/2079-8334-2022-3-81-183-187.

Базова установа, яка проводить впровадження: в лікувальний процес поліклінічного відділення ТОВ «ЦПМ», м. Житомир.

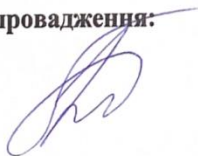
Форма впровадження: у лікувально-діагностичний процес.

Термін впровадження: 2023-2024 рр.

Зауваження та пропозиції: зауважень та пропозицій немає.



Відповідальний за впровадження:



С.А.Бондарчук

Порівняння груп дослідження за тривалістю хвороб

Середня тривалість на ІХС			
	Група I	Група II	Група контролю
Мінімум, років	3,000	7,000	1,000
Q1	6,000	8,250	2,000
Медіана	7,000	10,00	3,000
Q3	8,000	13,00	4,000
Максимум, років	10,00	16,00	7,000
p	$p_{1,2,3} < 0,0001, p_1 < 0,0001$		
Тривалість захворювання на гіпертонічну хворобу (ГХ)			
Мінімум, років	5,000	8,000	4,000
Q1	6,500	9,500	5,875
Медіана	8,000	11,75	6,750
Q3	9,000	14,00	8,000
Максимум, років	11,00	17,00	9,500
p	$p_{5,6,7} < 0,0001$		
Тривалість захворювання на ЦД 2			
Мінімум, років	-	0,000	-
Q1	-	0,000	-
Медіана	-	3,750	-
Q3	-	6,000	-
Максимум, років	-	9,00	-
p	$P_8 < 0,0001$		

Примітка: $p_{1,2,3}$; $p_{5,6,7}$ – достовірність відмінностей усередині груп: I, II, групи контролю за результатами непараметричного тесту Вілкоксона (Wilcoxon);

P_4 – достовірність відмінності медіани групи контролю у сукупності трьох груп дослідження за результатами тесту Краскела-Уоліса (одностороннього ANOVA).

P_8 – достовірність відмінностей усередині групи контролю за результатами непараметричного тесту Вілкоксона (Wilcoxon).

Показники ЗАК хворих всіх груп дослідження на 1 огляді (M±m)

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
HGB, g/L	135±13	146±17	142±14
RBC, 10×12/L	4,2±0,38	4,0±0,25	4,4±0,41
WBC, 10×9/L	9,2±0,9 (p ₂ <0,001)	9,3±1,1 (p ₃ <0,001)	5,6±0,5
PLT, 10×9/L	210±24	220±28	216±25

Примітка: p₁ – оцінка достовірності між II та I групами; p₂ – оцінка достовірності між I та контрольною групами; p₃ – оцінка достовірності між II та контрольною групами.

Таблиця 3

Показники біохімічного аналізу крові ЗАК хворих всіх груп дослідження ($M \pm m$)

Показник	Група		
	I (n=30)	II (n=60)	Контрольна група (n=30)
Сечовина, ммоль/л	5,2±0,53	5,4±0,56	4,9±0,48
Креатинін, мкмоль/л	86,3±9,2	89,4±9,6	87,5±9,4
Загальний білок, г/л	74,2±7,4	72,8±6,9	75,1±7,6
Загальний білірубін, мкмоль/л	16,1±2,1	17,4±2,3	15,6±1,8
АЛТ, Од/л	36,2±3,7	38,4±4,1	35,9±3,6
АСТ, Од/л	25,1±2,3	25,8±2,8	24,2±2,2
ЗХ, ммоль/л	5,9±0,3 ($p_2 < 0,001$)	7,2±0,4 ($p_1 < 0,01$; $p_3 < 0,001$)	4,6±0,2
ЛПНЦ, ммоль/л	4,6±0,5 ($p_2 < 0,05$)	5,8±0,7 ($p_3 < 0,01$)	3,2±0,4
ЛПВЩ, ммоль/л	1,3±0,19 ($p_2 < 0,05$)	1,1±0,12 ($p_3 < 0,001$)	1,9±0,21
Тригліцериди, ммоль/л	1,6±0,1 ($p_2 < 0,05$)	2,1±0,2 ($p_1 < 0,05$; $p_3 < 0,01$)	1,1±0,2
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,6±0,5	7,9±0,7 ($p_1 < 0,00$; $p_3 < 0,001$)	4,3±0,4

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між II та I групами; p_2 – оцінка достовірності між I та контрольною групами; p_3 – оцінка достовірності між II та контрольною групами

Таблиця 1.1

Концентрація електролітів у крові пацієнтів з на СН в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктного періоду, які отримували стандартну терапію ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи		р-значення
		ІА(n=15)	ІБ (n=15)	
K+	1	5,0±0,53	4,7±0,46	p>0,05
	2	4,8±0,47	5,0±0,49	p>0,05
	3	4,9±0,49	4,6±0,46	p>0,05
р-значення		p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	
Na+	1	138,1±1,5	144,8±1,6	p>0,05
	2	137,7±1,5	144,6±1,5	p>0,05
	3	139,1±1,4	145,2±1,6	p>0,05
р-значення		p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	
Ca ⁺⁺	1	1,18±0,16	1,20±0,16	p>0,05
	2	1,24±0,20	1,21±0,17	p>0,05
	3	1,21±0,18	1,23±0,19	p>0,05
р-значення		p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	
Cl-	1	102,0±5,7	103,1±6,2	p>0,05
	2	104,8±6,2	102,5±5,8	p>0,05
	3	103,5±6,0	104,4±6,1	p>0,05
р-значення		p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	

Примітка: р – оцінка достовірності між ІІА та ІА групою; р₁ – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; р₂ – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; р₃ – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

Таблиця 1.2

Концентрація електролітів у крові пацієнтів на СН з ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктному періоді, які отримували різні схеми лікування ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи				р-значення
		IIA (n=15)	IIB (n=15)	IIВ (n=15)	IIГ (n=15)	
K+	1	4,7±0,46	4,6±0,45	5,0±0,49	4,9±0,48	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	5,0±0,49	4,7±0,48	4,8±0,47	4,8±0,50	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	3	4,6±0,46	4,8±0,49	4,9±0,48	4,9±0,50	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	
Na+	1	144,8±1,6	144,6±2,3	145,0±1,4	145,2±1,4	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	144,6±1,5	144,3±2,2	144,1±1,6	139,0±1,3	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	145,2±1,6	140,8±2,1	140,6±1,6	135,4±1,2	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	
Ca++	1	1,20±0,16	1,21±0,18	1,23±0,20	1,24±0,22	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	1,21±0,17	1,24±0,21	1,22±0,19	1,25±0,24	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;

	3	1,23±0,19	1,20±0,15	1,25±0,23	1,23±0,20	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	
СІ-	1	103,1±6,2	102,2±5,9	105,5±6,3	106,4±6,4	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	102,5±5,8	103,9±5,9	104,7±6,2	103,3±6,0	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	3	104,4±6,1	105,6±6,3	102,8±6,0	105,1±6,2	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між ІА та ІБ групою; p_2 – оцінка достовірності між ІА та ІВ групою; p_3 – оцінка достовірності між ІА та ІГ групою; p_4 – оцінка достовірності між ІБ та ІВ групою; p_5 – оцінка достовірності між ІБ та ІГ групою; p_6 – оцінка достовірності між ІВ та ІГ групою; p_7 – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p_8 – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p_9 – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

Показники ВСР за денний період доби пацієнтів з СН та ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктному періоді, які отримували різні схеми лікування ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи				р-значення
		ПА (n=15)	ПБ (n=15)	ПВ (n=15)	ПГ (n=15)	
ТР, мс ²	1	1953±148	2097±150	2050±145	2000±162	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	2	2103±154	2190±142	2150±150	2700± 183	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
	3	2182±138	2641±133	3007±139	3415±142	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
р-значення		p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05	p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ <0,05	p ₇ >0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	p ₇ <0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	
LF, мс ²	1	484±14	477±13	467±12	460±13	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	2	486±14	490±15	490±11	530±12	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
	3	487±14	534±16	537±15	601±16	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
р-значення		p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05	p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ <0,05	p ₇ >0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	p ₇ <0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	
HF, мс ²	1	145±13	143±12	147±12	149±12	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	2	147±13	158±14	182±14	223±14	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05;

						$p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	153±13	199±15	215±16	308±18	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
p-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між ПА та ПБ групою; p_2 – оцінка достовірності між ПА та ПВ групою; p_3 – оцінка достовірності між ПА та ПГ групою; p_4 – оцінка достовірності між ПБ та ПВ групою; p_5 – оцінка достовірності між ПБ та ПГ групою; p_6 – оцінка достовірності між ПВ та ПГ групою; p_7 – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом; p_8 – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом; p_9 – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом

Показники ВСР (день та ніч) пацієнтів з СН з та без ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктному періоді, які отримували стандартну терапію ($M \pm m$)

Показник	Огляд	Групи		р-значення	Групи		р-значення
		ІА (n=15)	ІІА (n=15)		ІА (n=15)	ІІА (n=15)	
		день			Ніч		
TP, мс ²	1	2522±212	1953±148	p<0,05	2505±210	1649±112	p<0,05
	2	2713±249	2103±154	p<0,05	2701±243	1813±124	p<0,05
	3	2810±252	2182±138	p<0,05	2795±248	1852±138	p<0,05
VLF, мс ²	1	1220±257	1093±171	p>0,05	1121±185	1001±122	p>0,05
	2	1284±276	1161±193	p>0,05	1143±215	1081±168	p>0,05
	3	1301±291	1293±287	p>0,05	1199±221	1134±194	p>0,05
LF, мс ²	1	545±15	484±14	p<0,05	526±16	418±9	p<0,05
	2	548±15	486±14	p<0,05	529±17	421±14	p<0,05
	3	551±16	487±14	p<0,05	532±17	427±13	p<0,05
HF, мс ²	1	210±16	145±13	p<0,05	200±18	105±11	p<0,05
	2	221±15	147±13	p<0,05	205±19	108±13	p<0,05
	3	232±16	153±13	p<0,05	208±19	109±15	p<0,05

Примітка: p – оцінка достовірності між ІІА та ІА групами;

p₁ – оцінка достовірності між 2 та 1 оглядами;

p₂ – оцінка достовірності між 3 та 2 оглядами;

p₃ – оцінка достовірності між 3 та 1 оглядами

Показники ВСР за нічний період доби пацієнтів з СН та ЦД 2 в гострому та впродовж 6 місяців в післяінфарктному періоді, які отримували різні схеми лікування ($M \pm m$)

Показник	Групи					р-значення
	Огляд	ПА (n=15)	ПБ (n=15)	ПВ (n=15)	ПГ (n=15)	
TP, мс ²	1	1649±112	1664±121	1770± 135	1535± 108	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	2	1813±124	1910±130	1981±140	2437±129	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
	3	1852±138	2261±135	2640± 131	3401± 132	p ₁ <0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05; p ₅ <0,05; p ₆ <0,05;
р-значення		p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05	p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ <0,05	p ₇ >0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	p ₇ <0,05 p ₈ <0,05 p ₉ <0,05	
VLF, мс ²	1	1001±122	999±125	1005±123	1003±126	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	2	1081±168	1093±177	1104±184	1118±191	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	3	1134±194	1149±217	1167±239	1221±268	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
р-значення		p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05	p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05	p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05	p ₇ >0,05 p ₈ >0,05 p ₉ >0,05	
LF, мс ²	1	418±9	419±10	425±10	426±10	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05; p ₅ >0,05; p ₆ >0,05;
	2	421±14	455±15	458±14	509±12	p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ >0,05;

						$p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	427±13	489±14	496±12	595±16	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	
HF, мс ²	1	105±11	106±14	104±10	103±10	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 > 0,05$; $p_6 > 0,05$;
	2	108±13	114±16	115±15	175±14	$p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
	3	109±15	160±16	169±16	250±17	$p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$; $p_4 > 0,05$; $p_5 < 0,05$; $p_6 < 0,05$;
р-значення		$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 > 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 > 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 > 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	$p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,05$ $p_9 < 0,05$	

Примітка: p_1 – оцінка достовірності між ІА та ІБ групою;
 p_2 – оцінка достовірності між ІА та ІВ групою;
 p_3 – оцінка достовірності між ІА та ІГ групою;
 p_4 – оцінка достовірності між ІБ та ІВ групою;
 p_5 – оцінка достовірності між ІБ та ІГ групою;
 p_6 – оцінка достовірності між ІВ та ІГ групою;
 p_7 – оцінка достовірності між 1 та 2 оглядом;
 p_8 – оцінка достовірності між 2 та 3 оглядом;
 p_9 – оцінка достовірності між 1 та 3 оглядом