

616.12-009.72-02-085 (043.3)

С 34

Міністерство охорони здоров'я України

Запорізький медичний інститут

На правах рукопису

616.12-009.72-02:616.127-005.87-085

СИБОЛАН Віталій Вікторович

ЗМІНИ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ, ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКСИДЕННЯ  
ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА РАНИЛО  
ПІСЛЯ ІНФАРКТУ СТЕНОКАРДІВ ВІД ЗПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

(14.00.03. - кардіологія)

В і т о р е ф е р а т  
дисертації на здобуття вченого ступеня  
кандидата медичних наук

Запоріжжя - 1994 р.

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі терапії – 2  
Запорізького інституту удосконалення лікарів

Наукові керівники:

1. Доктор медичних наук,  
професор ПОЛИВОДА СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ
2. Кандидат медичних наук,  
доцент ВІЗІР ВАДИМ АНАТОЛІЙОВИЧ

Офіційні опоненти:

1. Член кореспондент АМН України, доктор медичних наук,  
професор ДЗЯК ГЕОРГІЙ ВІКТОРОВИЧ
2. Доктор медичних наук БЕЛІНСЬКИЙ ВІКТОР ПЕТРОВИЧ

Провідна установа – Український науково-дослідний інститут  
кардіології імені акад. М.Д. Стражеска МОЗ України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться 26 травня 1994р. 18<sup>02</sup>  
на засіданні спеціалізованої ради Д 08.01.01. при Запорізькому  
330074, м. Запоріжжя, просп. Мажковського, 26)

знайомитися у бібліотеці Запорізького  
просп. Мажковського, 26)

МІНІСТЕРСТВО ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

18/45

І. Членство-липень пов'язаний з організацією  
в умовах - з організацією

всесвітньою організацією професійних лікарів і медичних спеціалістів  
19-02-1991р. 1.1991р. 19-02-1991р.

Організація професійних лікарів і медичних спеціалістів  
статусом, Л.М. Глином.  
У м. Мажковського / В.С. Глином /  
Організація професійних лікарів і медичних спеціалістів  
Липовенко В.С. і др.

27.03.96

ОБСЛ

## АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Незважаючи на досягнутий у останні десятиріччя прогрес у ранній діагностиці та лікуванні гострого інфаркту міокарда, це захворювання продовжує зберігати сумну першість у структурі смертності населення в економічно розвинених країнах / Грицюк О.Я., 1979; Чала П.Т., 1981; Уазур М.О., 1986; Сиркін А.С., 1991; Чагев Є.І., 1992; S. Mc.-D. Hunter et al., 1991; Trappe H.J. et al., 1992/.

В останні роки у проблемі інфаркту міокарда увагу клініцистів привертають питання патогенезу, клініки, діагностики та лікування стенокардії раннього післяінфарктного періоду / Попов В.Г., 1971; Іхзацабая І.К., 1981; Гасілін В.С., Сидоренко Б.О., 1987; Roberts R., 1987; Becker R.C., 1991/.

Встановлено несприятливе прогностичне значення післяінфарктної стенокардії у відношенні розвитку важких ускладнень - серцевої недостатності та повторного інфаркту міокарда / Попов В.Г., 1991; Абакчов В.С., 1983/, при цьому летальність коливається від 17% до 50% / Schuster E.H. et al., 1981; Theroux P. et al., 1986/.

Дилатація та дисфункція лівого шлуночка після інфаркту міокарда є основними предикторами летальності / Фрейфер М.А. і співавт., 1985/.

Основною причиною незадовільних результатів лікування нестабільної та ранньої післяінфарктної стенокардії / РПІС/ є прогресування атеросклеротичного ураження коронарного русла / Сидоренко Б.О. та співавт., 1987; Wissler R.W., 1990; Chisolm J.M., 1991/. Суттєва роль серед відомих причин розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця відводиться підвищенню активності процесів перекисного окислення ліпідів / ПОЛ/. Інтенсифікація вільнорадикального окислення ліпідів спричиняє гіперкоагуляцію, зміни структури та еластичості мембран, порушення функції мембранозалежних ферментів, розрив мембран і загибель клітини / Владимиров В.О., 1987/. Цей патологічний процес спостерігається при емоційно-больовому стресі, гіпоксії та реперфузії / Мертсон Ф.З., 1984; Menasche Ph., 1987/.

Таким чином, інфаркт міокарда супроводжується виразними порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки, значними змінами ліпідного обміну, процесів перекисного окислення ліпідів, що у поєднанні з пригніченням активності системи антиоксидантного захисту набуває суттєву роль в патогенезі ускладнень у ранньому післяінфарктному періоді та може безпосередньо впливати на клінічний перебіг

захворювання.

Незважаючи на те, що роль процесів пероксидації ліпідів у патогенезі інфаркту міокарда та його ускладнень вже давно привертас увагу дослідників, робіт, що були б присвячені вивченню взаємозв'язків між параметрами систолічної, діастолічної функції серця, периферичної гемодинаміки, активності ПОЛ та антиоксидантної системи /АОС/ у хворих на РПІС, нам знайти не вдалося.

Особливо актуальним є впровадження в широку лікарську практику нових препаратів з високою метаболічною активністю, що диктує необхідність обґрунтованого вибору препарату або комбінації препаратів для диференційованого застосування у хворих на РПІС.

Велика кількість незірівених питань у проблемі РПІС спонукала нас провести комплексне дослідження функціонального стану міокарда, артеріального та венозного басейнів периферичного кровообігу, процесів ПОЛ і АОС, визначити взаємозв'язок між параметрами, що вивчались, та з'ясувати їх роль у патогенезі РПІС, а також оцінити вплив нітросорбїду, фенігїдїну та тіотріазолїну на показники кардіогемодинаміки, прцеси пероксидації та антиоксидантного захисту, що і визначило вибір теми дослідження.

#### МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета роботи - вивчити стан систолічної та діастолічної функції серця, периферичної гемодинаміки, активності перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи, вплив нового препарату "Тіотріазолін" на параметри що вивчались у хворих на РПІС.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

1. Вивчити показники функціонального стану міокарда та периферичного кровообігу, оцінити їх патогенетичне значення і діагностичні можливості у хворих на РПІС.
2. Вивчити динаміку вмісту початкових /дієнові кон'югати/, проміжних /дієнокетони/, кінцевих /малоновий діальдегід/ продуктів ПОЛ, активність ферментної ланки АОС /каталаза, пероксидаза, церулоплазмін/, вміст антиоксидантів /вітамін А, Е, С/, сульфгїдрильних груп в плазмі та мембранах еритроцитів.
3. Прослідкувати характер взаємозв'язків між систолічною, діастолічною, pompовою функціями серця та змінами активності ПОЛ і АОС.
4. Вивчити вплив нітросорбїду і фенігїдїну в комбінації з тіо-

тріазолоном на внутрішньосерцеву гемодинаміку, ПОЛ і АОС у хворих на РПІС.

5. Обґрунтувати і впровадити в практику охорони здоров'я метод лікування РПІС тіотріазолоном в комбізації з нітросорбідом і фенігідіном.

#### НАУКОВА НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вперше проведено комплексне вивчення функціонального стану серця, активності ПОЛ і АОС у хворих на РПІС.

Знайдено первинне переважаче порушення систолічної функції серця, обумовлене зниженням скоротливості міокарда.

Встановлено підвищення рівня малонового діальдегіду в мембранах еритроцитів, що корелює з величиною кінцевого діастолічного об'єму /КДО/.

Відзначено зниження активності каталази, змісту сульфгідрильних груп, вітамінів А, Е, С в плазмі, ліз-змістом УДА в мембранах еритроцитів і вітаміну С в плазмі викрито від'ємний кореляційний зв'язок.

Доведено доцільність вклучення до комплексної терапії хворих на РПІС препарату "Тіотріазолін", що сприяє підвищенню систолічної та діастолічної функції серця, активації ферментної ланки АОС, збільшенню змісту в плазмі вітамінів А, Е, С і вітамінів Е, А в мембранах еритроцитів.

Результати дослідження науково обґрунтовують особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на РПІС, дають уявлення про зміни процесів пероксидації ліпідів і антиоксидантного захисту, що впливають на характер перебігу захворювання, обґрунтовують доцільність комплексної терапії з вклученням тіотріазоліну як засобу метаболічного захисту міокарда.

#### ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ РОБОТИ

На основі одержаних даних розроблено і впроваджено в клінічну практику методи лікування стенокардії, що виникає у хворих на інфаркт міокарда в ранньому реабілітаційному періоді нітросорбідом з тіотріазолоном або нітросорбідом, фенігідіном і тіотріазолоном.

Визначення функціонального стану міокарда за допомогою ехокардіографії дозволяє оцінити систолічну і діастолічну функції серця та використовувати одержані дані для корекції медикаментозної те-

ранні і збрунтування рекомендацій щодо фізичної активності хворих на інфаркт міокарда, що ускладнився ранньою післяінфарктною стенокардією. Визначення активності ПОЛ і АОС дозволяє здійснити у хворих на РІІС диференційований підхід до призначення лікарських препаратів, що мають антиоксидантну активність, в залежності від характеру і ступеня виразності знайдених порушень.

#### ВІРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ

Результати дослідження використовуються у педагогічному процесі на кафедрах терапії Запорізького інституту удосконалення лікарів і кафедри внутрішніх хвороб і Запорізького медичного інституту, впроваджені в практику кардіологічного відділення 10 міської клінічної лікарні, кардіологічного відділення 6 міської клінічної лікарні, інфарктного та кардіологічного відділень обласного Центру екстремальної медицини та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя.

З позитивними результатами здійснено впровадження рекомендацій, викладених в інформаційному листі №17-94, в кардіологічних відділеннях лікувальних закладів м. Запоріжжя.

#### АПРОВАЦІЯ РОБОТИ, ПУБЛІКАЦІЇ

Дисертація апробована на спеціальному засіданні кафедр терапії 1 і 2 Запорізького інституту удосконалення лікарів.

Основні тези роботи доповідались на IV з'їзді кардіологів України (Дніпропетровськ, 1993), науково-практичних конференціях у Запорізькому інституті удосконалення лікарів (1992, 1993), Ужгородському інститутській конференції молодих вчених та спеціалістів-медиків по найважливішим питаннях наукової та практичної медицини (Запоріжжя, 1993), засіданні Запорізького товариства терапевтів (1994).

По темі дисертації видано 5 робіт, інформаційний лист "Комплексне лікування РІІС з використанням тіотріазоліну".

#### ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ВІНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ

У хворих на інфаркт міокарда, ускладнений ранньою післяінфарктною стенокардією, спостерігається порушення переважно систолічної функції серця, що зумовлено зниженням скоротливості серцевого м'язу.

При наявності у хворих на інфаркт міокарда ранньої післяінфарктної стенокардії спостерігаються значні зміни периферичної гемо-

динаміки, що характеризуються зниженням об'ємної швидкості кровотоку /ОШК/ і максимальної швидкості спороження вен /МШСВ/.

Для хворих РПІС є характерним підвищення активності ПОЛ, зниження вмісту природних антиоксидантів і депресія ферментної ланки АСС.

Комплексна терапія хворих на гострий інфаркт міокарда з РПІС при включенні тіотріазоліну позитивно впливає на скорочувальну здібність міокарда та помпову функцію серця, процеси ПОЛ, що обумовлено коригувачою дією препарату на антиоксидантну систему крові.

### ОБ'ЄМ І СТРУКТУРА ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертація викладена на 151 сторінці машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених і методів досліджень, результатів досліджень (ІІІ, ІУ, V розділи), заключення, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, який вміщує 189 вітчизняних і 113 іноземних літературних джерел.

Дисертація ілюстрована 13 таблицями та 15 рисунками.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для нашого нагляду знаходилось 107 хворих на інфаркт міокарда, які лікувались в кардіологічному відділенні 10-ї міської клінічної лікарні м. Запоріжжя та 26 практично здорових осіб. Обстеження проводили від 14-26 доби перебігу інфаркту міокарда на другому етапі реабілітації.

Відбір хворих проводили до критеріїв інфаркту міокарда і ґрунтувався на клінічних даних, динамічному електрокардіографічному обстеженні, визначенні активності тразсаміназ, АДГ, концентрації міоглобіну, а також із урахуванням вмісту лейкоцитів та НОЕ периферичної крові.

Поряд з цим проводили комплексне зивчення внутрішньосерцевої гемодинаміки методом ехокардіографії за вітчизняному приладі ПКА 4-01, відповідно до методики Ю.О.Белезкова (1987); периферичну гемодинаміку зивчали методом венозно-окклюзійної плетизмографії на апараті ЕУПА 2-01.

Активність процесів ПОЛ оцінювали по рівню дієнових кон'югатів /ДК/, дієнакетонів /ДКТ/, МДА в плазмі крові та мембранах еритроцитів (Стальная І.Д., 1977). Стан антиоксидантної системи крові

оцінювали за активністю каталази (Корольк М.А., 1988), церулоплазміна, пероксидази (Попов Т., Неймовська Л., 1971).

Визначали загальні сульфгідрильні групи в плазмі та цільній крові (Фаломєєв В.Ф., 1985), вміст вітамінів А, Е, С в плазмі (Черняускене Р.Ч., 1982), вміст вітамінів А, Е в мембранах еритроцитів (Блаківіч Н.В., 1987).

Серед 107 обстежених було чоловіків 104, жінок 3, віком від 31 до 70 років. Первинний інфаркт міокарда діагностовано у 95 хворих, у 12 він був повторним. За даних ЕКГ у 107 хворих встановлено діагноз інфаркту міокарда із зубцем Q або комплексом QS. У 64 пацієнтів інфаркт міокарда локалізувався в області передньої стінки, у 37 - нижньої стінки, у 6 - була уражена бічна стінка лівого шлуночка. У 105 хворих був визначений ангінозний, у 1 - гастралгічний, у 1 - периферичний варіанти початку гострого інфаркту міокарда.

Клінічну картину ранньої післяінфарктної стенокардії відзначено у 81 хворого. Інтенсивність больового синдрому оцінювалась за п'ятибальною шкалою:

- 1 бал - біль усувається 1-2 таблетками нітрогліцерину;
- 2 бали - біль усувається 3 і більше таблетками нітрогліцерину;
- 3 бали - біль усувається сублінгвальним прийманням нітрогліцерину і парентеральним введенням ненаркотичних анагетиків;
- 4 бали - біль усувається парентеральним введенням нітрогліцерину і ненаркотичних анагетиків;
- 5 балів - больовий синдром може бути усунений лише парентеральним введенням наркотичних анагетиків.

У 28 /37,3%/ хворих больовий синдром оцінювали у 2 бали. В 44% випадків інтенсивність больового синдрому перевищувала 3 бали, серед них у 33% випадків вона оцінювалась у 3 бали, у 8% випадків - в 4 бали і в 2,7% випадків - в 5 балів. Тривалість больового синдрому визначалась у хвилинах і складала  $12,6 \pm 0,4$  хв. Кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину за протязі доби в групі хворих із РПІС дорівнювала  $13,6 \pm 1,2$ .

Больовий напад провокувався фізичним навантаженням у 84% хворих, психоемоційним навантаженням у 8%; у 8% хворих - виникав за умов фізичного і психічного спокою. Больові напади, що провокувались фізичним навантаженням, виникали у хворих як в гострому періоді інфаркту міокарда, так і при фізичній активності хворого у більш



пізні строки (2-й етап реабілітації).

Хворі на інфаркт міокарда з післяінфарктною стенокардією були розділені на три групи в залежності від призначеної медикаментозної терапії.

Хворим першої групи /21 особа, всі чоловіки/ проводили лікування нітросорбідом у добовій дозі 60 мг.

Друга група хворих /26 осіб, всі чоловіки/ одержували нітросорбід по 60 мг на добу і тіотріазолін 5-днів по 2 мл 1% розчину 3 рази на добу внутрішньом'язово з подальшим використанням таблетованої форми тіотріазоліну у добовій дозі 0,3 г.

Хворим третьої групи /34 особи, чоловіків - 31, жінок - 3/ проводилась комплексна терапія: нітросорбід - 60 мг на добу, тіотріазолін по вищевикладеній схемі та фенігідін 30 мг на добу.

Всі хворі на РПІС одержували лікування з 14-26 доби від початку інфаркту міокарда на протязі 20-25 днів.

Групи обстежених суттєво не розрізнялись за віком і статтю.

Тіотріазолін синтезований у 1982 році на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького медичного інституту під керівництвом академіка АН України, доктора фармацевтичних наук, професора І.Є.Мазура.

Фармакологічним комітетом МОЗ України препарат рекомендовано для серійного виробництва та застосування в медичній практиці /Протокол №1 від 27 січня 1994 року/.

Тіотріазолін - морфоліній 3 метил - 1,2,4 - триазолін-5-тіо-ацетат - порошок білого кольору, легко розчинний у воді, важко розчинний у спирті, практично не розчинний в ацетоні, хлороформі і гексані. Тіотріазолін належить до кардіопротекторних препаратів і має виразну протиішемічну, антиоксидантну і мембрано стабілізуючу дії. Його фармакологічний ефект обумовлений здатністю посилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окислювальних процесів у циклі Кребса із збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ, стабілізуючи тим самим метаболізм кардіоміоцитів. Препарат активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих ділянках міокарда, стабілізує цитоплазматичну мембрану кардіоміоцитів і знижує чутливість м'язу серця до адренергічним кардіостимулюючим впливам катехоламінів і перешкоджає прогресивному пригніченню скоротливої функції серця, розвитку порушень ритму, нормалізує процеси реполяризації міокарда; обмежує осередок некрозу, зменшує зону ішемії

міокарда та знижує ступінь ризику рецидиву інфаркту, поліпшує реологічні властивості крові.

Показаний при ішемічній хворобі серця: гострий інфаркт міокарда (великовогнищевий чи дрібновогнищевий), стенокардія напруження та спокон, післяінфарктний кардіосклероз із хронічною недостатністю кровообігу.

Цифровий матеріал піддано варіаційно-статистичній обробці з кореляційним і дисперсійним аналізом даних за допомогою "Statgrafics" на IBM - сумісному комп'ютері.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення кардіогеодинамічних параметрів у хворих на інфаркт міокарда без стенокардії та із РПІС викрило низку суттєвих відмінностей /табл.1/.

У хворих на РПІС спостерігалось вірогідне зниження систолічної функції міокарда лівого шлуночка, про що свідчило переважне збільшення кінцевого систолічного об'єму /КСО/, зниження швидкості циркуляторного скорочення міокарда /УСФ/ та порушення помпової функції серця. В той же час різниця між показниками, що характеризують діастолічну функцію серця, не була суттєвою. Результати аналізу позазників систолічної, помпової функцій, кардіогеодинаміки свідчать, що у хворих РПІС порушення скоротливої здатності міокарда більш виразні, чим у хворих на інфаркт міокарда без стенокардії в ранньому реабілітаційному періоді.

Порушення систолічної функції серця у хворих на РПІС супроводжувалось змінами як в артеріальній, так і в венозній ланках периферичного судинного русла: знайдено суттєве зниження об'ємної швидкості кровотоку /ОШК/, та максимальної швидкості спорожнення вен /МШСВ/ на верхніх та нижніх кінцівках. Між величинами фракції викиду /ФВ/, швидкості циркуляторного скорочення міокарда /УСФ/ та показником ОШК знайдено прямий кореляційний зв'язок.

Аналіз результатів вивчення процесів ПОЛ і АОС крові показав, що у хворих на інфаркт міокарда в підгострому періоді перебігу захворювання є виражені порушення процесів пероксидації ліпідів і функціональної активності АОС захисту. При цьому у хворих на інфаркт міокарда без стенокардії у ранньому реабілітаційному періоді зазначено суттєве збільшення початкових та проміжних продуктів ПОЛ, про що свідчило вірогідне підвищення рівня дієнових кон'юга-

Таблиця 1

Показники гемодинаміки, ПОД та АОР у хворих на інфаркт міокарда без стенокардії та ранньою післяінфарктною стенокардією /ж/

показники	контрольна група /1/	групи хворих на інфаркт міокарда			Р	Р	Р
		без стенокардії /2/	Р	Н			
КСО, мл	40,89±2,04	67,35±6,96		116,75±4,91	<0,001	<0,001	<0,001
КДО, мл	120,99±3,26	149,50±7,45		188,22±5,92	<0,01	<0,001	<0,001
УП, мл/м <sup>2</sup>	45,66±1,03	45,42±0,91		39,04±0,82	>0,05	<0,001	<0,001
СІ, л.хв/м <sup>2</sup>	3,10±0,09	2,71±0,08		2,39±0,03	<0,01	<0,001	<0,001
УсГ, 1/с	1,09±0,01	0,77±0,04		0,52±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
ФВ, %	66,09±0,89	56,61±2,01		40,59±1,01	<0,001	<0,001	<0,001
ММЛШ, г	87,02±2,99	95,62±4,50		116,23±3,77	>0,05	<0,01	<0,001
ФСЛП	0,49±0,01	0,62±0,02		0,62±0,01	<0,001	>0,05	<0,001
ТЗЛК, мм.рт.ст	5,80±0,21	9,05±0,48		8,99±0,21	<0,001	>0,05	<0,001
ВМН, кПа	240,10±15,77	247,69±13,32		296,01±7,41	>0,05	<0,002	<0,001
ЗПСО, дисм/с-5	1349±48	1564±83		1812±53	<0,05	<0,02	<0,001
МШВ вк, %	11,48±0,64	9,95±0,57		9,75±0,33	>0,05	>0,05	<0,02
ОШК вк	1,97±0,11	1,89±0,08		1,47±0,08	>0,05	<0,01	<0,01
МШВ шк, %	12,11±0,54	11,22±0,61		10,76±0,24	>0,05	>0,05	<0,02
ОШК шк	1,74±0,08	1,43±0,08		1,39±0,08	<0,01	>0,05	<0,05
МДЛ ме, мкН/л	39,10±2,36	33,46±2,37		43,71±1,14	>0,05	<0,001	>0,05
ДКТ, 273/мг	0,55±0,05	1,62±0,08		1,41±0,04	<0,001	<0,02	<0,001
ДК, 232/мг	0,77±0,05	0,97±0,10		1,08±0,04	>0,05	>0,05	<0,001
Е пл, мкН/л	10,79±0,73	20,50±0,81		17,65±0,67	>0,05	<0,05	<0,001
С пл, мкН/л	57,91±3,29	44,11±2,59		41,73±1,61	<0,002	>0,05	>0,05
Е ме, мкН/л	4,06±0,53	2,79±0,31		2,86±0,08	<0,05	>0,05	<0,001
каталаза пл	26,66±1,19	26,14±2,11		19,76±0,85	>0,05	<0,001	<0,001
СГГ ц.к., шН/л	14,20±0,61	11,64±0,37		11,14±0,29	<0,01	>0,05	<0,001

тів, дієноктонів у плазмі. У хворих на РПІС збільшення вмісту дієнових кон'югатів та дієноктонів супроводжувалось суттєвим збільшенням рівня МДА в мембранах еритроцитів, що свідчить про більш значні порушення в системі пероксидації ліпідів.

Аналіз кореляційних зв'язків вказує на існування залежності активності ПОЛ від стану діастолічної та систолічної функції серця, про що свідчить прямий кореляційний зв'язок між рівнем МДА в мембранах еритроцитів і величиною КДС.

Активнація процесів ПОЛ зв'язана із зниженням скоротливої та пропульсивної здатності серця та виникає при цьому циркуляторної гіпоксії. Наявність РПІС посилює процес пероксидації ліпідів внаслідок впливу більш частих епізодів ішемії міокарда.

Одночасно з підвищенням рівня ліпоперекисей в плазмі та еритроцитах у хворих на інфаркт міокарда без стенокардії в ранньому реабілітаційному періоді та з наявністю РПІС викрито зниження вмісту сульфгідрильних груп в плазмі та цільній крові. Поруч з цим активність каталази суттєво знизилась тільки у хворих на РПІС. Пригнічення активності ферментної ланки АОС захисту слід розцінювати як одну з причин активації ПОЛ у хворих на РПІС.

Активність неферментної ланки АОС захисту у хворих на РПІС була пригніченою. Про це свідчило зниження вмісту вітамінів А і С в плазмі, вітамінів Е і А в мембранах еритроцитів.

Між концентрацією МДА в мембранах еритроцитів і вмістом вітаміну С в плазмі знайдено від'ємний кореляційний зв'язок, що свідчить про залежність ступеня активності ПОЛ у хворих на РПІС від активності неферментної ланки АОС захисту.

На основі цих даних можна вважати, що у хворих на інфаркт міокарда без стенокардії в ранньому реабілітаційному періоді, певно, має місце компенсація механізмів, що підтримують рівновагу між процесами ПОЛ та АОС захисту.

Так само, порушення цієї рівноваги ясно можна прослідкувати у хворих на РПІС, що характеризується виразною активацією ПОЛ на фоні падіння активності ферментної та зниження рівня компонентів неферментної системи антиоксидантного захисту.

Відзначимо, що комплексне дослідження показників ПОЛ та АОС у хворих на інфаркт міокарда в ранньому реабілітаційному періоді дозволяє зробити висновок про важливу роль систем, що вивчались, в патогенезі РПІС. Слід думати, що перекисі ліпідів безпосеред-

ньо чи шляхом дії на структурно-функціональний стан мембран еритроцитів змінюють при певних умовах фізіологічний стан міокарда та приводять до зміни в перебігу ішемічної хвороби серця.

Невтішний прогноз у хворих на РПІС с підґрунтям для пошуку нових лікарських засобів, визчення впливу комбінацій лікарських препаратів, ко діють на різні ланки патогенезу захворювання.

Аналіз результатів досліджень у першій групі хворих на РПІС з'ясував суттєвий вплив монотерапії нітросорбідом на переднавантаження, зниження якої сприяло поліпшенню систолічної та покращенню помпової функції серця. Проте не виявлено нормалізації діастолічної функції серця, про що свідчить високий рівень тиску заклинювання легеневих капілярів /ТЗЛК/, збільшення розмірів лівого передсердя /РЛПС і РЛПд/ та показника передсердно-шлуночкового відношення. Монотерапія нітросорбідом справляла позитивний вплив на стан периферичної гемодинаміки, про що свідчило підвищення ОБК та МФСВ.

Зміни процесів ПОП під впливом монотерапії нітросорбідом характеризувались збільшенням вмісту МДА в плазмі при зниженні рівня дієноктонів. Зазначено суттєве пригнічення активності каталази, зниження рівня сульфгідрильних груп в цільній крові. Поруч з цим вміст вітаміну А в плазмі та еритроцитах, вітаміну Е в еритроцитах, вітаміну С в плазмі під впливом курсового лікування нітросорбідом не змінювався.

У хворих на РПІС, ко лікувались нітросорбідом з тіотріазоліном знайдено вірогідне зменшення КСО, КДО, збільшення ЧО, ХОК, СІ, ФВ, УСФ, ко свідчить про поліпшення систолічної та помпової функції серця. Визкриті зміни обумовлені покращенням скоротливості міокарда, ко підтверджується збільшенням амплітуди руху міокарда задньої стінки лівого шлуночка.

Під впливом лікування також суттєво змінювалась діастолічна функція лівого шлуночка, про ко свідчило зниження ТЗЛК, ФВ та РЛПд.

Зміни периферичної гемодинаміки характеризувались збільшенням ОБК, МФСВ, ко, певно, зумовлено покращенням систолічної та помпової функції серця.

У хворих 2-ї групи після лікування зазначено зниження рівня МДА в мембранах еритроцитів та дієнових кон'югатів 232/мг.

Виразні зміни перетерплювали показники антиоксидантного захис-

ту: суттєво підвищився вміст вітаміну А в плазмі та мембранах еритроцитів, вітаміну С в плазмі, вітаміну Е в мембранах еритроцитів, сульфгідрильних груп у цільній крові. Одночасно відзначено збільшення активності каталази, хоча зміни цього показника були статистично не вірогідними.

Отже комплексна терапія хворих на РПІС нітросорбідом та тіотріазолоіном сприяла корекції порушень обумовлених процесами ПОЛ, підвищуючи активність неферментної ланки АОС та суттєво не впливаючи на її ферментну ланку.

Одержані дані створюють підґрунтя для рекомендацій по застосуванню нітросорбіда з тіотріазолоіном при депресії неферментної ланки АОС та дефіциті сульфгідрильних груп.

В третій групі, де лікувались нітросорбідом, тіотріазолоіном, фенігідіном підвищувались систолічна та поєпова функція лівого шлуночка, про що свідчили вірогідне зменшення КСО, збільшення ЧО, УІ, ХОК, СІ, ФВ. Зазначені зміни обумовлені підвищенням скоротливості міокарда, про що говорить збільшення УСФ. Виявлене зменшення КДО, фракції спорожнення лівого передсердя, РЛПд, РЛПс свідчало про суттєве поліпшення діастолічної функції серця.

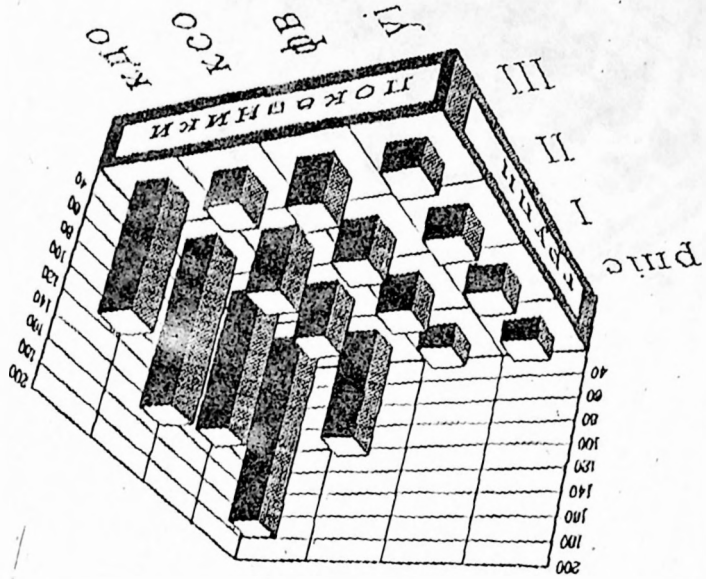
Покращення діастолічної та систолічної функції серця сприяло зниженню ТЗДК, нормалізації індексів ударної та хвилинної роботи серця, показника внутрішньоміокардіального напруження.

Зміни периферичної гемодинаміки під впливом комплексної терапії характеризувались виразним збільшенням ОШК на верхніх та нижніх кінцівках, зниженням венозного тонусу при зростанні МНСВ. Викриті зрушення обумовлені підвищенням поєпової функції серця та збільшенням серцевого викиду, сприятливим впливом на переднавантаження.

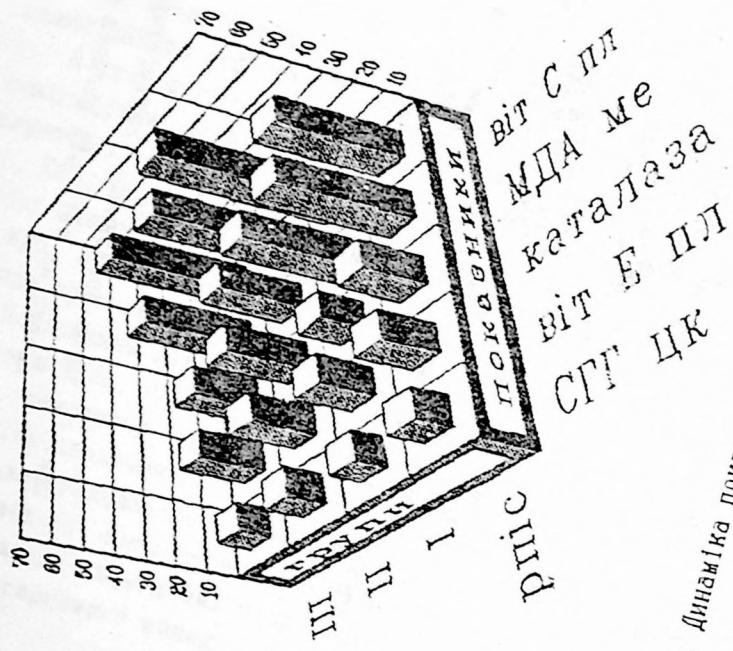
Під впливом лікування змінювалась активність ПОЛ. Відзначено вірогідне зниження рівня МДА в мембранах еритроцитів, дієнових кон'югатів 232/мг, дієнокетонів та зниження вмісту загальних ліпідів в плазмі.

Підвищення активності каталази мало місце на фоні статистично незначних коливань рівня церулоплазміна та активності пероксидази. Вірогідно збільшився після лікування рівень в плазмі вітамінів А, Е, С, а також вітаміну А та Е в мембранах еритроцитів. Вміст сульфгідрильних груп в плазмі та цільній крові суттєво не змінювався.

Отже комплексна терапія хворих на РПІС нітросорбідом, фенігі-



Мал. 1. Зміни показників кардіоелементів у хворих на РІС під впливом лікування.



Мал. 2. Динаміка показників активності ПОЛ і АОС у хворих на РІПС під впливом лікування.



діном, тіотріазоліном сприяє підвищенню активності ферментної ланки АОС і вмісту антиоксидантів у плазмі крові та мембранах еритроцитів і сприяє нормалізації процесів ПОЛ.

Динаміка показників систолічної, діастолічної функції серця, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної активності у хворих на РПІС під впливом лікування представлена графічно (дивись мал. 1,2).

Дисперсійний аналіз potwierдив перевагу за всіма ознаками способу лікування нітросорбідом, фенігідіном та тіотріазоліном перед монотерапією нітросорбідом.

Включення до комплексної терапії хворих на інфаркт міокарда з РПІС тіотріазоліну /на фоні базисної терапії нітросорбідом/ справило суттєвий вплив на скорочувальну здібність міокарда, знизив активність ПОЛ /МДА плазми, МДА мембран еритроцитів/, збільшив вміст вітамінів А і С в плазмі.

Введення до комплексної терапії хворих на РПІС нітросорбідом і тіотріазоліном антагоністу кальцію фенігідіна супроводжується суттєвим покращенням діастолічної функції серця, підвищенням вмісту сульфгідрильних груп в плазмі крові, позитивним зниженням активності ПОЛ /МДА плазми, МДА мембран еритроцитів/, поруч з віденалежними позитивними ефектами комбінації двох препаратів.

#### ВИСНОВКИ

1. У хворих на інфаркт міокарда з ранньої післяінфарктної стенокардії при порівнянні з пацієнтами без стенокардії простежується переважно порушення систолічної функції серця, що обумовлене зниженням скоротливості міокарда та фракції викиду.

2. При наявності у хворих на інфаркт міокарда ранньої післяінфарктної стенокардії відзначено виразніші зміни в артеріальному і венозному відділах периферичного судинного русла, що характеризується зниженням об'ємної швидкості кровотоку та максимальної швидкості спорожнення вен.

3. У хворих на інфаркт міокарда з ранньою післяінфарктною стенокардією зазначено більш високу активність процесів ПОЛ, що оцінювалась за вмістом кінцевих /МДА/ продуктів пероксидації ліпідів, чим у хворих на інфаркт міокарда без стенокардії.

4. При інфаркті міокарда з ранньою післяінфарктною стенокардією встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом малоново-

го диальдегіду в плазмі та величиною кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка та зворотня - між рівнем діснових кон'югатів, малонозого диальдегіду в мембранах еритроцитів і об'ємною швидкістю кровотоку.

5. При наявності стенокардії у хворих на інфаркт міокарда зазначено виразне пригнічення активності антиоксидантної системи захисту, що визначалась за рівнем каталази, вмісту загальних сульфгідрильних груп, вітамінів А,Е,С в плазмі та мембранах еритроцитів. Встановлено від'ємний кореляційний зв'язок між вмістом малонозого диальдегіду в мембранах еритроцитів, вітаміну С та загальних сульфгідрильних груп у плазмі хворих на РПІС.

6. Використання в комплексному лікуванні хворих на інфаркт міокарда з ранньою післяінфарктною стенокардією препарату "Тіотріазолін" нормалізує рівень малонозого диальдегіду в мембранах еритроцитів, сприяє збільшенню вмісту вітамінів А,Е,С в плазмі та мембранах еритроцитів.

7. Комплексна терапія хворих на РПІС нітросорбідом, фенігідіном і тіотріазоліном сприяє поліпшенню систолічної та діастолічної функції серця, підвищенню ешерочуваності міокарда, справляє коригувачий вплив на процеси ПОЛ і антиоксидантну активність крові.

#### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Як критерії диференційованого лікування та обґрунтування рекомендацій щодо фізичної реабілітації хворих на інфаркт міокарда з післяінфарктною стенокардією слід використовувати показники систолічної, діастолічної та помпової функції серця.

2. При призначенні хворим на інфаркт міокарда з післяінфарктною стенокардією препаратів, що мають антиоксидантну активність, необхідно враховувати характер і ступінь виразності порушень в системах ПОЛ та антиоксидантного захисту міокарда.

3. У хворих на інфаркт міокарда із РПІС при наявності дисбалансу між активністю процесів ПОЛ і АОС доцільно вклучення до комплексної терапії препарату "Тіотріазолін" по 2 мл 1% розчину 3 рази на добу внутрішньом'язово 5 днів з подальшим використанням перорально по 0,3 г на добу на протязі 15-20 днів.

4. У хворих на інфаркт міокарда із ранньою післяінфарктною стенокардією і значними порушеннями систолічної, діастолічної та помпової функції серця, активізують процесів ПОЛ та пригніченням анти-

оксидантної системи показано призначення нітросорбіда, фенігідіну та тіотріазоліну.

### СПИСОК РОБІТ, ПУБЛІКОВАНИХ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Метаболізм кальція у больних гіпертрофованим міокардом лівого шлудочка. // Тези 53-ї підсумкової наукової конференції ЗІУМ - 24-26 листопада 1992 р. - м. Запоріжжя - 1993, с. 6 (співавт. Поливода С.М., Чіхова С.М., Алі Халіль).
2. Изменение предсердной электрокардиограммы в зависимости от размеров левого предсердия у больных постинфарктным кардиосклерозом. // Там же - с. 11 (співаєт. Сиволап В.Д.).
3. Способ восстановления синусового ритма при пароксизмах фибрилляции предсердий. // Тези доповідей науково-практичної конференції раціоналізаторів та винахідників ЗІУМ - 24-25 грудня 1992 р. - м. Запоріжжя - 1993, с. 53.
4. Влияние нитросорбиду на показатели кардиогемодинамики, венозный тонус та об'ємну швидкість кровотоку у хворих з постінфарктної стенокардії. // Тези доповідей ІУ з'їзду кардіологів України - Дніпропетровськ, 15-17 вересня 1993 р. / Київ - 1993, с. 20. (співаєт. Поливода С.М.).
5. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность крови больных пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда, на втором этапе реабилитации. // Реабілітація хворих старшого віку з захворюваннями серцево-судинної, нервової систем та опорно-рухового апарату. (Тези доповідей) - Київ, 9-11 червня 1993 р. / Київ - 1993, с. 108. (співаєт. Поливода С.М., Алі Халіль).
6. ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ "Комплексне лікування ранньої післяінфарктної стенокардії з використанням тіотріазоліну" - МОЗ України, Республіканський центр наукової медичної інформації - Київ-1994.

