

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

БОНДАРЄВА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

Прим. №1

УДК 616.005.8+616.43:616-002.2+616-092.4+616-035.1

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО
КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ:
ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОГНОЗМОДИФІКУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ**

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

Бондарєва О. О. _____

**Науковий керівник: Федоров Сергій Валерійович, доктор медичних наук,
професор**

Івано-Франківськ – 2022

АНОТАЦІЯ

Бондарєва О.О. Клініко-патогенетичні особливості перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючої терапії.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань – 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 222 «Медицина». – Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2022.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2022.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати чільне місце в структурі захворюваності, смертності та інвалідизації дорослого населення світу. Статистичні дані Global Burden of Disease study свідчать про щорічну смертність унаслідок кардіоваскулярної патології в межах 17,8 млн осіб, головним чином, за рахунок ішемічної хвороби серця (ІХС) – 50% та інсульту – 35%.

Унаслідок глобалізації та зростання частки популяції з надмірною вагою та ожирінням відмічається збільшення поширення цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу): нині 537 млн дорослих у світі страждають на цю недугу. За даними національної бази даних Center for Disease Control and Prevention Diabetes Surveillance System, у 2022 році поширення ЦД 2 типу склало 11,3%.

ЦД асоційований із підвищеним ризиком розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС). 25-30% хворих, госпіталізованих із приводу гострого інфаркту міокарда (ІМ), мають супутній діабет. Перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу характеризується певними особливостями патогенезу, а також вищим ризиком загальної смертності; підвищений прозапальний та протромботичний статус при такому поєднанні обумовлює гірший прогноз. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні хворих на ГКС, зокрема широке впровадження стратегії ранньої реваскуляризації міокарда (коронарне стентування/шунтування) і суттєве

зменшення випадків смерті серед реваскуляризованих пацієнтів, загальна смертність продовжує залишатися високою – 12-15 %.

Мета дослідження – оптимізувати фармакологічну терапію з використанням інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу та триметазидину з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей формування гострого коронарного синдрому в хворих на цукровий діабет 2 типу.

Для досягнення мети використовувалися методи дослідження: загальноклінічне обстеження (скарги, анамнез, фізикальне обстеження), лабораторні, інструментальні та методи статистичного аналізу.

Робота виконувалась із урахуванням положень Гельсінської декларації щодо етичних принципів у дослідженнях за участю людей. Науково-дослідна робота проводилася як відкрите, контрольоване, порівняльне дослідження у паралельних групах. З усіма учасниками дослідження були підписані інформовані згоди. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету.

Було обстежено 124 хворих на ГКС, діагноз якого встановлювався відповідно до настанов Європейського Кардіологічного Товариства на підставі відповідних скарг, даних анамнезу, фізикального обстеження та результатів загально-клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження. Діагноз цукрового діабету виставляли на підставі настанов Американської діабетологічної асоціації (ADA) «Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021».

Обстежені пацієнти були розподілені наступним чином: перша група – 31 хворий на ГКС без ЦД 2 типу; друга група – 93 пацієнти із ГКС та супутнім ЦД 2 типу. Остання, у свою чергу, була розділена на три підгрупи залежно від призначеної фармакологічної стратегії: із використанням терапії, відповідної настановам (ТВН); ТВН та емпагліфлозину в дозі 10 мг раз на добу; поєднання ТВН із емпагліфлозином та триметазидином у дозі по 35 мг двічі в день.

Відмічено, що перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу характеризується високою ймовірністю дебюту без типового больового синдрому ($\varphi=+0,25$); більшою частотою виявлення багатосудинного пошкодження (у 3,86 раз), розвитком важчого класу гострої серцевої недостатності (ГСН) за Killip ($\varphi=+0,27$), вищим ризиком небажаних серцево-судинних подій за шкалою GRACE (на 18,8%); виразними порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, видільної функції нирок; частою ідентифікацією супутньої ХХН (у 3,47 раз); нижчою якістю життя (у 1,34 раз).

Установлено, що супутній ЦД 2 типу в хворих на ГКС характеризується більш виразними проявами хронічного низькоінтенсивного запального процесу, що проявляється, порівняно з хворими без діабету, вищою кількістю в крові лейкоцитів (у 1,25 раз) за рахунок нейтрофілів (у 1,32 раз); зростанням ряду лейкоцитарних індексів: ІСНЛ (у 1,37 раз), ІСН/ЛМ (у 1,39 раз); підвищенням вмістом високочутливого С-реактивного протеїну (у 1,23 раз) та матричної металопротеїнази-9 (у 1,32 раз).

Досліджена провідна роль системи макрофагів у розвитку низькоінтенсивного запалення в атерогенезі; показано, що моноцити/макрофаги в хворих на ГКС за умов наявності супутнього ЦД перебувають у стані хронічної активації, проявами якої є дисбаланс продукції цитокінів в умовах *in vitro* у бік збільшення секреції прозапальних молекул – інтерлейкіну-1 β (у 1,5 раз) та фактору некрозу пухлин - α (у 1,4 раз), на тлі зниження продукції протизапального інтерлейкіну-10.

Уперше показана залежність ризику багатосудинного пошкодження вінцевих артерій у хворих на ГКС та ЦД 2 типу від вмісту в крові холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХСЛПНГ) ($\varphi=+0,35$), загального числа лейкоцитів ($\varphi=+0,34$), рівня NTproBNP ($\varphi=+0,27$), показника триацилгліцерол-глюкозного індексу ($\varphi=+0,39$).

Відмічено, що супутній ЦД 2 типу обумовлює структурно-функціональні особливості ремоделювання міокарда при ГКС, які проявляються вищими значеннями кінцевого діастолічного розміру (у 1,1 раза) та кінцевого систолічного розміру (у 1,13 раза), нижчою фракцією викиду лівого шлуночка (у 1,14 раза) за даними трансторакальної ЕхоКГ; вищим вмістом у крові тропоніну I (у 1,16 раза), NTproBNP (у 1,14 раза).

Уперше встановлена залежність між рівнями галектину-3 у крові хворих на ГКС із ЦД 2 типу та числом лейкоцитів, рівнями hsCRP, NT-proBNP, креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну та ступенем виразності пошкодження вінцевого русла за шкалою Gensini.

Доведено, що додаткове призначення емпагліфлозину до фармакологічної терапії, відповідної настановам, хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу призводить до швидшої редукції проявів загальної слабкості; зниження рівнів у крові HbA1c, hs-CRP, ММП-9, NT-proBNP; поліпшення структурних параметрів серця за даними ЕхоКГ: зменшення діаметру лівого передсердя, кінцевого систолічного та кінцево діастолічного розмірів, індексу маси міокарда лівого шлуночка.

Показано, що поєднана фармакологічна терапія з використанням емпагліфлозину та триметазидину в хворих на ГКС та ЦД 2 типу обумовлює виразнішу редукцію больового синдрому, зменшення потреби в короткодійних нітратах; потенціює зниження рівнів у крові ХС ЛПНГ; поліпшує якість життя пацієнтів; зменшує прояви запального синдрому (зниження числа лейкоцитів, головним чином – за рахунок нейтрофілів, та окремих лейкоцитарних індексів - ІСНЛ, ІСН/ЛМ та явищ фіброзу (зменшення вмісту в крові галектину-3).

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, цукровий діабет, фіброзоутворення, ремоделювання міокарду, запалення, моноцити, триметазидин, емпагліфлозин.

ANNOTATION

Bondareva O.O. Clinical and pathogenetic features of the course of acute coronary syndrome on background of type 2 diabetes mellitus: optimization of prognosis-modifying therapy.

Dissertation for obtaining of the Philosophy Doctor degree in the field of knowledge 22 – Health Care, in specialty 222 – Medicine. Preparation was performed in Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2022.

Ivano-Frankivsk national medical university, Ivano-Frankivsk, 2022.

Cardiovascular diseases (CVDs) continue to take a prominent place in the structure of morbidity, mortality and disability of the adult population of the world. Global Burden of Disease Study statistics indicate annual mortality due to cardiovascular pathology within 17.8 million people, mainly due to coronary heart disease (CHD) - 50% and stroke - 35%.

Globalization and an increase in the share of overweight population and obesity have an increase in type 2 diabetes mellitus (DM): now 537 million adults in the world suffer from this condition. According to the National Center for Disease Control and Prevention Diabetes Surveillance System, in 2022, prevalence of DM was 11.3%.

DM is associated with an increased risk of ACS. 25-30% of patients hospitalized for acute myocardial infarction (MI) have concomitant diabetes. The course of ACS on the background of type 2 diabetes is characterized by certain features of pathogenesis, as well as the higher risk of overall mortality; increased proinflammatory and prothrombotic status in this combination causes a worse prognosis. Despite the significant achievements in the treatment of ACS the widespread use of early myocardial revascularization strategy (coronary stenting/shunting) and a significant decrease in mortality among "revascularized" patients, the total mortality is still high.

The purpose of the study is to optimize pharmacological therapy with the use of Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors and trimetazidine, due to clinical

and pathogenetic features of acute coronary syndrome formation in patients with type 2 diabetes.

The following research methods were used to achieve the goal: clinical, laboratory, instrumental and special research methods, as well as statistical analysis.

The research work was carried out taking into account of ethical principles for research with the participation of people (Helsinki Declaration) and was conducted as an open, controlled, comparative study in parallel groups. Informed consent was signed with all participants of the study. The design of the study was approved by the Ivano-Frankivsk National Medical University Ethics Commission.

124 patients with ACS were examined, whose diagnosis was established on the basis of complaints, anamnesis, objective physical examination data and results of general clinical, laboratory, biochemical and instrumental methods of examination in accordance with the guidelines of the European Cardiological Society. Diagnosis of diabetes was made on the basis of the American Diabetological Association "Classification and Diaganosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021".

The examined patients were randomized into following groups: the first group - 31 patients with ACS without type 2 diabetes; the second group is 93 patients with ACS and DM. The latter, in turn, was divided into three subgroups depending on the prescribed pharmacological strategy: using guideline directed medical therapy (GDMT); GDMT and Empagliflozin at a dose of 10 mg once a day; he combination of GDMT with empagliflozin and trimetazidine at a dose of 35 mg twice a day.

Established that the course of ACS on the background of type 2 DM is characterized by a high probability of debut without a typical pain syndrome ($\varphi = +0.25$); greater frequency of detection of multi-vascular damage (3.86 times), the development of a severe class of AHF by Killip ($\varphi = +0.27$), higher risk of undesirable cardiovascular events on the Grace scale (18.8%); severe disorders of glucose and lipid metabolism, excretory function of the kidneys; frequent identification of concomitant CKD (3.47 times); lower quality of life (1.34 times).

It was established that concomitant type 2 diabetes in patients with ACS is characterized by more pronounced manifestations of a chronic low-intensity inflammatory process, which is manifested, compared to patients without diabetes, by a higher of leukocytes count in the blood (by 1.25 times) due to neutrophils (by 1.32 times); the growth of a number of leukocyte indices: NLR (by 1.37 times), N/LMR (by 1.39 times); increased levels of highly sensitive C-reactive protein (by 1.23 times) and matrix metalloproteinase-9 (by 1.32 times).

The leading role of the macrophage system in the development of low -grade inflammation in atherogenesis was investigated. Monocytes/macrophages in patients with ACS and DM are in a state of chronic activation, the manifestations of which are the imbalance of cytokine production in vitro towards increasing the secretion of proinflammatory molecules: interleukin-1 β , Tumor necrosis factor - α (1.4 times), and decreased production of anti -inflammatory interleukin -10.

The relationship between the risk of multivascular damage of the coronary arteries in patients with ACS and type 2 diabetes and blood content of LDL-C ($\varphi = +0,35$), the total count of leukocytes ($\varphi = +0.34$), NT-proBNP ($\varphi = +0.27$), and triacylglycerol-glucose index ($\varphi = +0.39$) was established.

It is noted that the concomitant DM determines the structural and functional features of myocardial remodeling in ACS, which are manifested by higher LVEDD values (1.1 times) and LVESD (1.13 times), lower LVEF (1.14 times); higher levels in the blood of troponin and (1.16 times), NT-proBNP (1.14 times).

The relationship between the levels of galectin-3 in the blood of patients with ACS and type 2 diabetes and the number of leukocytes, the levels of hsCRP, NT-proBNP, creatinine, glucose, HbA1c and the severity of coronary artery damage according to the Gensini scale was established.

It has been proven that the additional appointment of empagliflozin to GDMT in patients with ACS and type 2 DM leads to a faster reduction of manifestations of general weakness; decrease in blood levels of HbA1c, hs-CRP, MMP-9, NT-proBNP;

improvement of the structural parameters of the heart according to echocardiography: a decrease in the diameter of the left atrium, the end-systolic and end-diastolic dimensions, the mass index of the myocardium of the left ventricle.

It has been shown that the combined pharmacological therapy using empagliflozin and trimetazidine in patients with ACS and DM causes a more pronounced reduction of pain syndrome, a decrease in the need for short-acting nitrates; potentiates the decrease in blood levels of LDL-C; improves the quality of life of patients; reduces the manifestations of the inflammatory syndrome (decrease in the number of leukocytes, mainly due to neutrophils, and individual leukocyte indices - NLR, LMR and fibrosis phenomena (decrease in the content of galectin-3 in the blood).

Key words: coronary artery disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, diabetes, fibrosis, myocardial remodeling, inflammation, monocytes, trimetazidine, empagliflozin

Список праць, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:

1. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102 DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-99-102 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*
2. Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118 [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-110-118](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-110-118) *(Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*

3. Бондарєва ОО (2022) Динаміка рівнів галектину-3 у хворих на гострі коронарні синдроми та цукровий діабет під впливом емпагліфлозину та триметазидину. Art of Medicine 3(23):18-21 DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.18

Список праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Bondareva O, Fedorov S (2021) C-reactive protein as marker of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Proceedings of V International Scientific and Practical Conference “Scientific innovation in human life”, Manchester, UK, 17-19 November 2021 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку.*

Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)

2. Fedorov SV, Bondareva OO (2021) The matrix degradation markers in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього», Дніпро, 12-13 листопада 2021 *(Здобувачка здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*

3. Bondareva OO, Fedorov SV (2021) The leucocytes count and leucocytes indices in patients with acute coronary syndrome and concomitant 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук», Одеса, 19-20 листопада 2021 *(Здобувачка провела огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*

4. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Активація моноцитів/макрофагів у хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції в

медичних та фармацевтичних науках», Київ, 3-4 грудня 2021 (Здобувачка здійснила огляд літератури, провела підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)

5. Бондарева ОО (2022) Ефективність емпагліфлозину в хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет. Збірник тез доповідей ХСІХ Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Чернівці, 14 жовтня 2022

Список праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Bondareva O (2021) The plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction and 2 type diabetes. Polish Journal of Science 45(1):27-29

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	14
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЗАКОНОМІРНОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ В ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	24
1.1. Гострий коронарний синдром: сучасний погляд на особливості патогенезу	26
1.2. Цукровий діабет: поширення та глобальний вплив на розвиток серцево-судинних захворювань і прогноз	31
1.3. Клініко-патогенетичні особливості перебігу ГКС у хворих на ЦД 2 типу	34
1.4. Сучасні підходи до лікування ГКС та ЦД 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючих стратегій	46
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1. Об'єкт дослідження	54
2.2. Методи дослідження	58
2.2.1. Методи загальноклінічного обстеження	59
2.2.2. Лабораторні методи дослідження	60
2.2.3. Інструментальні методи дослідження	65
2.2.4. Оцінка якості життя обстежених пацієнтів	69
2.2.5. Статистичні методи дослідження	71
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ	73

3.1. Клінічна характеристика хворих на гострий коронарний синдром на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу	73
3.2. Закономірності перебігу хронічного запалення низької інтенсивності в хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу	85
3.3. Закономірності ремоделювання міокарда в хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу	91
3.4. Оцінка якості життя хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу	96
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ ТА ТРИМЕТАЗИДИНУ В ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ ТА СУПУТНІЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ	101
4.1. Динаміка окремих клінічних параметрів у процесі лікування хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу	101
4.2. Динаміка окремих показників запалення низької інтенсивності в хворих на ГКС та ЦД 2 типу	114
4.3. Особливості структурно-функціонального ремоделювання міокарда в хворих на ГКС та ЦД 2 типу залежно від різних фармакологічних стратегій	122
4.4. Динаміка показників якості життя в хворих на ГКС та ЦД 2 типу під впливом різних фармакологічних стратегій	128
Клінічний випадок	131
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	136
ВИСНОВКИ	166
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	170
ДОДАТКИ	201

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АТ – артеріальний тиск
- ГКС – гострий коронарний синдром
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
- ЕКГ – електрокардіограма, електрокардіографія
- ЕхоКГ – ехокардіографія
- ІЛ-10 – інтерлейкін -10
- ІЛ-1 β – інтерлейкін -1 β
- ІМ – інфаркт міокарда
- ІМелST – інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, STEMI
- ІМбелST – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, NSTEMI
- ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІНЗКТГ2 – інгібітори натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2 типу
- ІСЛМ – показник «індекс співвідношення лімфоцитів до моноцитів»
- ІСН/ЛМ – показник «індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів та моноцитів»
- ІСНЛ – показник «індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів»
- ІСНМ – показник «індекс співвідношення нейтрофілів до моноцитів»
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- КДО – кінцевий діастолічний об'єм
- КДР – кінцевий діастолічний розмір
- КСО – кінцевий систолічний об'єм
- КСР – кінцевий систолічний розмір
- ЛП – ліве передсердя
- ЛШ – лівий шлуночок

ММП-9 – матрична металопротеїназа -9

ОТ – обвід талії

ПШ – правий шлуночок

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – хронічна серцева недостатність

hsCRP – високочутливий С-реактивний протеїн

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТВН – терапія, відповідна до настанов

ТГ – триацилгліцероли

ТГІ – триацилгліцерол-глюкозний індекс

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

ТНСЛШ – товщина нижньої стінки лівого шлуночка

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ФНП- α – фактор некрозу пухлин - α

ФП – фібриляція передсердь

ХС – холестерин, загальний холестерин

ХС ЛПВГ - холестерин ліпопротеїнів високої густини

ХС ЛПДНГ - холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини

ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїнів низької густини

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЯЖ – якість життя

NT-proBNP - N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду

НУНА – Нью-Йоркська серцева асоціація

МАСЕ – головні несприятливі (небажані) серцево-судинні події

OR – odd ratio, співвідношення шансів

RR – relative risk, відносний ризик

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незважаючи на стримання поширення серцево-судинних захворювань (ССЗ) в країнах високого економічного розвитку впродовж останніх декад, вони й надалі залишаються лідерами в структурі неінфекційних недуг держав світу, незалежно від рівня економіки [1]. Результати дослідження Global Burden of Disease (GBD) study свідчать про високу щорічну смертність унаслідок ССЗ, яка коливається в межах 17,8 млн осіб, головним чином, за рахунок ішемічної хвороби серця (ІХС) – 50% та інсульту – 35% [3].

Відомо, що ІХС займає позицію лідера в структурі причин загальної смертності; лівова частка при цьому припадає на гострий коронарний синдром (ГКС). Враховуючи результати дослідження ARIC study, фахівці Американської серцевої асоціації (АНА) прийшли до висновку, що кожні 40 сек у США трапляється інфаркт міокарда (ІМ) [40]. У середньому, щорічно 650-750 тис. дорослих американців хворіють на первинний ІМ; близько 300 тис. – на повторний. Причому, в 21% випадків мають місце безбольові форми хвороби, особливо за умови наявності супутнього цукрового діабету (ЦД) [40].

Нині ЦД 2 типу визнаний експертами ВООЗ як головна неінфекційна пандемія. За даними International Diabetic Federation, 537 млн дорослих осіб (віком 20 – 79 років) хворіють на ЦД. Загалом, кожний десятий дорослий має діабет. Прогнозується зростання даного захворювання до 783 млн випадків у 2045 році. Поширення ЦД вище в країнах низької та проміжної економіки: близько трьох із чотирьох хворих – мешканці саме цих країн. Щорічно близько 6,7 млн смертей трапляється внаслідок даної недуги [17].

ЦД є одним із головних модифікованих чинників ризику атеросклеротичних ССЗ, а також – ГКС та пов'язаної з ним серцевої недостатності (СН). За даними національного реєстрового дослідження Portuguese Registry of Acute Coronary

Syndromes (ProACS), супутній ЦД у хворих на ІХС призводить до вищої частоти розвитку ІМ, ФП, механічної та електричної нестабільності міокарда, СН, вищого рівня внутрішньошпитальної смертності [2].

Ряд попередніх експериментальних та клінічних досліджень у розумінні патогенезу ІХС на тлі ЦД звертають увагу на різні прояви хронічного запалення низької інтенсивності, яке поряд із нейрогуморальними чинниками відіграє провідну роль у розвитку патологічного ремоделювання міокарду лівого шлуночка, васкулатури магістральних артерій та чинить несприятливий вплив на прогноз. Особливої уваги заслуговує система моноцитів/макрофагів як основне джерело цитокінів – головний месенджерів імунної відповіді.

Упродовж останніх років активно вивчається вплив на міокард нового класу пероральних цукрознижувальних препаратів – інгібіторів натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ 2). Окрім позитивного впливу на показники вуглеводного обміну, більшість молекул із групи іНЗКТГ-2 зменшують ризик кардіоваскулярної, загальної смерті та госпіталізації з приводу СН, у тому числі в пацієнтів без діабету [124]. Європейським кардіологічним товариством та багатьма національними товариствами емпагліфлозин, дапагліфлозин уведені для лікування СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзнФВ), як препарати першої лінії [125]. У 2022 році Американська серцева асоціація рекомендує їхнє застосування також у пацієнтів із СН та помірно зниженою чи збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [126]. Тривають дослідження щодо ефективності даного класу ліків при ГКС.

Також слід зауважити, що ліки, які опосередковано через численні механізми покращують енергетичне забезпечення міокарда (наприклад, триметазидин – інгібітор окислення вільних жирних кислот) мають вагомні підстави для наступного детального вивчення. Ухвалений настановами Європейського та ряду національних кардіологічних товариств триметазидин використовується як антиангінальний лік другої лінії в хворих на хронічні коронарні синдроми.

Дослідження ефективності та безпеки згаданого препарату в хворих на ГКС охоплюють незначну кількість пацієнтів та носять суперечливий характер.

Тож, вагоме соціально-економічне та медичне значення перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу як однієї з визначальних причин інвалідизації та смертності є підґрунтям ретельного вивчення новітніх клініко-патогенетичних аспектів їхнього формування та розвитку, а також розробки сучасних диференційованих підходів до медикаментозного лікування, які мають за мету поліпшення якості та подовження тривалості життя хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету «Структурні та функціональні зміни внутрішніх органів при хронічних неінфекційних захворюваннях: можливості медикаментозної корекції» (номер державної реєстрації 0121U108893), в якому дисертантка є виконавицею фрагменту роботи «Поліпшення ефективності лікування хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу».

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – оптимізувати фармакологічну терапію з використанням інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу та триметазидину з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей формування гострого коронарного синдрому в хворих на цукровий діабет 2 типу.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Дослідити клінічні особливості перебігу гострого коронарного синдрому в хворих на цукровий діабет 2 типу.

2. Вивчити роль окремих чинників запалення низької інтенсивності в формуванні структурно-функціональних змін міокарда хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу.

3. Оцінити ступінь активації моноцитів/макрофагів у хворих на гострий коронарний синдром залежно від порушення вуглеводного обміну.

4. Вивчити характер структурно-функціональних змін міокарда в хворих на гострий коронарний синдром із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

5. Оцінити ефективність та безпеку емпагліфлозину та триметазидину в лікуванні пацієнтів із гострим коронарним синдромом та цукровим діабетом 2 типу.

Об'єкт дослідження: гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, супутній цукровий діабет 2 типу.

Предмет дослідження: клінічні ознаки пошкодження міокарда ішемічної природи, прояви резорбційно-некротичного синдрому, біомаркери ішемічного пошкодження та патологічного ремоделювання серцевого м'язу, структурний та функціональний стан міокарда лівого шлуночка, хронічне низькоінтенсивне запалення.

Методи дослідження: загальні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені знання про перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу, що характеризується високою ймовірністю дебюту без типового больового синдрому ($\varphi=+0,25$); більшою частотою виявлення багатосудинного пошкодження (у 3,86 рази), розвитком важчого класу ГСН за Killip ($\varphi=+0,27$), вищим ризиком небажаних серцево-судинних подій за шкалою GRACE (на 18,8%); виразними порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, видільної функції нирок; частою ідентифікацією супутньої ХХН (у 3,47 рази); нижчою якістю життя (у 1,34 рази).

Встановлено, що супутній цукровий діабет 2 типу в хворих на гострий коронарний синдром характеризується більш виразними проявами хронічного

низькоінтенсивного запального процесу, що проявляється, порівняно з хворими без діабету, вищою кількістю в крові лейкоцитів (у 1,25 раза) за рахунок нейтрофілів (у 1,32 раза); зростанням ряду лейкоцитарних індексів: ІСНЛ (у 1,37 раза), ІСН/ЛМ (у 1,39 раза); підвищеним вмістом високочутливого С-реактивного протеїну (у 1,23 раза) та матричної металопротеїнази-9 (у 1,32 раза).

Доповненні знання про провідну роль системи макрофагів у розвитку низькоінтенсивного запалення в атерогенезі; показано, що моноцити/макрофаги в хворих на гострий коронарний синдром за умови наявності супутнього цукрового діабету перебувають у стані хронічної активації, проявами якої є дисбаланс продукції цитокінів в умовах *in vitro* у бік збільшення секреції прозапальних молекул – інтерлейкіну-1 β (у 1,5 раза) та фактору некрозу пухлин - α (у 1,4 раза), на тлі зниження продукції протизапального інтерлейкіну-10.

Уперше показана залежність між ризиком багатосудинного пошкодження вінцевих артерій у хворих на ГКС на фоні ЦД 2 типу та вмістом у крові ХСЛПНГ ($\phi=+0,35$), загальним числом лейкоцитів ($\phi=+0,34$), рівнем NTproBNP ($\phi=+0,27$), показником триацилгліцерол-глюкозного індексу ($\phi=+0,39$).

Відмічено, що супутній цукровий діабет 2 типу обумовлює структурно-функціональні особливості ремоделювання міокарда при гострому коронарному синдромі, які проявляються вищими значеннями КДР (у 1,1 раза) та КСР (у 1,13 раза), нижчою ФВ ЛШ (у 1,14 раза) за даними трансторакальної ЕхоКГ; вищим вмістом у крові тропоніну I (у 1,16 раза), NTproBNP (у 1,14 раза).

Уперше встановлена залежність між рівнями галектину-3 у крові хворих на ГКС із ЦД 2 типу та числом лейкоцитів, рівнями hsCRP, NT-proBNP, креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну та ступенем виразності пошкодження вінцевого русла за шкалою Gensini.

Доведено, що додаткове призначення емпагліфозину до фармакологічної терапії, відповідної настановам, хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу призводить до швидшої редукції проявів загальної

слабкості; зниження рівнів у крові HbA1c, hs-CRP, ММП-9, NT-proBNP; поліпшення структурних параметрів серця за даними ЕхоКГ: зменшення діаметру лівого передсердя, кінцевого систолічного та кінцево діастолічного розмірів, індексу маси міокарда лівого шлуночка.

Показано, що поєднана фармакологічна терапія з використанням емплагліфлозину та триметазидину в хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу обумовлює виразнішу редукцію больового синдрому, зменшення потреби в короткодійних нітратах; потенціює зниження рівнів у крові ХС ЛПНГ; поліпшує якість життя пацієнтів; зменшує прояви запального синдрому (зниження числа лейкоцитів, головним чином – за рахунок нейтрофілів, та окремих лейкоцитарних індексів - ІСНЛ, ІСН/ЛМ та явищ фіброзу (зменшення вмісту в крові галектину-3).

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований спосіб прогнозування перебігу ГКС на тлі ЦД 2 типу шляхом використання триацилгліцерол-глюкозного індексу.

Із метою оцінки виразності запального синдрому в хворих на гострий коронарний синдром, який виник на тлі цукрового діабету 2 типу, рекомендовано використовувати лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) та індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів (ІСН/ЛМ).

Удосконалено та доповнено спосіб лікування хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу з використанням у додаток до базової терапії емплагліфлозину (у дозі 10 мг на добу) та триметазидину (у дозі по 35 мг двічі на добу).

Впровадження результатів дисертаційного дослідження в практику. Основні положення і висновки дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику Національного інституту серцево-судинної хірургії АМН України ім. М.М. Амосова (затв. 31.10.2022), комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської

обласної ради» (затв. 31.10.2022), комунального неприбуткового підприємства «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» (затв. 31.10.2022), кардіологічного відділення комунального неприбуткового підприємства «Коломийська центральна районна лікарня» (затв. 28.10.2022).

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу на кафедрах внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. академіка Є.М. Нейка (затв. 04.10.2022); терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти (затв. 03.10.2022); пропедевтики внутрішньої медицини ім. проф. М.М. Бережницького Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 19.09.2022); кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету (затв. 06.10.2022); кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету (затв. 01.11.2022), кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 (затв. 05.10.2022), кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (затв. 03.10.2022).

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою обраний напрямок наукового дослідження, сформульовані мета та завдання, розроблений дизайн дослідження, проведений набір хворих та сформовані групи дослідження. Здобувачкою особисто здійснювалося спостереження за хворими в динаміці, систематизовані результати досліджень, проведений аналіз, узагальнення й статистична обробка отриманих результатів. Дисертанткою самостійно написані розділи дисертації, сформульовані висновки й практичні рекомендації. За результатами роботи підготовлені до публікації наукові статті й тези; отримані результати та рекомендації впроваджені в практику.

Апробація роботи. Основні положення науково-дослідної роботи обговорювалися на 5-й міжнародній науково-практичній конференції «Scientific innovation in human life» (Манчестер, Велика Британія, 17-19 листопада 2021 року),

міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпро, 12-13 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса, 19-20 листопада 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в медичних та фармацевтичних науках» (Київ, 3-4 грудня 2021 року), міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки» (Чернівці, 14 жовтня 2022 року).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковані 4 статті у фахових наукових вітчизняних та іноземних виданнях (із них – 3 статті у вітчизняних виданнях, 1 стаття – у науково-метричних виданнях країн Європейського союзу), та 5 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 220 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літературних джерел, розділу, в якому відображені матеріали та методи дослідження, а також клінічна характеристика хворих, двох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 147 сторінок друкованого тексту. Роботу проілюстровано 21 рисунками та 32 таблицями. Список використаних джерел містить 262 найменування, із яких 16 кирилицею та 246 латиницею.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЗАКОНОМІРНОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА
МЕНЕДЖМЕНТУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ В ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Незважаючи на поступ медичних технологій, серцево-судинні захворювання (ССЗ) надалі займають чільне місце в структурі захворюваності, смертності та інвалідизації населення світу. Статистичні дані Global Burden of Disease (GBD) study свідчать про щорічну смертність унаслідок ССЗ в межах 17,8 млн осіб, головним чином, за рахунок ішемічної хвороби серця (ІХС) – 50% та інсульту – 35% [3].

Із урахуванням останніх даних, ССЗ обумовили понад 3,87 млн смертей у Європі (до 1,76 млн випадків серед чоловіків та понад 2 млн – серед жінок). Причому, вища смертність реєструється в країнах Східної Європи [4].

За даними Міністерства фінансів України, смертність у країні внаслідок ССЗ у 2021 році склала 60,2%, головним чином, за рахунок ІХС – 42,1% [7].

Слід зауважити, що в останнє десятиріччя відмічається тенденція до зниження випадків захворюваності та смертності внаслідок атеросклеротичних ССЗ у багатьох європейській країнах. Нині чітко встановлені та відомі головні чинники ризику розвитку зазначених недуг. Тому, головним способом попередження їх є промоція здорового способу життя впродовж усього життя [5].

Поряд із цим, поширення нездорових звичок є стійко високим, а основні чинники ризику розвитку ССЗ часто недостатньо контролюються, особливо в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику [6].

Результати дослідження NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) та індивідуальні дані 7 когортних досліджень у США показали, що 70,0% головних серцево-судинних подій пов'язані з низьким чи помірним

кардіоваскулярним здоров'ям, а 2 млн головних серцево-судинних подій можуть бути потенційно попереджені шляхом модифікації способу життя [8].

У 2022 році Американська серцева асоціація та Американський коледж кардіологів оновили головні чинники ідеального кардіоваскулярного здоров'я (рис. 1.1). Компоненти обов'язкової вісімки нині включають: дієту, фізичну активність, відсутність впливу нікотину, індекс маси тіла, здоровий повноцінний сон, контрольовані рівні артеріального тиску (АТ), показників ліпідограми та глікозильованого гемоглобіну [9].



Рис. 1.1. Необхідні компоненти ідеального кардіоваскулярного здоров'я 2022 року відповідно до настанов Американської серцевої асоціації (адаптовано за [9]).

Експерти Європейського кардіологічного товариства в останніх чинних настановах по профілактиці ССЗ (2021) визначили головними факторами ризику атеросклеротичних ССЗ артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння, куріння та дисліпідемію [5].

Таким чином, контроль поширення ССЗ залишається важливою проблемою сучасної системи охорони здоров'я будь-якої країни. Із цією метою створюються новітні ресурс-ефективні стратегії по зменшенню первинної серцево-судинної смертності, які включають у себе: боротьбу з найбільш значущими чинниками ризику, впровадження різноманітних алгоритмів скринінгу та лікування, підвищення можливостей та доступності простих і вискоефективних режимів терапії, оптимізацію самостійного контролю хворими особисто та волонтерами немедичного профілю, тощо [10].

1.1. Гострий коронарний синдром: сучасний погляд на особливості патогенезу

ІХС – це патологічний процес, який характеризується формуванням атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях. Недуга характеризується циклічним перебігом зі стабільними тривалими періодами, однак, може дестабілізуватися в будь-який час, найчастіше, унаслідок гострої атеротромботичної події, спричиненої ерозією чи розривом атеросклеротичної бляшки. Відомо, що модифікація способу життя, медикаментозні стратегії та/чи інвазивні втручання можуть обумовити її стабілізацію та, навіть, регрес. Динамічна природа ІХС представлена різними клінічними проявами, які можна категоризувати як гострий коронарний синдром (ГКС) чи хронічний коронарний синдром (ХКС) [11].

Дані Global Burden of Disease Study (370 випадків хвороб та 88 факторів ризику, отриманих із 204 країн за період 1990 – 2020 років) свідчать, що поширення ІХС у 2020 році склало 244,11 млн випадків (95% UI, 213,48–275,80 млн), а

смертність унаслідок вінцевого атеросклерозу склала 8,95 млн (95% UI, 8.26-9.50 млн) випадків [39]. При цьому, стандартизована за віком смертність була вищою в країнах Африки, Східної Європи та Близького Сходу.

Термін ГКС є прийнятним для пацієнтів із підозрою чи підтвердженням гострої ішемії чи інфаркту міокарда. Виділяють три традиційні типи його: гострий інфаркт міокарда без елевації сегмента ST (NSTEMI), гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) та нестабільна стенокардія [12].

Відповідно до змін на електрокардіограмі (ЕКГ) рекомендовано поділяти хворих на ГКС на наступні групи:

- пацієнти з гострим болем у грудній клітці та тривалою (понад 20 хв) елевацією сегменту ST. Це – ГКС із елевацією сегменту ST, який може свідчити про гостру повну чи субтотальну оклюзію вінцевої артерії. У більшості випадків розвивається STEMI. Основою лікування даного варіанту ГКС є проведення первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧШКВ), а в окремих випадках (рідко) – фібринолітичної терапії [13];

- пацієнти з гострим за грудиною болем чи дискомфортом та без стійкої елевації сегменту ST (ГКС без елевації сегменту ST). Зміни на ЕКГ можуть включати: персистуючу чи транзиторну депресію сегменту ST, транзиторну елевацію сегменту ST, інверсію зубців T, згладжені зубці T, несправжню нормалізацію зубців T. Інколи ЕКГ-зміни можуть бути відсутніми. Лікування передбачає різні за часом стратегії ЧШКВ та/чи консервативну медикаментозну терапію [14].

Відповідно до Четвертого універсального визначення інфаркту міокарда [15], виділяють п'ять підтипів гострого інфаркту міокарда (ГІМ):

- 1 тип: унаслідок пошкодження (розриву) атеросклеротичної бляшки з наступним тромбозом коронарних артерій; це проявляється ІМ із підйомом сегменту ST або ІМ без підйому сегменту ST;

- 2 тип: унаслідок нестачі кисню, пов'язаної з порушенням надходження або підвищеним споживанням його, яке часто має місце при анемії, артеріальній гіпертензії чи гіпотензії, емболії, спазмі вінцевих артерій, тахіаритмії;
- 3 тип: смерть унаслідок ІМ (до прикладу, наявність типових змін сегменту ST на ЕКГ) при відсутніх результатах вмісту в крові тропоніну I;
- 4 тип: на фоні ЧШКВ або тромбозу/стенозу стенту;
- 5 тип: під час проведення аорто-коронарного шунтування (АКШ).

Дані національних чи міжнародних реєстрів свідчать про різну частоту розвитку варіантів ГКС. Зокрема, результати The National Registry of Myocardial Infarction 4 (NRMІ-4) свідчать, що майже 29% хворих на ІМ – це пацієнти з ГІМІСТ [35]. Національна програма Американської серцевої асоціації “Get With The Guidelines”, яка спрямована на підвищення виживання хворих на ІМ, серцеву недостатність (СН), ішемічний інсульт та фібриляцію передсердь (ФП), вказує на частку ГІМІСТ у 32% [36]. У дослідженні Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), до якого було залучене доросле населення США, питома вага ГІМІСТ склала 38%, у той час, як серед мешканців Європи (European Heart Society – Acute Coronary Syndrome trial (EHS-ACS-II)), – близько 47% [37, 38].

Грунтуючись на результатах дослідження ARIC study, фахівці Американської серцевої асоціації прийшли до висновку, що кожні 40 сек у США трапляється ІМ [40]. У середньому, щорічно 650-750 тис дорослих американців хворіють на первинний ІМ; близько 300 тис – на повторний. Причому, в 21% випадків мають місце безбольові («німі») форми хвороби [40].

Загалом, за рахунок сучасних стратегій менеджменту ГКС відмічається тенденція до зменшення смертності в усьому світі, проте, у віддаленому періоді даний показник залишається високим, ймовірно, за рахунок низької прихильності до лікування. Так, результати дослідження CRUSADE study (22 295 пацієнтів із STEMI чи NSTEMI) внутрішньохпітальна смертність склала 7%. Автори відмітили зростання даного показника в віддаленій перспективі: 24% наприкінці 1 року, 51%

через 5 років, 65% через 8 років. Восьмирічна смертність унаслідок NSTEMI (67%) була вищою, ніж унаслідок STEMI (53%), проте, після врахування коморбідних станів та демографічних показників ця різниця була незначною (HR, 0.94 [95% CI, 0.88–1.00]) [41].

Пандемія COVID-19 наклала певний відбиток на смертність хворих на ГКС. Найбільше багатоцентрове проспективне дослідження COVID-ACS Registry показало, що COVID-19–позитивні хворі на ГКС пізно поступають до стаціонару та характеризуються високою внутрішньо-шпитальною смертністю: (COVID-STEMI: 22,9% проти 5,7%; $p < 0,001$; COVID NSTEMI-ACS: 6,6% проти 1,2%; $p < 0,001$) та втричі вищою ймовірністю кардіогенного шоку [42].

Розвиток ГКС пов'язаний із дестабілізацією атеросклеротичної бляшки коронарних артерій. Встановлено, що розвиток атеросклерозу розпочинається шляхом накопичення дрібних часточок ліпопротеїдів в інтимі стінки артерії внаслідок порушення ендотеліальної функції [43].

Сучасні патогенетичні уявлення розглядають нестабільну атеросклеротичну бляшку з двох головних позицій. Перша – це типова фіброатерома з тонкою покришкою, розрив якої виникає внаслідок зниження синтезу чи посиленого розпаду інтерстиціального колагену [44]. Під впливом медіатора інтерферону γ (ІФН- γ) пригнічується продукція згаданого білка, а матричні металопротеїнази (ММП), продуковані моноцитами/макрофагами чи іншими клітинами бляшки, спричиняють його деградацію [45]. Поряд із цим, тканинний фактор, як потенційний прокоагулянт, синтезований моноцитами/макрофагами та гладком'язовими клітинами, обумовлює запуск тромбозу при ГКС. Системне запалення низької інтенсивності стимулює синтез фібрину та, водночас, інгібітора активатора плазміногену, який є основним інгібітором фібринолізу. Запускається тривалий шторм: посилення руйнування та зниження синтезу колагенових волокон, зростання тромбогенності бляшки, підвищення рівнів фібриногену та інгібітора активатора плазміногену -1, що лежить в основі патогенезу ГКС [46].

Другий варіант – це бляшка з численними поверхневими ерозіями. Вона є радше матричнозбагаченою: численні дослідження показали високий вміст глікозаміногліканів та протеогліканів (разом із гіалуроновою кислотою) та надмірну експресію гіалуронових рецепторів CD44 [47]. Слід зауважити, що внаслідок специфіки руйнування поверхні цього типу атерому переважають білі тромби (тромбоцитарно-збагачені), а при розривах класичної бляшки – червоні тромби (фібрин-збагачені) [48]. Окрім того, тромботичні маси, які нашаровуються на ерозивних поверхнях атеросклеротичних бляшок містять мієлопероксидазо-позитивні запальні клітини, що також є важливою патофізіологічною різницею між двома типами атером [46].

Упродовж останніх кількох років активно обговорюються процеси загоєння розриву та ерозій атеросклеротичних бляшок. У дослідженні з використанням методу оптичної когерентної томографії вінцевих артерій, до якого були залучені хворі з анамнезом кількох ІМ та пацієнти з хронічними коронарними синдромами, за умови стабільного перебігу ІХС відмічена наявність більшої кількості загоєних атером [49]. Результати свідчать, що в таких атеросклеротичних бляшках мають місце ознаки локального та системного низькоінтенсивного запалення, а розуміння механізмів загоєння стане в майбутньому поштовхом до розвитку цілеспрямованої таргетної терапії ГКС [49, 50].

Пацієнти після перенесеного ГКС мають значний ризик поворотних небажаних кардіоваскулярних подій. Аналіз бази даних Optum Research Database у США показав, що 5-річна ймовірність виникнення повторного ІМ, інсульту чи серцево-судинної смерті склала 33,4% (95% CI, 33,1%–33,7%; $P < 0,001$). При цьому, найвищий ризик повторних подій – одразу після виписки зі стаціонару: у 6 разів вище, ніж через 1 рік після події [51]. За даними обсерваційного дослідження Melbourne Interventional Group registry, головними незалежними чинниками повторних коронарних госпіталізацій були: жіноча стать, ЦД, попереднє АКШ, попереднє ЧШКВ, знижена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка, серцева

недостатність (СН), багатосудинна коронарна хвороба та обструктивне апное ві сні (усі $P < 0,05$) [52].

Отже, ІХС – це динамічний процес, на який впливають різноманітні фактори. Стимування прогресування вінцевого атеросклерозу – одна з головних стратегій менеджменту коронарної хвороби, у тому числі, – контроль відомих чинників ризику дестабілізації атеросклеротичної бляшки.

1.2. Цукровий діабет: поширення та глобальний вплив на розвиток серцево-судинних захворювань і прогноз

Відомо, що ЦД – це гетерогенний пул станів здоров'я, який характеризується дисрегуляцією вуглеводного обміну. Відповідно до сучасного визначення American Diabetic Association (ADA), діагноз ЦД виставляється на підставі зростання вмісту в крові глюкози натще ≥ 126 мг/дл (≥ 7 ммоль/л), рівня глюкози через 2 год при проведенні орального глюкозотолерантного тесту ≥ 200 мг/дл; випадкового вмісту глюкози ≥ 200 мг/дл із наявними ознаками гіперглікемії чи рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 6,5\%$ [16]. ЦД – вагомий чинник ризику ССЗ, головним чином, – ІХС та інсульту. Тому, недаремно контроль глікемії – обов'язковий компонент ідеального кардіоваскулярного здоров'я.

За даними International Diabetic Federation 537 млн дорослих осіб (віком 20 – 79 років) хворіють на ЦД. Загалом, кожний десятий дорослий має діабет. Прогнозується зростання даного захворювання до 783 млн випадків у 2045 році. Поширення ЦД вище в країнах низької та проміжної економіки: близько трьох із чотирьох хворих – мешканці саме цих країн. Щорічно близько 6,7 млн смертей трапляється внаслідок ЦД [17].

У США, як і в більшості розвинутих країн світу, частіше діагностується ЦД 2 типу (90-95%) [18]. Упродовж останніх десятирічч має місце зростання числа випадків даного захворювання. Так, відповідно до результатів дослідження

SEARCH study, яке охоплювало період із 2002 по 2015 роки, відмічали приріст верифікації ЦД 1 типу на 1,9% щорічно, а ЦД 2 типу – на 4,8% [19].

Відомо, що розвиток ЦД 2 типу тісно пов'язаний із нездоровим способом життя – головними чинниками ризику ССЗ. Національне проспективне дослідження, проведене в КНР, показало, що зловживання алкоголем, низька фізична активність, нездорове харчування незалежно пов'язані з виникненням даного захворювання. Особи з більш несприятливим стилем життя мають вищий ризик розвитку ЦД 2 типу з урахуванням показників обводу талії, рівнів триацилгліцеролів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), рівня АТ та вмісту в крові глюкози (RR, 1,29 [95% CI, 1,15–1,45]) [20]. Мета-аналіз 14 клінічних досліджень показав, що здоровий спосіб життя зменшує ймовірність виникнення ЦД учетверо (HR, 0,25 [95% CI, 0,18–0,35]) [21].

Обтяжена спадковість підвищує ризик розвитку даного захворювання. За даними популяційного дослідження National Health and Nutrition Examination Survey (період з 2009 по 2014 рік), пацієнти з ЦД характеризувалися понад чотири-кратною ймовірністю наявності даної недуги в батьків (95% CI, 3,57–5,12), порівняно з особами без діабету чи пре-діабету [22]. Нині ідентифіковані ряд генів, відповідальних за розвиток ЦД 2 типу: *TCF7L2* (ген фактора транскрипції 7), варіанти генів *GSK* (глюкокінази), які обумовлюють розвиток латентного автоімунного діабету дорослих; інтронні варіанти гену *TCF7L2*, що на 18% підвищують ризик недуги; гени *SLC30A8* та *HHEX* (відповідальні за розвиток β -клітин та їхню функцію); ген *NAT2* (N-ацетилтрансфераза 2), асоційований із чутливістю до інсуліну; гени *DNER*, асоційовані з ЦД у нативних амерканців тощо [23, 24]. Натомість, ген *SLC30A8* відповідальний за низький ризик ЦД 2 типу [25].

Підвищений вміст у крові глюкози – один із незалежних чинників розвитку та прогресування атеросклеротичних ССЗ. Результати дослідження Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project відмітили позитивну асоціацію даного показника та 30-річного ризику ССЗ. Так, абсолютний ризик був 15,3% (95% CI,

12,3%–18,3%) для рівнів глюкози натще <5,0 ммоль/л та 18,6% (95% CI, 13,1%–24,1%) – для рівнів 6,3 – 6,9 ммоль/л (в осіб жіночої статі). Більш виразний зв'язок відмічений серед чоловічої популяції: 23,5% (95% CI, 19,7%–27,3%) для рівнів глюкози <5,0 ммоль/л та 31,0% (95% CI, 25,6%–36,3%) – для рівнів 6,3 – 6,9 ммоль/л [26].

Нещодавні результати одного з субдосліджень National Health and Nutrition Examination Survey (період із 1988 по 2018 рік) не показали відмінностей у поширенні ССЗ серед дорослих осіб із уперше виявленим ЦД 2 типу за останні чотири декади (19,0% для періоду 1988–1994 років та 16,5% для періоду 2009–2018 років) [27]. Натомість, мета-аналіз та систематизований огляд баз даних Medline та Embase за період 2007-2017 років відмітив більший відсоток поєднання ЦД та ССЗ: 32,2% загалом; 29,1% мали супутній атеросклероз різних локалізацій; 21,2% – ІХС; 14,9% – СН; 7,1% – інсульт [28].

ЦД 2 типу підвищує ризик кардіоваскулярної смерті. Так, результати дослідження NHIS показали підвищену ймовірність серцевої смерті (HR 1,72 [95% CI, 1,53–1,93]), цереброваскулярної смерті (HR 1,48 [95% CI, 1,18–1,85]), та кардіоваскулярної смерті (HR 1,67 [95% CI, 1,51–1,86]) серед пацієнтів чоловічої статі та підвищену ймовірність серцевої смерті (HR 2,02 [95% CI, 1,81–2,25]), цереброваскулярної смерті (HR 1,43 [95% CI, 1,15–1,77]), та кардіоваскулярної смерті (HR 1,85 [95% CI, 1,69–1,96]) серед пацієнтів жіночої статі [29].

Суперечливими є результати ряду досліджень стосовно гендерної відмінності в розвитку ІМ чи інсульту в хворих на ЦД 2 типу. Зокрема, висновки TECOS trial серед хворих на ЦД та атеросклеротичні ССЗ свідчать про нижчий ризик розвитку в жінок ІМ (HR 0,70 [95% CI, 0,55–0,90]) та інсульту (HR 0,52 [95% CI, 0,38–0,71]), порівняно з чоловіками [30]. Натомість, в дослідженні UK Biobank асоціація між ЦД та ІМ була виразнішою в жінок (HR 2,33 [95% CI, 1,96–2,78]), ніж у чоловіків (HR 1,81 [95% CI, 1,63–2,02]) [31].

Пацієнти з ЦД мали вищий ризик поступлення в стаціонар, штучної вентиляції легенів та смерті за умови наявної коронавірусної хвороби COVID-19. Поширення хвороби серед хворих на COVID-19, які поступили в лікарні Північної Каліфорнії та штату Нью-Йорк, були в межах 31-36% [32]. За даними Chinese Center for Disease Control and Prevention, серед 44 672 підтверджених випадків COVID-19 у Китаї, загальний рівень смертності склав 2,3%, у той час при ЦД – утричі більше (7,3%) [33].

Таким чином, в пацієнтів із ЦД у кілька разів вищий ризик розвитку небажаних кардіоваскулярних подій. Метаболічні пошкодження, які наявні при даному захворюванні (інсулінорезистентність, запалення жирової тканини, ендотеліальна дисфункція, судинне запалення, підвищення тромбоцитарна активність тощо), пришвидшують прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Визначальний вплив ЦД на серцево-судинну систему підтверджується тим фактом, що понад 75% смертей хворих на ЦД виникає через ССЗ [34]. Тому, хворі на ЦД 2 типу мають виразно вищий ризик судинних ускладнень, ніж особи без діабету.

1.3. Клініко-патогенетичні особливості перебігу ГКС у хворих на ЦД 2 типу

Настановами Європейського кардіологічного товариства по цукровому діабету, пре-діабету та ССЗ (2019 рік) рекомендований обов'язковий скринінг на порушення вуглеводного обміну всіх хворих на ССЗ. Більше того, за умови наявності ЦД такі пацієнти підлягають жорсткій модифікації чинників ризику, включно з контролем АТ, сироваткової глюкози, показників ліпідограми, способу життя тощо [52].

Відмічено, що рівень сироваткової глюкози натще виразно лінійно пов'язаний із ризиком розвитку ССЗ в усіх концентраціях понад 7 ммоль/л (126 мг/дл) при діабеті, а в осіб без діабету – починаючи із титрів понад

5,6 ммоль/л (101 мг/дл) [53]. Результати міжнародного когортного проспективного дослідження EpiDREAM відобразили зростання ризику ССЗ серед нормоглікемічних осіб, серед осіб із порушеною толерантністю до вуглеводів та серед хворих на вперше виявлений ЦД 2 типу: зростання вмісту глюкози на 1 ммоль/л асоційоване зі збільшенням на 17% небажаних кардіоваскулярних подій чи смерті в майбутньому [54].

Відомі численні патофізіологічні механізми, які, у певній мірі, пояснюють зв'язок ЦД та ССЗ. Гіперглікемія має прямий вплив на ендотеліальну функцію, запускаючи прогресування атеросклерозу [55]. Гіперінсулінемія активує численні сигнальні шляхи запального процесу, супутня дисліпідемія призводить до мітохондріальної дисфункції та посилення клітинного апоптозу [56]. Зазначені механізми відповідальні за серцеві та судинні пошкодження, та відображають спільні шляхи розвитку макроваскулярних та мікроваскулярних ускладнень.

Систематизований огляд та мета-аналіз зв'язків ЦД 2 типу та смертності після перенесеного ІМ (10 рандомізованих клінічних досліджень та 56 когортних досліджень) показав вищий рівень смерті в віддаленому періоді (більше 1 року) у хворих на ЦД, незалежно від фенотипу ІМ, сучасного оптимального лікування – на 50% [57]. Хворі на ГКС та супутній ЦД 2 типу мають значно гірший короткотерміновий та віддалений прогноз, вищу внутрішньошпитальну смертність, ніж без супутнього ЦД [58].

Рядом експериментальних та клінічних досліджень відмічені більша зона некрозу та пошкодження міокарда та виразніша систолічна дисфункція лівого шлуночка при гострому ІМ за умови супутнього ЦД [59, 60].

Натомість, інші дослідження показують ймовірну роль гіперглікемії в процесах ішемічного передкондиціонування міокарда. Так, ретроспективний когортний аналіз 1056 пацієнтів із анамнезом ІМ відмітив, що наявність пре-діабету попереджає небажані кардіоваскулярні події при гострому ІМ [61].

ЦД є незалежним чинником розвитку СН у хворих на ГКС. Так, за даними національного реєстрового дослідження Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS), серед 19248 пацієнтів, залучених до дослідження, у 17,3% розвинулася гостра СН на момент госпіталізації. Зазначена когорта хворих характеризувалася більшою частотою розвитку ГІМПСТ, ФП, механічної та електричної нестабільності міокарда; мала вищий рівень внутрішньошпитальної смертності (12,1% проти 0,9%); а незалежними предикторами виникнення СН були: жіноча стать (OR 1,64; 95% CI 1,15–2,33), вік (1,42; 1,25–1,62, на кожні 10 років), ЦД (1,97; 1,44–2,69), ФП (2,65; 1,66–4,23), STEMI (2,30, 1,70–3,10), багатосудинне ураження (1,52; 1,13–2,05) [2].

Не тільки ЦД 2 типу, але й його ускладнення мають тісний зв'язок із ІМ. Систематизований огляд та мета-аналіз 13 клінічних досліджень показав, що діабетична ретинопатія виразно підвищує ризик ССЗ та кардіоваскулярної смерті (RR 2,42, 95% CI 1,77-3,31) [62].

Загальновідомо, що ЦД часто призводить до хронічної хвороби нирок, яка, у свою чергу, погіршує прогноз в хворих на ГКС. Дані дослідження Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial свідчать про виразно високий ризик загальної та кардіоваскулярної смертності за умови розвитку діабетичної нефропатії [63].

Існує чимало даних стосовно клінічних особливостей перебігу ІМ у хворих на діабет. Ряд досліджень показали, що ГКС при супутньому ЦД може дебютувати без типового ангінозного нападу, що пов'язане з наявною діабетичною нейропатією [64]. Біль/дискомфорт за грудниною може бути відсутнім чи мати незначну інтенсивність та поступатися іншим неспецифічним симптомам: задишка, втома, печія, пітніння, відчуття серцебиття тощо [65]. У дослідженні EMMACE study, проведеного у Великій Британії, 20,2% пацієнтів із ГКС та ЦД 2 типу мали нетиповий перебіг ІМ та вищий рівень віддаленої смертності [66]. Натомість, у невеликому вітчизняному дослідженні тільки 12,5% пацієнтів із ЦД 2 типу

характеризувалися відсутністю типового больового синдрому при гострому ІМ [67].

Особливою формою презентації ГКС є «німий» ІМ, який часто трапляється в хворих на ЦД, АГ, у жінок та літніх осіб. Обсерваційне двоцентрове дослідження з використанням методу магнітно-резонансної томографії міокарда виявив у 8,2% випадків ділянки перенесеного ІМ. У цієї когорти пацієнтів був вищий ризик кардіоваскулярної смерті (HR: 3,87; 95% CI: 1,21–12,38; $p = 0,023$), головних небажаних серцево-судинних подій – MACE (HR: 3,10; 95% CI: 1,22 - 7,86; $p = 0,017$), незалежно від клінічних характеристик та виду інфаркту [68]. Натомість, в іншому дослідженні перенесений «німий» ІМ виявили в 28,5% випадків хворих на ЦД 2 типу та в 21,5% випадків хворих без ЦД [69].

Характерною морфологічною особливістю перебігу ІХС у хворих на ЦД 2 типу є часте залучення в патологічний процес кількох вінцевих артерій. Більшість клінічних досліджень із використанням методу коронароангіографії відмітили, що багатосудинне ураження удвічі-втричі частіше зустрічається в хворих на ІМ та супутній діабет [70, 71, 72].

ЦД та атеросклероз пов'язані численними механізмами. Зростання ризику та пришвидшений розвиток атером відмічений у багатьох дослідженнях із залученням пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну [73, 74]. Серед факторів, які пояснюють таку акселерацію розглядають дисліпідемію з підвищенням рівнів протерогенних ліпопротеїнів (ЛП), гіперглікемію, оксидативний стрес та запалення (рис. 1.2).

Асоційована з ЦД дисліпідемія вивчається ретельно впродовж кількох десятиріч та є важливою ціллю терапії недуги. Одним із найбільш вивчених зав'язків між атеросклерозом та діабетом є рівень ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та дуже низької густини (ЛПДНГ) у плазмі крові. Останні інтенсивно утворюються печінкою внаслідок порушеного вуглеводного обміну [76]. Пошкодження (атерогенна модифікації) згаданих ліпопротеїдів обумовлює масивну їхню

аккумуляцію в субендотеліальному просторі. Каскад численних модифікацій ЛПНГ вважають вірогідною теорією атерогенезу [75]. Частинки ліпопротеїдів низької густини більш схильні до окислення внаслідок порушеного антиоксидантного вмісту та пошкодженої структури [73].

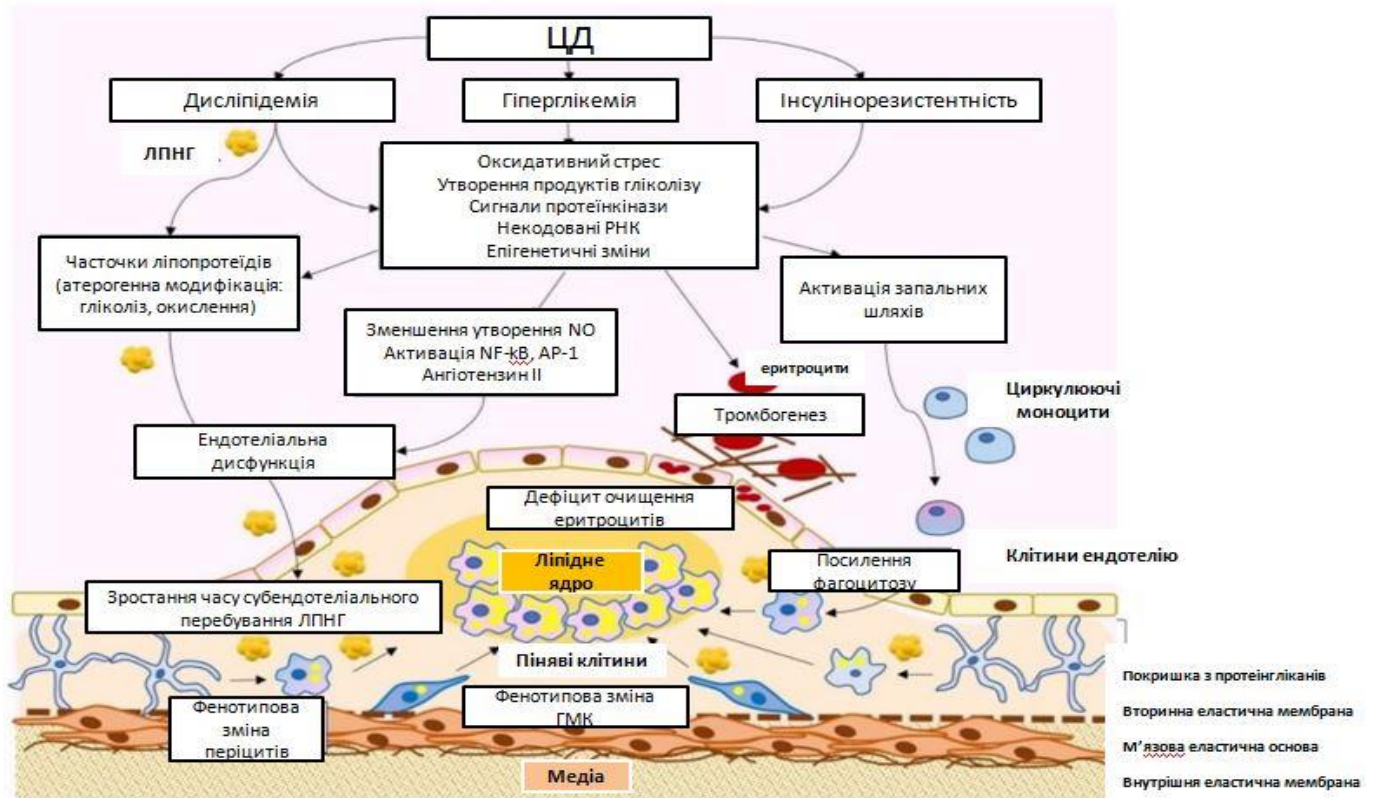


Рис. 1.2. Спрощена схема механізмів патогенетичного взаємозв'язку ЦД та атеросклерозу (адаптовано за [73]).

Після проникнення в субендотеліальний простір в зоні атеросклеротичного пошкодження модифіковані часточки ЛПНГ залишають там на тривалий час, взаємодіючи з протеогліканами, підвищуючи шанси бути захопленими клітинами бляшки. Більше того, модифіковані ЛПНГ мають нижчу афінність до рецепторів ЛПНГ, тому захоплюються макрофагами шляхом неспецифічного фагоцитозу, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення холестерину (ХС) швидше, ніж звична деградація часточок ліпопротеїдів. Ці процеси призводять до утворення «пінявих» клітин [77].

Експериментальні дослідження на моделі ЦД чітко демонструють значимість модифікації (унаслідок глікозування чи окислення) ЛПНГ для більш тривалого перебування їх у субендотеліальному просторі, чого не має при непорушеному вуглеводному обміні [78].

Підвищені рівні глюкози в крові відіграють важливу роль у формуванні атеросклерозу як на ранніх, так і пізніх стадіях. Одним із можливих механізмів цього є утворення кінцевих продуктів глікозування, які важко піддаються метаболізму та накопичуються в осіб із тривалою історією порушення вуглеводного обміну. Таке накопичення призводить до прогресування судинних недуг у хворих на ЦД [73].

Цікаво, що не доведені прямі проатерогенні впливи високих рівнів глюкози на розвиток атероми [79]. Відмічено, що надмірний вміст глюкози первинно діє на тканини, зокрема, печінку та жирову тканину, а впливи на атеросклеротичну бляшку реалізуються через пошкоджені сигнали з цих клітин. Високий внутрішньоклітинний вміст глюкози призводить до численних порушень, зокрема, з боку мітохондріальної транспортної системи електронів, що обумовлює надпродукцію активних форм кисню. Більше того, метаболіти глюкози можуть індукувати прозапальну відповідь через активацію протеїнкінази С-бета та альдозредуктази [80].

Інший механізм – вплив високих концентрацій глюкози через екстрацелюлярні фактори внаслідок індукції глікозування та гілкооксидації білків, що призводить до утворення кінцевих продуктів глікозування. Ці продукти відіграють важливу роль у формуванні та прогресуванні атеросклерозу: через активацію ендотеліоцитів, стимуляції експресії молекул адгезії, забезпечуючи проникнення моноцитів/макрофагів у субендотеліальний простір. Більше того, вони стимулюють макрофаги до утворення прозапальних цитокінів, що, в кінцевому результаті, обумовлює прогресування та нестабільність атеросклеротичної бляшки [81]. Доведено, що кінцеві продукти глікозування

пригнічують зворотне транспортування ХС шляхом зменшення експресії АТФ-залежних транспортерів А1 та G1 на моноцитах, посилюють вазоконстрикцію шляхом стимуляції утворення ендотеліну-1 та зменшують вазодилатацію шляхом редукції утворення оксиду азоту [82].

Кінцеві продукти глікозування також стимулюють скавенджер-механізм захоплення моноцитами/макрофагами ЛПНГ, поглинання ендотелієм судин еритроцитів шляхом фагоцитозу, що має місце на різних стадіях атерогенезу [83, 84].

Експериментальними дослідженнями доведене порушення антиоксидатного захисту при ЦД та показано підвищену продукцію активних форм кисню, що прямо залежить від рівня глікемії [85, 86]. Відмічені посилення автоокислення глюкози, зростання процесів глікозування та утворення кінцевих продуктів глікозування, пошкодження глутатіонового циклу, активація протеїнкінази С тощо [81]. Усе це призводить до формування нестабільної атеросклеротичної бляшки.

Протеїнкіназа С – ключовий білок родини кіназ, який обумовлює каскад клітинних сигналів, що призводить до синтезу цитокінів, ростових факторів та інших молекул-месенджерів [87]. Як згадувалося вище, надмірна активність даного білка при ЦД пов'язана з гіперглікемією та оксидативним стресом. Унаслідок активації протеїнкінази С відмічається посилення ендотеліальної дисфункції, проникності, підвищення продукції прозапальних цитокінів та екстрацелюлярного матриксу, - типові проатерогенні ефекти [87]. Дослідження аroE-/- мишей показало, що хімічне чи генетичне пригнічення протеїнкінази С- β обумовлює зменшення формування атероми [88]. Інше дослідження аroE-/- та аroE-/- чи РКС β -/- мишей із хімічною індукцією діабету в них відмітило підвищення активації даного ферменту, що призводить до прогресування атеросклерозу через індукцію CD11c та прозапальну активацію моноцитів/макрофагів [89]. Таким чином, протеїнкіназа С може розглядатися як потенційна ціль терапії при ІХС та ЦД.

Некодовані РНК нині розглядаються як ймовірні маркери багатьох недуг, у тому числі ЦД. Мікро-РНК (міРНК) – це короткі фрагменти РНК, які пригнічують експресію певних генів; продукуються численними типами клітин та циркулюють в крові вільно чи знаходяться в мікровезикулах мембран [90]. Відомі понад 2500 міРНК у людей. Серед них важливе значення в формуванні атеросклерозу при ЦД 2 типу мають: miR-146, miR-126, miR-378a тощо [91, 92]. Більшість із них стимулюють макрофагальний фагоцитоз, підвищуючи ризик формування «пінявих» клітин [92].

Відомо, що хронічне запалення низької інтенсивності відіграє ключову роль у становленні та прогресуванні атеросклерозу. Поряд із цим, у пацієнтів із ЦД 2 типу підвищується активність інфламасом та рівні олігомеризаційного нуклеотид-зв'язуючого домейн-подібного рецептору-1, а також рівні прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-18 тощо [93]. Одним із прямих зв'язків атеросклерозу та ЦД через запальний шлях є також активація естрацелюлярної пастки для нейтрофілів (явище нетозу), спеціальної клітинної загибелі макрофагів, під час якої екскретується хроматин до позаклітинних простірив для знешкодження бактерій. Цей процес має місце при хронічному стерильному запаленні та аутоімунних станах, що за умови атеросклерозу набуває характеру хибного кола [82]. Підвищені рівні маркерів нетозу виявлені при ЦД 2 типу, гіперглікемії та атеросклерозі на експериментальних моделях [94, 95].

Упродовж останніх років вивчаються маркери запалення, які беруть участь у прогресуванні атеросклерозу. Одним із них є галектин-3, який належить до родини β -галактозид-зв'язувальних лектинів, експресується різними видами клітин, зокрема майже всіма імунокомпетентними клітинами: макрофагами, моноцитами, еозинофілами, товстими клітинами, натуральними кілерами, активованими лімфоцитами [98]. Відомо, що галектин-3 локалізується в цитоплазмі клітин та структурах, які розташовані біля ядра; крім того, секретується на поверхні клітин і в біологічній рідині. Екстрацелюлярний галектин-3 модулює взаємини клітина –

клітина, клітина – екстра-целюлярний матрикс. Можна стверджувати, даний білок залучений до диференціювання клітин, фіброзу та імунозапалення [99]. Дані щодо змін активності концентрації галектину-3 у хворих на ГКС нечисленні й суперечливі. В одному з досліджень рівні в сироватці його показали пряму кореляцію зі шкалою Gensini ($r=0,715$, $p<0,001$), числом залучених у патологічний процес вінцевих артерій ($r=0,752$, $p<0,001$) та рівнями високочутливого С-реактивного протеїну (hs-CRP) ($r=0,607$, $p<0,001$) [100].

Одне з останніх крос-секційних досліджень підтвердило результати попередніх досліджень що високих рівнів сироваткового галектину-3 у хворих на ЦД 2 типу, а також відмітило позитивну їхню кореляцію з концентрацією глюкози, глікозильованого гемоглобіну, СРП, що може бути маркером запального процесу при діабеті та відігравати роль у прогресуванні предіабету в ЦД 2 типу [101]. Як потужний стимулятор синтезу цитокінів галектин-3 широко залучений у процесі запалення, автоімунної відповіді, апоптозу та хемотаксису; є ключовим компонентом численних метаболічних порушень та ускладнень ЦД [102].

Невелика кількість досліджень стосовно ролі згаданого білка в прогнозі пацієнтів із ГКС та метаболічними порушеннями. Результати одного з них свідчать про зв'язки виключно значної галактинемії зі ступенем обструкції вінцевих артерій у хворих на ІМ із супутнім ожирінням [103].

Цікавими, на нашу думку, були результати когортного дослідження Gutenberg Health Study cohort, яке показало залежність високих рівнів галектину-3 від старшого віку, жіночої статі та ЦД 2 типу. Більше того, його титри проспективно впливають як на систолічну дисфункцію міокарда ($\beta - 0,656$, 95% CI – 1,07/– 0,24; $P=0,0021$), так і діастолічну ($\beta 0,0179$, 95% CI 0,0001/0,036; $P=0,049$); кардіоваскулярну (HRperSD 1,60, 95% CI 1,39–1,85; $P<0,0001$) та загальну смертність (HRperSD 1,36, 95% CI 1,25–1,47; $P<0,0001$) виключно в хворих на ЦД 2 типу. За умови еуглікемії цього не виявлено [104]. Окрім галектину-3 існує чимало

маркерів пошкодження серця та судин, загоснення, фіброзу та гемодинамічного стресу, які мають прогностичне важливе значення (табл.1.1).

Таблиця 1.1

Провідні біологічні маркери ризику гемодинамічного стресу, пошкодження та фіброзу міокарда

Біомаркер	Причина утворення	Роль (фізіологічна та патологічна)
TGF- β	Системне та локальне запалення	Інгібує запалення та індукує процеси загоснення Пригнічення TGF- β обумовлює ранню дисфункцію міокарда [105]
Розчинні ST2	Клітинний стрес	Представник родини інтерлейкіну-1 Індукує гіпертрофію та фіброз серцевого м'язу [106]
ММП 9	Запалення Оксидативний стрес	Руйнує елементи позаклітинного матриксу, необхідні для очищення зони некрозу; руйнує DAMPs та цитокіни, які обмежують зону запалення [107]
Копептин	Гемодинамічний стрес Запалення (системне)	Подібний до вазопресину; відіграє важливу роль у водному балансі [108]
Цистатин С	Синтезується ядровмісними клітинами (постійно)	Маркер клубочкової фільтрації [109]
MR-proADM	Розтягнення міокарда	Синтезується ендотелієм; має побідні властивості до оксиду азоту [110]

Примітки: TGF- β – трансформуючий фактор росту- β ; ММП-9 – матрична металопротеїназа; DAMPs – молекулярні часточки, пов'язані з пошкодженням; MR-proADM – середньорегіональний проадреномедулін

Моноцити/макрофаги – це ключові клітини формування та дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Відомо, що згадані клітини в периферійній крові

визначаються за експресією на поверхні наступних маркерів: CD14 (ко-рецептор ліпополісахариду), CD16 (Fc-гамма RIII), CD64 (Fc-гамма RI) та хемокінових рецепторів – CCR2 (ключовий медіатор міграції даних клітин), а також CX₃CR1 (фрактал-калайновий рецептор) [111]. Виділяють три субтипи людських моноцитів: класичний (CD14^{hi}CD16-CD64+CD62L+), які складають 90 – 95% циркулюючого пулу; проміжний (CD14^{hi}CD16+CD64+) та некласичний (CD14^{low}CD16^{hi}CD64-), який складає 5 – 10% циркуляції. Перший тип даних клітин бере участь у фагоцитозі та протимікробній активності; виділяє прозапальні цитокіни в помірних кількостях. Другий тип продукує прозапальні цитокіни в значній кількості, а третій вважається потенційно протизапальним (табл. 1.2) [112].

Рядом експериментальних та клінічних досліджень відмічено, що в осіб із ожирінням чи ЦД 2 типу відмічається зростання числа проміжних та некласичних моноцитів, що може мати значення в підтриманні хронічного западення низької інтенсивності та прогресуванні атеросклерозу [113].

Відомо, що атеросклеротичні бляшки коронарних артерій хворих на ЦД 2 типу мають певні відмінності. Так, відповідно до результатів обстеження 799 хворих на ГКС із супутнім ЦД методом оптичної когерентної томографії (дослідження Massachusetts General Hospital OCT Registry) відмічене більше поширення бляшок, збагачених ліпідами та макрофагами в інфаркт-залежній артерії; більша ліпідна арка, стоншена фіброзна покривка фіброатероми в інфаркт-незалежних артеріях, що, на думку авторів дослідження, є свідченням панваскулярної нестабільності бляшок [1]. Дослідження вінцевих артерій при аутопсії померлих унаслідок ГКС (раптова серцева смерть) відмітило, що за умови супутнього цукрового діабету атеросклеротичні бляшки характеризувалися більшим некротичним ядром ($p=0,01$) та більшим тотальним поширенням

Таблиця 1.2

Джерела макрофагів та їх роль в атерогенезі та ЦД

	Макрофаги-резиденти тканин	Макрофагоподібні клітини судинної м'язової стінки	Макрофаги з моноцитів	Моноцитарні супресорні клітини з кісткового мозку
Джерело	Із моноцитів	Клітини васкулатури	Клітини кісткового мозку	Клітини кісткового мозку
Маркери	CD68+, Mac-2, Brdu+	CD68+, Mac-2	CD68+, Mac-2 HLA-DR+, CD14++CD16- CD14+CD16+ CD14dimCD16	CD14+HLA-DR-/lo
Функція	Проатерогенні	Проатерогенні	Проатерогенні	Антиатерогенні?
Роль при ЦД	↑ вміст у бляшках	Підвищуються при дисліпідемії; роль невідома	↑ в циркуляції при діабеті ↑ вміст у бляшці	↑ вміст у жировій тканині ↑ вміст у крові при ЦД 1 типу

Примітка: адаптовано за [113].

($p < 0,001$), значною макрофагальною інфільтрацією, експресією кінцевих продуктів глікозування, виразним апоптозом гладком'язових клітин та макрофагів [97].

Натомість, інше дослідження серед пацієнтів із ІХС, незважаючи на вірогідно вищу частоту верифікації обструктивного типу бляшок у вінцевих артеріях хворих на супутній ЦД 2 типу, показало, меншу кількість некальцифікованих атером та бляшок високого ризику, порівняно з пацієнтами без згаданої недуги [96].

Таким чином, ЦД 2 типу бере активну участь в прогресуванні атеросклерозу через численні механізми. Перебіг ГКС у пацієнтів із діабетом має певні особливості, пов'язані з залученням до патологічного процесу більшої кількості вінцевих артерій; часто має малосимптомний чи безсимптомний дебют. Лікування хворих на ГКС та ЦД 2 типу має певні особливості як у гострому, так і віддаленому періоді.

1.4. Сучасні підходи до лікування ГКС та ЦД 2 типу: оптимізація прогнозмодифікуючих стратегій

Менеджмент ГКС залежить від клінічного варіанту. При умові розвитку ІМелСТ основна мета лікування – проведення негайної реваскуляризації шляхом черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) чи, за відсутності технічної можливості його проведення, – фібринолізу [13]. При розвитку ІМбелСТ показана реваскуляризація шляхом ЧКВ у наступні часові терміни: до двох годин (негайна реваскуляризація) – у когорті пацієнтів дуже високого ризику; до 24-х годин (рання реваскуляризація) – у когорті пацієнтів високого ризику; селективно інвазивна стратегія – при низькому ризику [14]. Одні з останніх рандомізованих клінічних досліджень показали чіткий зв'язок проведення ЧКВ при цьому із наявним ризиком: при ризику за шкалою GRACE >140 балів та GRACE <140 балів (TIMACS trial: HR 0,65; 95% CI 0,48–0,89 проти HR 1,12; 95% CI 0,81–1,56; $p = 0,01$; VERDICT trial: HR 0,81; 95% CI 0,67–1,00 проти HR 1,21; 95% CI 0,92–1,60; $p = 0,02$) [114].

Важливим елементом лікування пацієнтів із ГКС є призначення подвійної антитромбоцитарної терапії, тривалість якої залежить від ряду чинників: варіант ГКС, ішемічний ризик та ризик кровотеч, вид реваскуляризації тощо [13, 14].

Хворим на ГКС призначається фармакологічна терапія, яка передбачає призначення бета-адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) чи блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) – при протипоказах до призначення іАПФ (валсартан); блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів (БМР) із метою зменшення ризику розвитку СН, а також статинів у високих дозах [13, 14].

іАПФ, як складова частина прогнозмодифікуючої терапії, показані хворим у ранньому постінфарктному періоді при наявності безсимптомної дисфункції лівого шлуночка чи клінічних проявах СН. За результатами численних досліджень (SAVE, AIRE, TRACE та інш.), де згаданий клас ліків був включеним до лікування в гострому періоді ІМ, відмічене зниження відносного ризику кардіоваскулярної смерті на 26 %, повторної госпіталізації на 27%, повторного ІМ на 20%, порівняно з групою плацебо [115]. Висновки одного із ретроспективних когортних досліджень із залученням 8169 пацієнтів, проведеного в Іспанії (6-річне спостереження; період 2010-2016 р.р.), використання іАПФ або БРА асоційоване зі зниженням майбутніх госпіталізацій із приводу СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзФВ ЛШ) (HR 0,70; 95% CI 0,56–0,88; $p = 0,003$) та майже не впливає на ризик розвитку СН зі збереженою ФВ (СНзФВ) [116].

Призначення β -блокаторів показане для тривалої терапії хворих на ГКС, після реваскуляризації міокарду та в пацієнтів із дисфункцією міокарда ЛШ при відсутності протипоказів [117]. Лікування β -блокаторами, розпочате відразу після гострого періоду ІМ, обумовлює зменшення ризику кардіоваскулярної смерті впродовж року на 30%, однак наступне продовження терапії не підтвердило вірогідної ефективності та залишається нині дискутабельним [118].

Відмічається сумація ефектів окремих класів ліків на прогноз. Так, результати проспективного дослідження 11288 хворих на ІМбелST, яким провели ЧКВ шляхом імплантації покритих стентів, показали позитивний вплив поєднання іАФП та бета-адреноблокаторів на зменшення розвитку великих небажаних серцевих подій (MACE) на 17% (HR = 0,832; 95% CI: 0,704–0,982; p = 0,030) [119].

Аналіз ризику несприятливих подій у ранньому періоді після ІМ в дослідженні EPHESUS став передумовою включення блокатора мінералокортикоїдних рецепторів еплеренону до рекомендацій із лікування хворих на ІМ [120]. У згаданому дослідженні пацієнтам із гострим ІМ, які мали ознаки систолічної дисфункції ЛШ, на фоні стандартної терапії упродовж 16 місяців додатково призначали еплеренон. У групі еплеренону відмічене вірогідне зниження загальної, серцево-судинної смертності та ризику госпіталізацій із приводу СН. Більше того, ефект терапії згаданим препаратом досягався вже в ранні терміни після ІМ, що підтверджено зниженням відносного ризику загальної смерті на 30-у добу захворювання на 31% [120].

Ефективність та безпека статинів у вторинній профілактиці доведена багатьма дослідженнями, тому вони показані всім пацієнтам із ГКС, незалежно від рівнів ХС ЛПНГ у крові [121]. Більше того, мета-аналіз 26 досліджень (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration) показав кращий ефект статинотерапії в режимі високих доз (аторвастатин чи розувастатин) по зменшенню ризику кардіоваскулярної смертності, нефатального ІМ, інсульту та потреби в коронарній реваскуляризації [122].

За даними Korea AMI Registry, призначення статинів після перенесеного ІМ зменшує ризик смерті, реваскуляризації та повторного ІМ незалежно від рівнів наявної супутньої дисліпідемії [123].

Лікування ЦД 2 типу регламентоване щорічними настановами Американської діабетологічної асоціації (ADA). Менеджмент діабету, окрім модифікації способу життя, передбачає дотримання пацієнторієнтованого підходу

з урахуванням рівня глікемії, наявності супутніх недуг (атеросклеротичних ССЗ, СН чи хронічної хвороби нирок (ХХН)), ризику розвитку гіпоглікемії, побічні ефекти, вартість лікування та побажання пацієнта [16].

При лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу препаратом вибору, як і раніше, залишається метформін — ефективний, безпечний та недорогий препарат, який знижує кардіоваскулярний ризик та ризик смерті. Він також позитивно впливає на рівень HbA_{1c}, масу тіла і смертність пацієнтів. Відповідно до сучасних рекомендацій застосуванням метформіну показано одразу після встановлення діагнозу ЦД 2 типу за умови відсутності протипоказів. У випадку верифікованого атеросклеротичного ССЗ додатковими пероральними цукрознижувальними ліками є агоністи рецепторів глюкагонподібного пептиду (арГПП-1); у випадку ризику СН, наявної СН чи ХХН – інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) [16].

Окрім позитивного впливу на показники вуглеводного обміну більшість молекул із групи іНЗКТГ-2 зменшують ризик кардіоваскулярної, загальної смерті та госпіталізації з приводу СН, у тому числі в пацієнтів без діабету [124]. Європейським кардіологічним товариством та багатьма національними товариствами емплагліфлозин, дапагліфлозин уведені для лікування СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзнФВ), як препарати першої лінії [125]. У 2022 році Американська серцева асоціація рекомендує їхнє застосування також у пацієнтів із СН та помірно зниженою чи збереженою фракцією викиду лівого шлуночка [126].

Інгібітори НЗКТГ-2 були синтезовані для лікування ЦД шляхом блокади натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу в проксимальних каналцях нефрона. Ліки покращують метаболічний, гормональний та гемодинамічний гомеостаз організму, що й обумовлює позитивні кардіометаболічні впливи, доведені в численних дослідженнях [127].

Один із останніх систематизованих оглядів та мета-аналіз клінічних досліджень показав, що використання іНЗКТГ-2 зменшує ризик загальної смерті (IRR 0,86 [95% CI 0,78, 0,95]), головних кардіоваскулярних подій (IRR 0,91 [95% CI 0,86, 0,96]), госпіталізацій з приводу СН (IRR 0,69 [95% CI 0,62, 0,76]) та кінцевих стадій ХХН (IRR 0,67 [95% CI 0,53, 0,84]) [128].

Ряд обсерваційних досліджень показали позитивні ефекти даних препаратів у хворих на ІМ [129]. Поряд із цим, тривають ряд рандомізованих клінічних досліджень по вивченню ефективності емпагліфлозину чи дапагліфлозину в хворих на ІМ, проте результати їх ще відсутні: EMMY trial, EMPACT-MI, EMPRESS-MI, DAPA-MI тощо. На основі експериментальних досліджень ймовірний позитивний кардіопротекторний вплив іНЗКТГ-2 при ІМ реалізується через зменшення перед- та післянавантаження на серцевий м'яз, зменшення утворення кетонових тіл та окислення жирних кислот, стимуляцію потенційно антиоксидантних механізмів тощо (рис. 1.3).

Упродовж останніх десятиріч активно вивчають чинники, які захищають міокард від надмірного пошкодження, особливо в умовах відновлення кровоплину після успішного ЧКВ. Однак, відомо, що реперфузія може чинити додатковий пошкоджувальний вплив та погіршувати функцію міокарда: розвивається пошкодження внаслідок ішемії чи реперфузії. Даний феномен (реперфузійний синдром) – головна причина розвитку дисфункції серцевого м'язу, а методи фармакологічного посткондиціонування (призначення ліків перед чи в ранні терміни після відновлення кровоплину з метою кардіопротекції) є важливим складовим елементом терапії хворих на ІМ [130].

Відмічено, що метаболічна модуляція відіграє роль у розвитку гострих ішемічних подій, впливає на результати інтервенційного лікування та попереджає розвиток СН у хворих на ГКС [131]. Враховуючи цю концепцію, ліки, які поліпшують енергетичне забезпечення мають об'єктивні підстави для наступного вивчення.

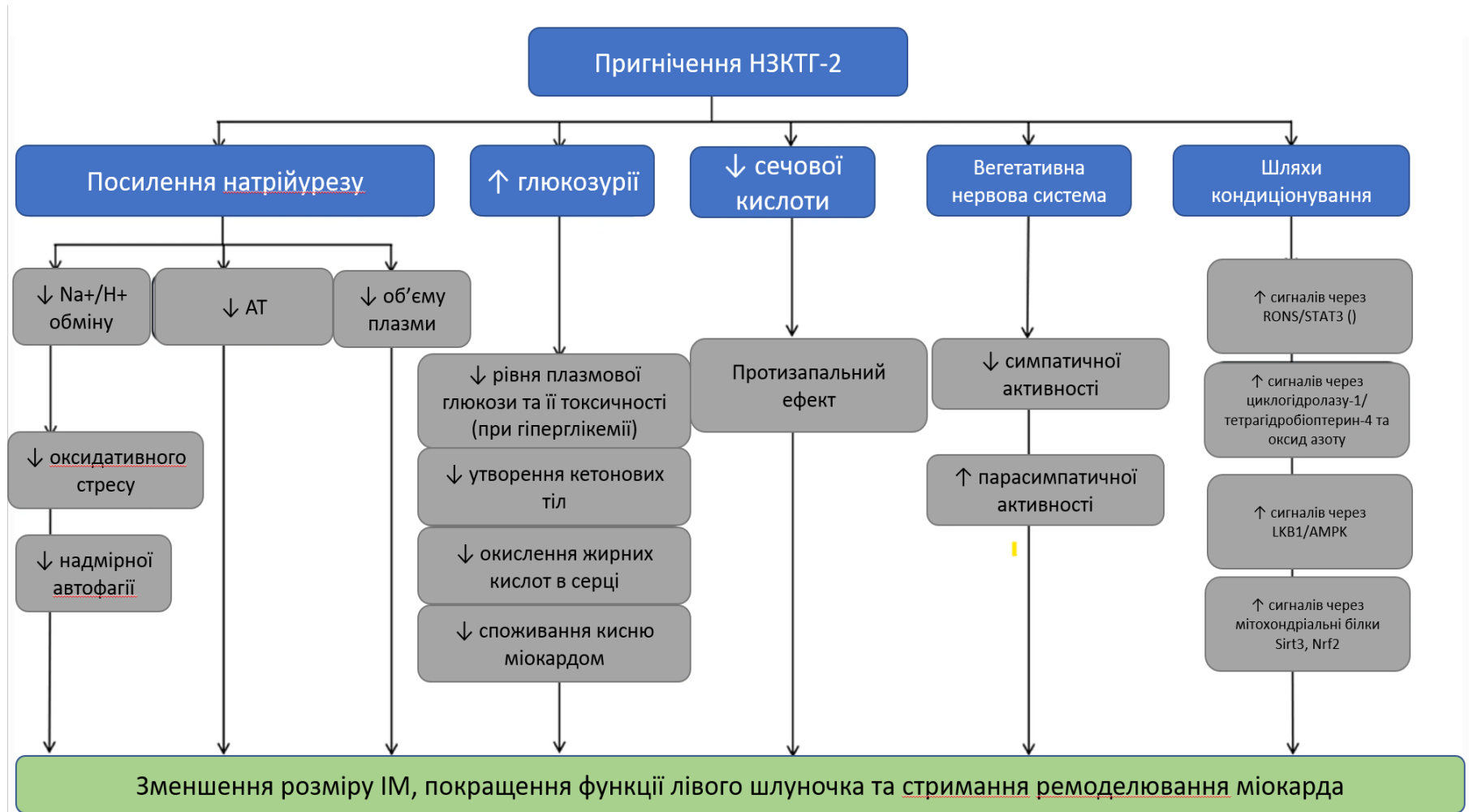


Рис. 1.3. Ймовірні позитивні ефекти використання iNKTG-2 при ІМ (адаптовано за [129]).

Однією з таких молекул є триметазидин. Позитивні ефекти його при ІХС пов'язані зі зниженням β -окислення жирних кислот за рахунок конкуруючого пригнічення довголанцюгової 3-кетואцил CoA тілази (3-КАТ) [132]. Триметазидин також поліпшує рН та попереджає іонний дисбаланс, який часто зустрічається при ішемії міокарда [133].

Із 2013 року триметазидин схвалений настановами Європейського кардіологічного товариства для лікування симптомів стабільної стенокардії із рівнем доказовості II b, як антиангінальний лік другої лінії [134]. Підставою для внесення його в сучасні рекомендації були результати ряду рандомізованих клінічних досліджень. Зокрема, у дослідженні TRIMPOL-II (TRIMetazidine in POland) триметазидин суттєво знижував частоту нападів ангінозного болю та підвищував толерантність до фізичних навантажень у хворих на стенокардію напруги [135]. Подібні результати були продемонстровані і в дослідженнях TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [136], VASCO-angina [137] та CHOICE-2 [138].

Існує невелика кількість досліджень щодо ефективності триметазидину в хворих на ІМ. Зокрема, один із останніх систематизованих оглядів та мета-аналіз (із використанням баз the Cochrane Library, PubMed, China National Knowledge Infrastructure) відмітив позитивний вплив даного ліку на зменшення ймовірності розвитку головних небажаних кардіоваскулярних подій (OR = 0,33; 95% CI = 0,15-0,74; $p = 0,007$) без вірогідного впливу на зменшення короткотермінової смертності, загальної смертності, потреби аорто-коронарного шунтування (АКШ), поворотного ІМ ($p > 0,05$) [139].

Рандомізоване клінічне дослідження LIST (Limitation of Infarct Size with Trimetazidine), де використовувалася парентеральна форма триметазидину в 4 пацієнтів із ІМ перед проведенням ЧШКВ, показало швидшу резолюцію сегменту ST у групі препарату, але без достовірного впливу на скоротливу здатність ЛШ, віддалений прогноз та розмір інфаркту [140]. Натомість, ретроспективний аналіз

353 хворих на ІМ, які були виписані з відділень інтенсивної терапії (дослідження METRO - Management of angina: a retrospective cohort), відмітив виразне зменшення 6-місячної смертності при додатковому застосуванні триметазидину (OR = 0,36; p = 0,02) [141].

Нещодавнє когортне дослідження показало, що застосування триметазидину в хворих на ГКС на тлі супутніх АГ та ЦД 2 типу призвело до більш виразного зменшення рівнів СРП та натрій-уретичного пептиду, а також швидшого в нормування показників вуглеводного та ліпідного обміну [142].

Ефективність молекули також доведена в хворих на ІХС та супутній ЦД 2 типу. Зокрема, дослідження із залученням 510 хворих на ЦД із мультисудинним пошкодженням при коронарній хворобі показало, що після стентування покритими стентами (DES) додаткове призначення триметазидину призводило до зменшення ймовірності поворотної стенокардії чи безбольової ішемії міокарда впродовж 2-річного періоду спостереження та зберігало функцію та структуру ЛШ [143].

Тож, триметазидин демонструє потенційні антиішемічні ефекти, значну кардіопротекторну дію за відсутності небажаного впливу на показники центральної гемодинаміки (частоту серцевих скорочень, АТ) та скоротливу функцію ЛШ, що робить його ідеальним вибором при ГКС, де часто має місце гемодинамічна нестабільність. Окрім того, потенціал використання згаданої молекули в хворих на ГКС повністю не вивчений та потребує клінічних досліджень у перспективі.

Таким чином, перебіг ГКС на тлі ЦД 2 типу має певні патогенетичні та клінічні особливості, які потребують більш детального вивчення. Тривають дослідження окремих класів медикаментозних препаратів, зокрема ІНЗКТГ-2 та триметазидину, щодо вивчення їхньої ефективності та безпеки на різних етапах розвитку та дестабілізації вінцевого атеросклерозу.

РОЗДІЛ 2

ОБ’ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Науково-дослідна робота виконувалася на базі клінічних відділень ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН», а також на клінічних базах Івано-Франківського національного медичного університету: міжкафедральна наукова лабораторія молекулярної діагностики (кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти); комунальне неприбуткове підприємство «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» (клініко-діагностична лабораторія).

2.1. Об’єкт дослідження

Дослідження визначене як відкрите, контрольоване, порівняльне, у паралельних групах.

Було обстежено 124 хворих на ГКС. Діагноз виставляли на підставі скарг, анамнезу, даних фізикального обстеження та результатів загально-клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження відповідно до настанов Європейського Кардіологічного Товариства: «2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation», «2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation», «Fourth universal definition of myocardial infarction» [13, 14, 15], а також вітчизняних «Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (2021) [144] та «Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: гострий

коронарний синдром без елевації сегмента ST» (2021) [145]. Діагноз цукрового діабету виставляли на підставі настанов Американської діабетологічної асоціації «Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021» [146], а також на основі Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (2012) [147].

Критеріями включення в дослідження були: хворі з верифікованим ГКС із чи без супутнього ЦД 2 типу.

Критеріями виключення слугували: особи, віком понад 75 років; гострі розлади мозкового кровообігу; вторинна (симптоматична) АГ; ЦД 1 типу; кетоацидоз будь-якого генезу; гіпертрофічна кардіоміопатія; дилатаційна кардіоміопатія; рестриктивна кардіоміопатія; онкологічна патологія; термінальна стадія хронічної хвороби нирок; печінкова недостатність; захворювання крові; вагітність чи лактація; відомі наявні обмеження чи протипоказання до вживання досліджуваних ліків; недієздатність та обмежена дієздатність; алкогольна чи наркотична залежність; відмова від підписання інформованої згоди щодо участі в дослідженні.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету. Планування та проведення дослідження ґрунтувалося на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Гельсінська декларація), положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice) та чинним законодавством України [148]. Усі учасники підписували інформовану згоду.

Обстежені пацієнти були розподілені наступним чином (рис. 2.1): перша група – 31 хворий на ГКС без ЦД 2 типу; друга група – 93 пацієнти із ГКС та супутнім ЦД 2 типу. Остання, у свою чергу, була розділена на три підгрупи залежно

від призначеної фармакологічної стратегії. Не було вірогідних відмінностей у вікових, гендерних, нозологічних аспектах (тощо) між хворими всіх груп.

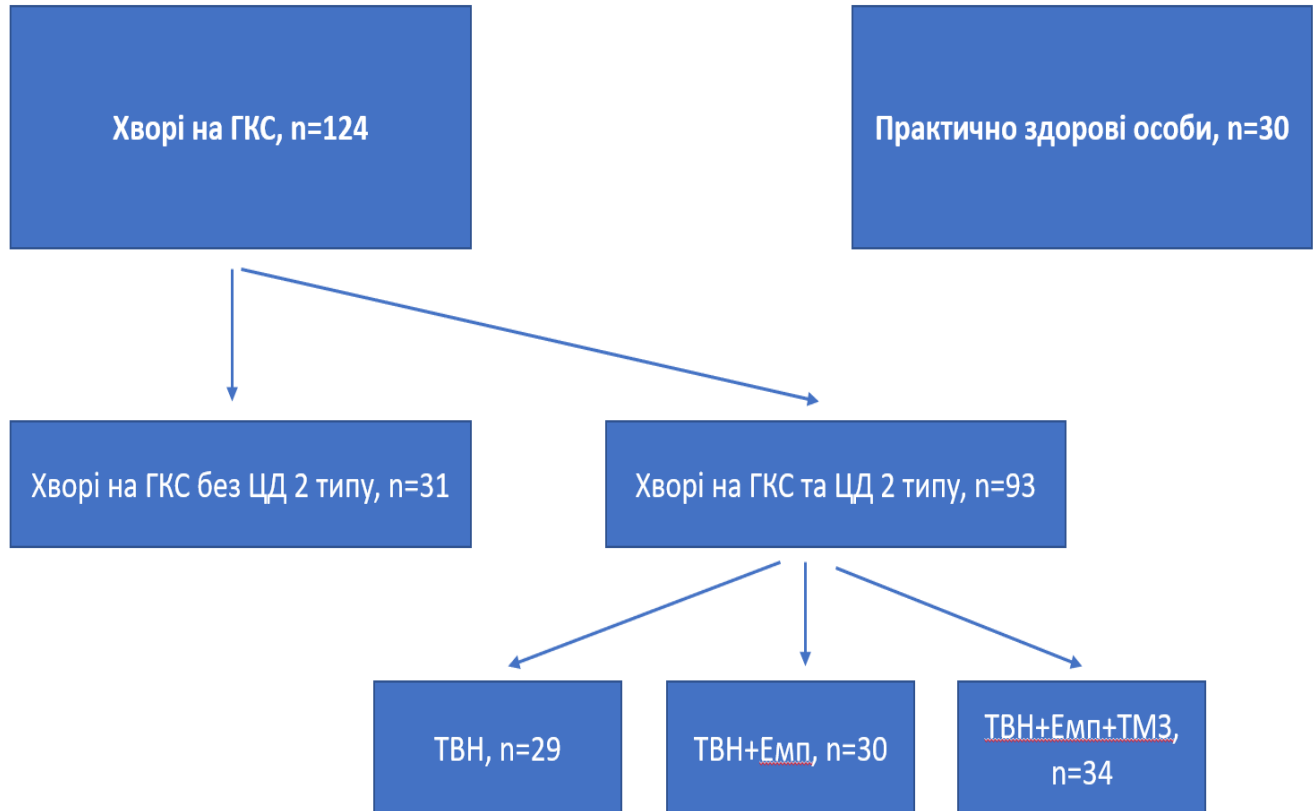


Рис. 2.1. Розподіл обстежених пацієнтів за групами (примітка: ТВН – терапія, відповідна настановам; Емп – емпагліфлозин; ТМЗ – триметазидин)

До складу терапії, відповідної настановам (ТВН), у випадку ГКС включені: модифікація чинників ризику та способу життя (відмова від куріння, раціональне харчування, відповідні до стану пацієнта дозовані фізичні навантаження, унормування маси тіла); за потреби, реваскуляризація міокарда шляхом проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) та медикаментозне лікування. Пацієнтам призначали (відповідно до чинних протоколів та настанов лікування різних варіантів ГКС):

- прямі антикоагулянти: еноксапарин у дозі 1 мг/кг маси тіла двічі на добу параумбілікально (підшкірно) чи фондапаринукс натрію в дозі 2,5 мг/добу (із подібним шляхом введення);
- подвійну антитромбоцитарну терапію в складі: ацетилсаліцилової кислоти в навантажувальній дозі одноразово (300 мг) та згодом – по 75-100 мг/добу, а також препарат із групи антагоністів рецепторів P2Y₁₂ (тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу після навантажувальної дози 180 мг одночасно всередину чи клопідогрель у дозі 300 мг у першу добу та по 75 мг 1 раз на добу згодом);
- один із ухвалених β-адреноблокаторів (бісопролол, метопрололу сукцинат, небіволлол чи карведілол, доза яких залежала від частоти серцевих скорочень (ЧСС) та рівня артеріального тиску (АТ));
- інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (валсартан) у дозі, яка залежала від рівня АТ;
- статин у дозах, визначених для високоінтенсивної терапії (розувастатин – 20-40 мг/добу чи аторвастатин – 40-80 мг/добу);
- інгібітор протонної помпи з метою гастропротекції (зазвичай, пантопразол у дозі 40 мг/добу);
- блокатор мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон чи спіронолактон у діапазоні доз 25-50 мг/добу);
- нітрати короткої чи тривалої дії, або нітратоподібні ліки як засоби антиангінальної терапії (за потреби): нітрогліцерин, ізосорбїду моно- або динітрат, молсидомін.

За необхідності призначали опіоїдні анальгезуючі засоби (морфіну гідрохлорид).

Лікування супутнього ЦД 2 типу було уніфіковане шляхом використання монотерапії бігуанідами (метформін по 1000 мг двічі на добу).

Етап вивчення ефективності досліджуваних лікувальних стратегій передбачав розподіл пацієнтів кожної групи на три підгрупи: із використанням

ТВН; ТВН, та емпагліфлозину в дозі 10 мг раз на добу (Джардінс, виробник Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany; реєстраційне посвідчення UA 14980/01/01, затверджене наказом МОЗ України від 10.12.2020); поєднання ТВН із емпагліфлозином та триметазидином у дозі по 35 мг двічі в день (Тридуктан МВ, виробник ТОВ «Фарма Старт», Україна; реєстраційне посвідчення UA/5030/01/01, затверджене Наказом МОЗ України №231 від 30.01.2019)

Обстеження пацієнтів проводили при поступленні перед початком курсового лікування, а повторні обстеження – на 28-й день та через 3 міс (рис. 2.2).

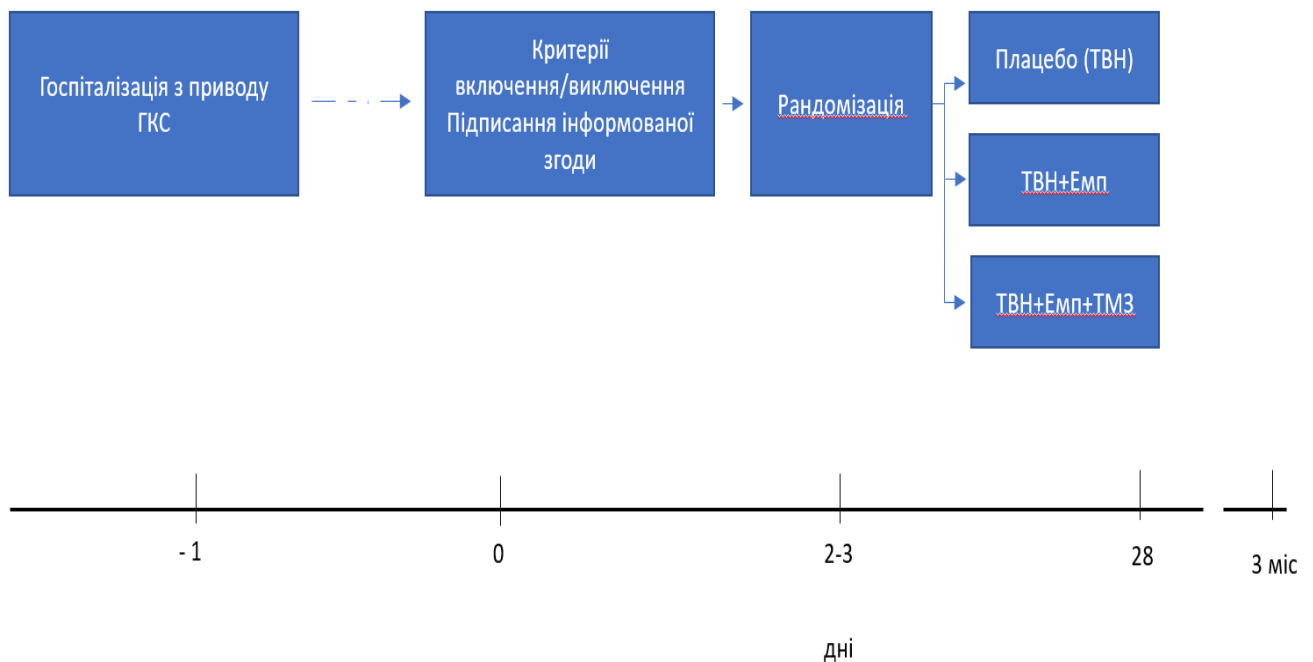


Рис. 2.2. Схема дизайну дослідження (примітки: ТВН – терапія, відповідна настановам; Емп – емпагліфлозин; ТМЗ – триметазидин)

2.2. Методи дослідження

Під час виконання науково-дослідної роботи використовували наступні методи обстеження пацієнтів: аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя;

фізикальне обстеження, в тому числі, із визначенням антропометричних показників; загальноприйнятні лабораторні тести (загальний аналіз крові (із обчисленням лейкоцитарних індексів), біохімічне дослідження крові (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), глюкоза, креатинін, сечовина, калій, натрій тощо); загальний аналіз сечі; визначення вмісту в крові серцевого тропоніну I, NT-proBNP, високочутливого С-реактивного протеїну; ліпідограма; визначення рівнів у крові матричної металопротеїнази -9, галектину-3; дослідження активності моноцитів/макрофагів; електрокардіографія (ЕКГ) у 12-ти стандартних відведеннях; трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ); оцінка якості життя (опитувальник EQ-5D-5L); статистичний аналіз.

2.2.1. Методи загального клінічного обстеження. Усі обстежені хворі підлягали детальному аналізу скарг й анамнезу захворювання. За типові скарги для ГКС вважали біль за грудиною або в ділянці серця давлячого, розпираючого чи пекучого характеру тривалістю понад 20 хвилин, із можливим поширенням у ліве плече, ліву руку (лікоть, китицю), вухо, шию, щелепу; у ряді випадків – відсутність ефекту нітрогліцерину навіть при кількаразовому прийомі; виразну загальну слабкість, холодне пітіння, а також наявність пришвидшеного/сповільненого серцебиття, ознак гострої серцевої недостатності тощо. Ризик внутрішньошпитальної та 6-тимісячної смертності оцінювали за шкалою GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [149].

Фізикальне обстеження проводили відповідно до загальноприйнятих методик. Визначали зріст (у см), масу тіла (у кг), обвід талії (ОТ) (у см). На підставі даних зросту та маси тіла обчислювали індекс маси тіла (ІМТ): $\text{маса тіла}/(\text{зріст})^2$ (кг/м²) [150]. Межі даного показника 18-24,9 кг/м² вважали за нормальні; 25-29,9 кг/м² визначали як надмірну масу тіла; понад 30 кг/м² розцінювали як ожиріння, при цьому: 30-34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня, 35-39,9 кг/м² – II ступеня, понад 40 кг/м² – III ступеня [150]. За допомогою сантиметрової стрічки з динамометром проводили визначення ОТ на видиху (при невтягнутому животі) по уявній лінії, яка проходить

по верхньому краю гребнів клубових кісток. Показники $OT \leq 94$ см для чоловіків, ≤ 80 см для жінок відповідали нормі [151].

Із методів оцінки стану серцево-судинної системи також проводили підрахунок офісної частоти серцевих скорочень (ЧСС) у спокої: після 5 хвилин відпочинку, у лежачому положенні; вимірювання офісного артеріального тиску (АТ) – на референтній руці, сидячи, після 5 хвилин відпочинку (за допомогою апарату Omron HEM-711 DLX, Японія), відповідно до настанов Європейського кардіологічного товариства [152].

2.2.2. Методи лабораторного обстеження. Виконання усіх лабораторних тестів проводили відповідно до вимог положень належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice – GLP) [153].

Гематологічне дослідження виконували на автоматичному аналізаторі “Melet Shloesing MS 4-e” (Melet Shloesing Laboratories, Франція) із визначенням абсолютної кількості лейкоцитів та їх субпопуляцій: нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, моноцитів та базофілів. Для додаткового аналізу показників гемограми проводили обчислення певних лейкоцитарних індексів: індексу співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ), індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ) та індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів та лімфоцитів (ІСН/ЛМ) [154].

Біохімічне дослідження крові проводили на аналізаторі DiaSys StarDust MC15 (DiaSys GmbH, Німеччина). Рівні загального холестерину (ХС), триацилгліцеролів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) у плазмі крові визначали фотоколориметричним методом із використанням наборів реагентів «Cholesterol SL» (EliTechGroup, Франція), «Тригліцериди СпЛ» (СпайЛаб, Україна), «ХСЛПВЩ СпЛ» (СпайЛаб, Україна). За нормальні значення вважали наступні рівні: для ХС, залежно від ризику небажаних кардіоваскулярних подій; для ТГ $< 1,7$ ммоль/л; для холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) $> 1,0$ ммоль/л – для чоловіків, $> 1,3$ ммоль/л – для жінок; для холестерину

ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) $< 1,4$ ммоль/л – як для осіб дуже високого серцево-судинного ризику [5].

Як маркер прогнозу в хворих на ГКС та ЦД 2 типу вивчали триацилгліцерол-глюкозний індекс: $(ТГ \times \text{глюкоза})/2$ [163].

Визначення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) проводили з використанням наборів реагентів «AST» та «ALT», відповідно («СпайнЛаб», Україна). Принцип методик полягає в утворенні забарвлених розчинів 2,4-динітрофенілгідразони α -кетоглутарової та щавлевооцтової кислот унаслідок реакцій переамінування в лужному середовищі; інтенсивність забарвлення яких при довжині хвилі 500-560 нм відповідає активності ферментів у пробі.

Концентрацію креатиніну в крові верифікували за допомогою набору реактивів «Креатинін» («СпайнЛаб», Україна), а сечовини – із використанням набору реагентів «Сечовина СпЛ» («СпайнЛаб, Україна»). Принцип обох методів ґрунтується на утворенні в лужному середовищі забарвленого комплексу з пікриновою кислотою, інтенсивність якого пропорційна вмісту його в пробі.

Рівень глюкози в сироватці крові визначали уніфікованим ферментативним методом із використанням набору реагентів ТОВ «Генезіс» (Україна). Суть методу: у результаті окислення глюкози в присутності глюкозооксидази утворюється пероксид водню, який, у свою чергу, окислює хромоген; останній перетворюється в сполуку, інтенсивність забарвлення якої пропорційна концентрації досліджуваного показника.

Вміст натрію в крові визначали фотоколориметричним методом за допомогою набору реагентів «Натрій СпЛ» (ТОВ «СпайнЛаб», Україна). Принцип методу полягає в тому, що згаданий макроелемент випадає в осад із Mg-ураніл ацетатом, які знаходяться в суспензії у формі жовто-коричневого комплексу з тіогліколевою кислотою. Різниця між контрольним зразком (без осаду натрію) і дослідним зразком відповідає концентрації натрію.

Визначення вмісту калію в сироватці крові проводили фотоколориметричним методом із використанням набору реагентів “Калій СпЛ” (ТОВ “СпайнЛаб”, Україна). Принцип методу: іони даного макроелементу в безбілковому лужному середовищі реагують із тетрафенілборатом натрію (ТРВ-Na) та утворюють мутну, дрібно-дисперсну суспензію тетрафенілборату калію. При цьому, мутність проби прямо пропорційна концентрації калію.

Показники глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у крові визначали з використанням набору реагентів “Глікозильований гемоглобін СпЛ” (ТОВ “СпайнЛаб”, Україна). Методика передбачає використання мічених антитіл та антигенів для прямого визначення відсоткового вмісту HbA1C в цільній крові. У процесі відбувається конкурентне зв'язування загального гемоглобіну та HbA1C зі специфічними латексними частинками пропорційно до їхньої концентрації. Моноклональні антитіла до HbA1C людини, які перехресно мічені козячими антитілами до IgG мишей, специфічно взаємодіють із HbA1C з утворенням аглютинації латексних частинок. Виразність аглютинації залежить від кількості зв'язаного HbA1C. Збільшення мутності суміші вимірюється на фотометрі; значення HbA1C % в пробах при цьому обчислюється за встановленою калібрувальною залежністю..

Визначення рівнів N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у крові проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) із використанням набору реагентів “ NT-proBNP” (Biomedica Slovakia s.r.o, Словаччина). Принцип методу: зв'язування згаданого протеїну моноклональними антитілами з пероксидазою хрину; зазначений комплекс після серії інкубацій та промивок зафарбовується розчином тетраметилбензидину, інтенсивність якого відповідає концентрації NT-proBNP.

Вміст високочутливого С-реактивного протеїну (вч-СРП) у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням наборів реагентів “hs-CRP ELISA Kit” (Cusabio, Китай). Принцип методу ґрунтується на зв'язуванні даного білка

моноклональними антитілами з пероксидазою хрому; отримана суміш після серії інкубацій та промивок зафарбовується розчином тетраметилбензидину та зчитується ІФА-аналізатором.

Рівні в сироватці крові серцевого тропоніну I (сТнI) виявляли методом ІФА з використанням набору реагентів «Тропонін-I-ІФА» (Хема Медика, Україна). Визначення даного показника ґрунтується на використанні «сендвіч»-варіанту ІФА. На внутрішній поверхні лунок планшета іммобілізовані мишачі моноклональні антитіла проти людського тропоніну I. При додаванні досліджуваного зразка до лунок планшету відбувається зв'язування тропоніну I з антитілами на твердій фазі. Комплекс, який утворився, виявляється за кон'югатом мишачих моноклональних антитіл проти тропоніну I людини з пероксидазою хрому. Під час інкубації з розчином субстрату тетраметилбензидину рідина в лунках забарвлюється; при цьому, інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації тропоніну I в досліджуваному зразку.

Вміст у плазмі крові матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) визначали методом ІФА за допомогою набору тест-системи “Human MMP-9 coated ELISA kit” (“Bender MedSystems”, Австрія). Принцип методу – це зв'язування даного білка біотин-кон'югованими моноклональними антитілами до ММП-9, інкубації з стрептавідином HRP та серії промивань. Забарвлення формується при поєднанні утвореного субстрату з розчином HRP, а реакція зупиняється шляхом додавання кислоти та фіксується при довжині хвилі 450 нм.

Рівні галектину-3 у сироватці крові визначали ІФА методом за набором «Human Galectin-3» (Platinum ELISA, eBioscience, Австрія). Принцип методу полягає в зв'язуванні даного білка біотин-кон'югованими моноклональними антитілами до нього, інкубації з стрептавідином та серії промивань. Забарвлення формується при поєднанні утвореного субстрату з реагентом для детекції, а реакція зупиняється шляхом додавання стоп-розчину та фіксується при довжині хвилі 450 нм.

Для оцінки функціонального стану моноцитів/макрофагів периферійної крові проводили їхнє виділення за методом H. Recalde [155].

Кров із ліктьової вени забирали в кількості 15 мл у пластикові пробірки (Falcon Plastics, Канада). В якості антикоагулянту використовували динатрієву сіль ЕДТА (1,8 мг/мл). Після центрифугування при 700g упродовж 20 хвилин відбирали плазму і лейкоцитарний концентрат, розміщений на поверхні еритроцитарної маси. Для видалення тромбоцитів лейкоцитарний концентрат двічі промивали 6 – 8 об'ємами фосфатно-сольового буферу, що містив 0,4 мг/мл динатрієвої солі ЕДТА, центрифугуючи щоразу при 200g по 5 хвилин. Суспензію моноцитів отримували шляхом флотації в градієнті густини (1,077 – 1,078) суміші “фікол (Uppsala, Швеція)-верографін (Sprofa, Чехія)” після попередньої інкубації лейкоцитарного концентрату при 37°C у вільній від тромбоцитів аутологічній плазмі, що містила хлорид натрію у вищій, ніж фізіологічна, концентрації. Чистота суспензії моноцитів (89 – 96%) підтверджена імуофлуоресцентним методом із використанням моноклональних анти-CD14 антитіл. Життєздатність клітин у суспензії була підтверджена тестом із трипановим синім і складала 89 – 93%. Після перерахунку та розподілу (1×10^6 клітин на лунку) проводили інкубацію моноцитів у середовищі 199, що містило 30% аутосироватку крові, інактивовану в термостаті при температурі 56°C протягом 2-х годин, 100 ОД/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину та 10 мкг/мл фунгізону (Gibco, Grand Island, NY, USA) у 24-лункових пластикових кластерах для тканинних культур (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) упродовж доби при температурі 37°C в атмосфері 5% вуглекислого газу + 95% атмосферного повітря. Після інкубації супернатант обережно відбирали та заморожували при температурі -20°C до наступного визначення базальної продукції цитокінів.

Концентрацію цитокінів (інтерлейкіну -1 β (ІЛ-1 β) фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну 10 (ІЛ-10)) у супернатанті культури

моноцитів/макрофагів визначали методом ІФА за допомогою наборів реагентів “IL-1 β Elisa” (Elabscience, США), “TNF-alfa ELISA” (Labor Diagnostika Nord, Німеччина), “Biotrak IL-10 EIA System” (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія), відповідно. Метод ґрунтується на принципі зв’язування цитокінів, які є в досліджуваному біологічному субстраті, специфічними антитілами. Один тип антитіл іммобілізується на внутрішніх поверхнях лунок планшету для мікротитрування. Другий тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули цитокіну додавали в лунки у вигляді кон’югату з біотином. Індикаторним компонентом є кон’югат пероксидази хрину зі стрептавідином, що володіє високою спорідненістю з біотином. Після ряду послідовних інкубацій та промивок у лунки вносили кон’югат пероксидази зі стрептавідином, знову інкубували, промивали, вносили субстрат та вимірювали активність зв’язаної пероксидази (як індикаторного ферменту) із використанням автоматичного фотометра для мікропланшет.

2.2.3. Інструментальні методи дослідження. ЕКГ проводили в 12-ти стандартних відведеннях, у положенні лежачи, після 10 хвилин відпочинку з використанням апарату «Юкард-100» (Ютас, Україна). За потреби застосовували системи додаткових відведень ЕКГ. Обчислювали ЧСС, величини інтервалів PR, QT, QTc (за формулою Н.С. Bazett) та комплексу QRS [156].

Гострий ІМ діагностували за наявності гострого пошкодження з проявами гострої міокардіальної ішемії та з верифікацією зростання чи зниження рівнів серцевого тропоніну в крові, коли хоча б одне значення перевищувало верхню межу норми та за умови верифікації хоча б одного з нижче наведених ознак: симптоми ішемії міокарда (типовий больовий синдром); нові ішемічні зміни на ЕКГ (елевація сегменту ST, інверсія зубця Т при STEMI; депресія сегменту ST, інверсія зубця Т при NSTEMI); формування патологічних зубців Q чи QS [15]. Головні ЕКГ-критерії ГКС наведені в табл. 2.1, відповідно до настанов Європейського кардіологічного товариства.

Таблиця 2.1

Головні ЕКГ-критерії гострої ішемії/пошкодження міокарда при ГКС

Параметр	Ознака
Елевація сегменту ST	Поява нової елевації сегменту ST у двох суміжних відведеннях ЕКГ від точки j $\geq 0,1$ мВ, окрім V2-3 У відведеннях V2-3 $\geq 0,15$ мВ – для жінок; $\geq 0,20$ мВ – для чоловіків ≥ 40 років; $\geq 0,25$ мВ – для чоловіків до 40 років
Депресія сегменту ST та зміни зубця Т	Поява нової горизонтальної чи низхідної депресії сегменту ST $\geq 0,5$ мм у двох суміжних відведеннях та/чи інверсія зубця Т >1 мм у двох суміжних відведеннях; із високим зубцем R (або R/S > 1)
Патологічний зубець Q	Шириною $\geq 0,02$ с у відведеннях V2-V3, чи формування QS Шириною $\geq 0,03$ с та глибиною $\geq 0,1$ у відведеннях I, II, aVL, aVF, V4-6 (за умови наявності в 2-х суміжних відведеннях) – мВ або формування QS

Примітка: адаптовано за настановами Європейського кардіологічного товариства [15].

При формуванні повної блокади лівої ніжки пучка Гіса для верифікації гострого ІМ на ЕКГ використовували критерії E. Sgarbossa, які характеризуються конкордантним підвищенням ST > 1 мм у відведеннях із позитивним комплексом QRS; конкордантною депресією ST > 1 мм у V₁-V₃; значною конкордантністю ST > 5 мм у відведеннях із негативними комплексами QRS [157].

Із метою верифікації ознак гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) на ЕКГ розраховували індекс Sokolow-Lyon та критерій Cornell. Індекс Sokolow-Lyon

обчислювали за наступною формулою: $S у V_1 + R у V_5$ або V_6 (той, який найбільший) ≥ 35 мм, а індекс Cornell – за наступною формулою: $S у V_3 + R у aVL > 28$ мм (для чоловіків) та $S у V_3 + R у aVL > 20$ мм (для жінок) [152].

Трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили на апараті Toshiba Nemio XG (Toshiba, Японія) із апікального та парастернального доступів по довгій осі у В- та М-режимах із використанням секторального датчика (3,5 МГц), відповідно до спільних настанов Американського ехокардіографічного товариства та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації [158].

У положенні хворого на лівому боці визначали ознаки систолічної та діастолічної функції міокарда. У позиції парастернальної довгої осі лівого шлуночка в двомірному режимі проводили М-модальне дослідження, при якому визначали розмір лівого передсердя в діастолу (ЛП, см), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШПс, ТМШПд, см) і задньої стінки (ТЗСЛШс, ТЗСЛШд, см) лівого шлуночка в систолу і діастолу, кінцевий систолічний (КСР, см) і кінцевий діастолічний розміри (КДР, см) лівого шлуночка.

У чотирикамерній апікальній позиції вимірювали поздовжній і поперечний розміри порожнини ЛШ у систолу та діастолу. На підставі отриманих результатів обчислювали ряд показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та систолічної функції ЛШ. Кінцевий діастолічний об'єм (КДО, мл) обчислювали планіметричним методом Сімпсона за формулою:

$$КДО = (8 \times Ad) : 3 \times \pi \times ЛШ \text{ дв}, \quad (2.1)$$

де Ad – площа порожнини ЛШ в діастолу (см^2); $ЛШ \text{ дв}$ – поздовжній розмір порожнини ЛШ в діастолу (см).

Кінцевий систолічний об'єм (КСО, мл) обчислювали за наступною формулою:

$$КСО = (8 \times A_s) : 3 \times \pi \times ЛШС \partial v, \quad (2.2)$$

де A_s - площа порожнини ЛШ в систолу (см^2); ЛШС дв – поздовжній розмір порожнини ЛШ в систолу (см).

Ударний об'єм (УО, мл) ЛШ обчислювали за формулою:

$$УО = КДО - КСО, \quad (2.3)$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм ЛШ (мл); КСО – кінцевий систолічний об'єм ЛШ (мл).

Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ, %) обчислювали за формулою:

$$ФВ = (КДО - КСО) / КДО, \quad (2.4)$$

де КДО – кінцевий діастолічний об'єм ЛШ (мл); КСО – кінцевий систолічний об'єм ЛШ (мл).

Із метою оцінки характеру ремоделювання ЛШ аналізували наступні параметри. Маса міокарда ЛШ (ММЛШ, г) очислювалася за формулою ASE:

$$ММЛШ = 0,8 \times 1,04 \times [(КДР + ТЗСЛШд + ТМШПд)^3 - (КДР)^3] + 0,6, \quad (2.5)$$

де КДР – кінцевий діастолічний розмір ЛШ (см); ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (см); ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (см).

Для більш об'єктивної оцінки наявності гіпертрофії ЛШ та її ступеня застосовували індексну величину ММЛШ, враховуючи індивідуальні конституційні особливості обстежених осіб:

$$ІММЛШ = ММЛШ / S, \quad (2.6)$$

де ІММЛШ ($\text{г}/\text{м}^2$) – індекс маси міокарда ЛШ; S – площа поверхні тіла, обчислена за номограмою De Bois (м^2). Відповідно до чинних настанов

Європейського кардіологічного товариства гіпертрофією ЛШ вважали підвищення ІММЛШ понад 115 г/м^2 – для чоловіків та понад 95 г/м^2 - для жінок [152].

Для оцінки діастолічної функції ЛШ у всіх хворих вивчався трансмітральний кровотік методом імпульсно-хвильової і постійної хвильової доплер-ЕхоКГ із апікального доступу зі встановленням контрольного об'єму в порожнині ЛШ відразу під стулками мітрального клапану за стандартною методикою [158].

2.2.4. Методика оцінки якості життя. У сучасній медицині методи оцінки якості життя (ЯЖ) поділяються на загальні та хвороб-специфічні. Перші дозволяють, незалежно від дослідної популяції, виду недуги та особливостей лікування, зробити судження про стан ЯЖ пацієнтів: MOSS 36 (Medical Outcomes Study 366-Item Short Form health survey), SIP (Sickness Impact Profile), NHP (Nottingham Health Profile), EQ-5D (European Quality of Life – 5 Dimensions), QWB (Quality of Well Being Scale), COOP (Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project) Charts, HUI (Health Utilities Index), PQVs (Process Quality Values), GHQ (General Health Questionnaire), тощо. До другої категорії належать методики, які спеціально розроблені для визначення ЯЖ у хворих на певні захворювання [161].

У дослідженні використовували опитувальник EQ-5D-5L, який розроблений міжнародною дослідницькою групою EuroQoL Group у 2009 році для поліпшення оцінки ЯЖ, враховуючи кращу чутливість, ніж попередні версії [160].

Згаданий опитувальник складається з двох частин: першої, яка включає в себе п'ять пунктів (хода, самообслуговування, повсякденна активність, наявність болю/дискомфорту, наявність тривоги/депресії), які пацієнт заповнює шляхом відмітки найбільш прийнятної для нього на даний момент рівня виразності ознаки (рис. 2.3) та другої: аналогової шкали з градуванням від 0 до 100, визначеної для суб'єктивної оцінки стану власного здоров'я пацієнтом, де 0 – це найнижчий можливий рівень, а 100 – найвищий (рис. 2.4).

У кожному розділі оберіть **ОДНЕ** твердження, яке характеризує Ваш стан здоров'я

СЬОГОДНІ

ХОДЬБА

- Не маю жодних проблем із ходьбою
- Незначний дискомфорт при ходьбі
- Помітний дискомфорт при ходьбі
- Значний дискомфорт при рухах
- Не можу вільно пересуватись

САМООБСЛУГОВУВАННЯ

- Не маю жодних проблем у догляді за собою
- Незначний дискомфорт при догляді за собою
- Помітний дискомфорт при догляді за собою
- Виражений дискомфорт при догляді за собою
- Не можу самостійно доглянути за собою

ПОБУТОВА АКТИВНІСТЬ

- Не маю жодних проблем із звичною активністю
- Незначний дискомфорт при звичній активності
- Помітний дискомфорт при звичній активності
- Виражений дискомфорт при звичній активності
- Не можу виконувати мою звичну активність

БІЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- Не маю жодних больових відчуттів чи дискомфорту
- Незначна біль та дискомфорт
- Помітний біль чи дискомфорт
- Значний біль та дискомфорт
- Нестерпний біль чи дискомфорт

ТРИВОГА/ДЕПРЕСІЯ

- Не маю жодних ознак тривоги чи депресії
- Незначна тривожність чи депресія
- Помітна тривожність чи депресія
- Виражена тривожність чи депресія
- Наздвичайна тривожність чи депресія

Рис. 2.3. Опитувальник EQ-5D-5L (перша частина)

Наскільки добре чи погано Ви себе почуваєте СЬОГОДНІ.
 Шкала пронумерована від 0 до 100.
 100 – найкраще можливе самопочуття.
 0 – найгірше можливе самопочуття.
 Позначте на шкалі який стан Вашого здоров'я СЬОГОДНІ на Вашу думку.
 Запишіть цифру у графі нижче.

Ваш стан здоров'я

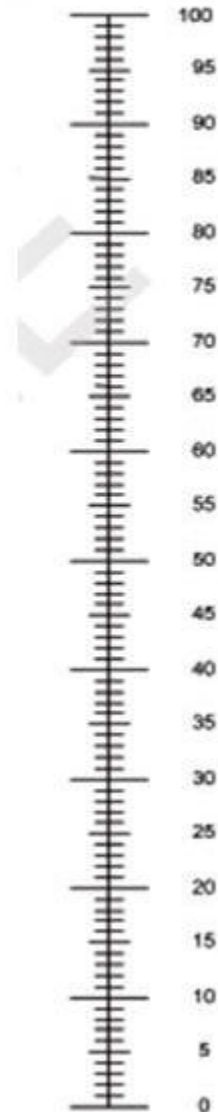


Рис. 2.4. Опитувальник EQ-5D-5L: візуальна шкала оцінки якості життя

2.2.5. Статистичні методи дослідження. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили з використанням стандартного пакету програми “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Із метою перевірки гіпотези нормальності розподілу застосовували тест Shapiro-Wilk. Визначали середнє арифметичне (M) та похибку середнього арифметичного (m) у випадку нормального розподілу; при розподілі, відмінному від нормального, визначали медіану та її 25 – 75 інтерквартильний розмах (Me [LQ; UQ]).

Метод t-критерію Student для залежних чи незалежних величин використовували при порівнянні параметричних даних, а при порівнянні непараметричних даних застосовували U-критерій Mann-Whitney (для незалежних величин); при аналізі залежних величин – T - критерій Wilcoxon.

Якісні дані виражалися у вигляді частот (n) та долей (%). Порівняльний аналіз проводили з використанням критерію χ^2 .

Методи кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Pearson чи Spearman застосовували для виявлення наявності та оцінки сили зв'язків між ознаками; гамма та ф-коефіцієнт – із метою оцінки зв'язку бінарних ознак.

Для порівняння трьох та більше незалежних груп за спільною ознакою проводили аналіз ANOVA (для параметричних величин) та ANOVA за Kruskal-Wallis (для непараметричних величин).

Із метою виявлення взаємозв'язків та оцінки ступеню впливу окремих показників проводили логістичний регресійний аналіз.

Прогностичну значущість показників по настанню несприятливих серцево-судинних подій (кінцевих точок) оцінювали за відносним ризиком (RR) та відношенням шансів (OR) із довірчим інтервалом (CI) 95 %.

Відмінність вважали вірогідною за умови рівня значущості $p < 0,05$ [163].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Із метою проведення дослідження розподіл хворих (відповідно до дизайну) здійснювали в міру їхнього поступлення до відділення екстреної ендоваскулярної хірургії з рентгеноопераційною ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН.

3.1. Клінічна характеристика хворих на гострий коронарний синдром на тлі супутнього цукрового діабету 2 типу

Середній вік обстежених пацієнтів із ГКС склав ($67,3 \pm 10,4$) років; 63 (50,8%) хворих були чоловічої статі. Чоловіки з даною недугою у віковому аспекті були молодшими від жінок: ($59,5 \pm 10,8$) років, проти ($69,9 \pm 10,5$) років ($p < 0,05$). Водночас, розвиток ГКС у ранньому віці (до 50 років) невірогідно частіше траплявся серед чоловічої популяції: у 27 (38,9%) випадків, проти 11 (20,8%), відповідно ($\chi^2 = 1,827$; $p = 0,17$).

Серед когорти хворих на ГКС його варіант без стійкої елевації сегменту ST був верифікованим у 24 (19,4%) випадках; натомість ГКС зі стійкою елевацією сегменту ST – у 100 (80,6%) випадках. Супутній ЦД 2 типу обумовлював вищу частоту розвитку гострого ІМ зі стійкою елевацією сегменту ST (STEMI): 79 (84,9%) випадків, проти 21 (67,7%) випадків ($\chi^2 = 20,881$; $p < 0,01$).

Залучення до патологічного процесу передньо-бокової ділянок лівого шлуночка в хворих на STEMI із відмічали в 61 (61,0%) випадків (рис. 3.1). Нижня стінка лівого шлуночка була пошкоджена в 25 (25,0%) випадків; у 10 (10,0%) випадках – передня стінка лівого шлуночка, а в 4 (4,0%) випадках мала місце локалізація патологічного процесу на боковій стінці лівого шлуночка.

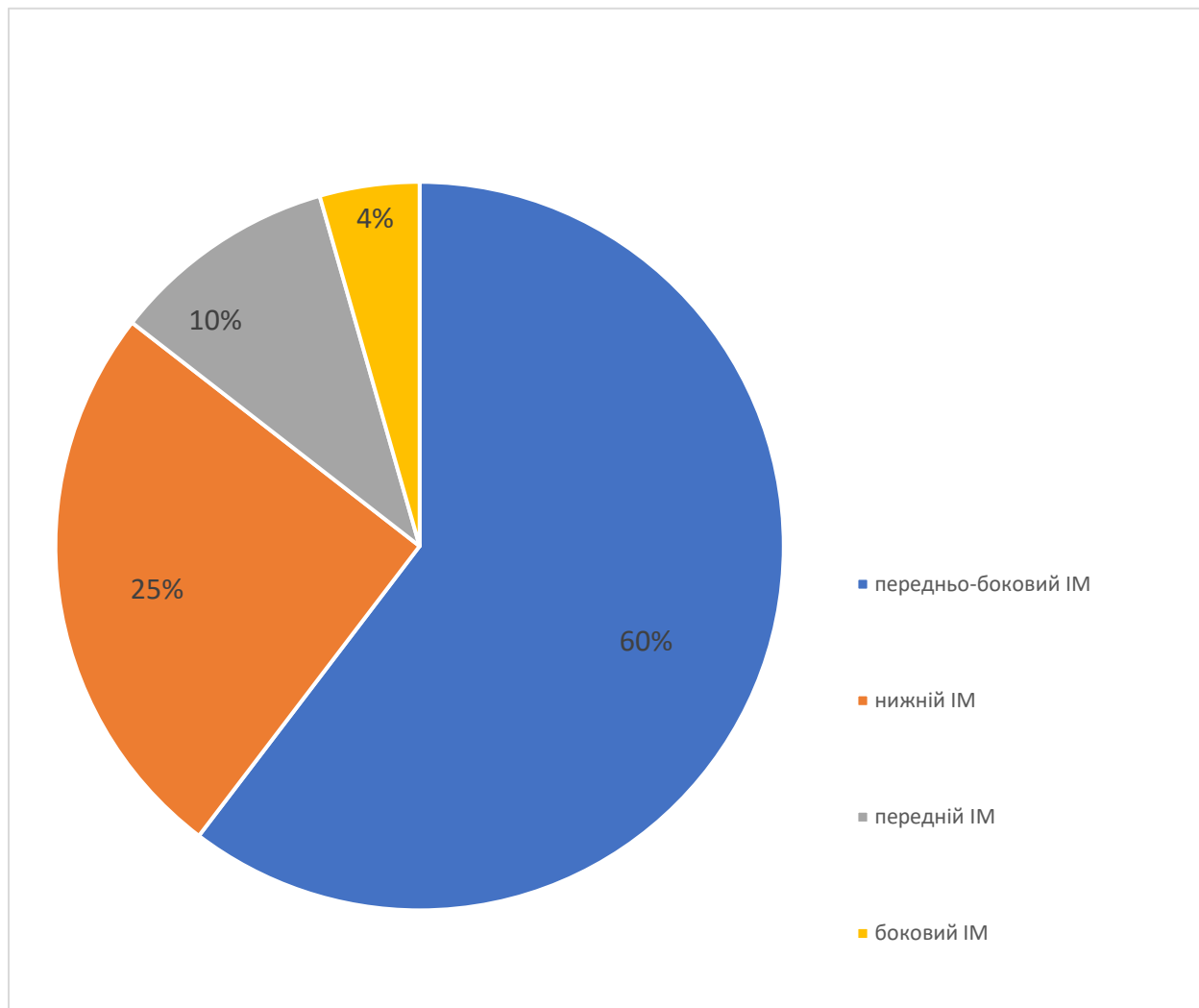


Рис. 3.1. Локалізація пошкодження стінок ЛШ в обстежених хворих на STEMI

Для встановлення закономірностей впливу ЦД 2 типу на перебіг та наслідки ГКС обстежені пацієнти з ГКС були розподілені на дві групи наступним чином: перша група – 31 хворий на ГКС без ЦД 2 типу; друга група – 93 хворі на ГКС та супутній ЦД 2 типу. Між хворими досліджуваних груп не було вірогідних відмінностей у вікових чи гендерних аспектах.

Домінуючим виявленням інфаркт-залежної артерії в усіх обстежених групах була передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії: у 10 (47,6%) пацієнтів

із STEMI та в 41 (50,9%) пацієнтів із STEMI та ЦД (табл. 3.1). Супутній ЦД 2 типу призводив до зростання виявлення багатосудинного пошкодження вінцевих артерій, щонайменше, утричі: у 29 (36,7%) випадків, проти 2 (9,5%) випадків ($\chi^2=4,358$; $p<0,001$) ($p=0,036$).

Таблиця 3.1

**Верифікована інфаркт-залежна вінцева артерія у хворих на STEMI
(за даними коронароангіографії)**

ІЗА	STEMI, n=21	STEMI+ЦД, n=79
ПМШГ ЛКА	10 (47,6%)	41 (50,9%)
ОГ ЛКА	6 (28,6%)	6 (7,6%)*
ПКА	3 (14,3%)	3 (3,9%)*
МСП	2 (9,5%)	29 (36,7%)*

Примітки: * - вірогідність різниці $p<0,05$, порівняно з першою групою; ІЗА – інфаркт-залежна вінцева артерія; ПМШГ ЛКА – передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії; ОГ ЛКА – огинаяча гілка лівої коронарної артерії; ПКА – права коронарна артерія; МСП – мультисудинне пошкодження.

Для хворих із супутнім ЦД був більш характерним нетиповий больовий синдром при ГКС: у 40 (43,0%) пацієнтів, проти та 7 (22,6%) пацієнтів ($\chi^2=4,123$; $p=0,042$) (табл. 3.2). Ймовірність виникнення нетипового початку ГКС при наявному супутньому ЦД 2 типу – середньої сили ($\phi=+0,25$; $p<0,05$).

Загальна слабкість та запаморочення (синкопальні стани) зустрічалися однаково часто в обох групах обстежених пацієнтів: 29 (93,5%), проти 84 (90,3%) випадків ($p>0,05$) та 3 (9,7%), проти 7 (7,5%) випадків ($p>0,05$), відповідно.

Характерною ознакою розвитку ГКС за умови наявного ЦД було виявлення більшої частоти задишки: у 75 (80,6%) випадках, проти 15 (48,4%) випадків

($\chi^2=12,127$; $p<0,001$). Ймовірність розвитку задишки/задухи при наявному супутньому ЦД 2 типу – середньої сили ($\phi=+0,37$; $p<0,05$).

Таблиця 3.2

Особливості ангінозного болю в хворих на ГКС

Характер болю	ГКС, n=31	ГКС+ЦД, n=93
Типовий біль/дискомфорт	24 (77,4%)	53 (56,9%)*
Нетиповий початок	7 (22,6%)	40 (43,0%)*
Задишка/задуха	15 (48,4%)	75 (80,6%)*
Загальна слабкість	29 (93,5%)	84 (90,3%)
Запаморочення, синкопе	3 (9,7%)	7 (7,5%)

Примітки: * - вірогідність різниці $p<0,05$, порівняно з першою групою; *** - вірогідність різниці $p<0,001$, порівняно з першою групою.

Фізичний стрес та психоемоційне перенапруження були головними провокуючими чинниками виникнення ГКС в усіх групах обстежених хворих (рис. 3.2). На вплив фізичної роботи на розвиток ГКС вказували 16 (51,6%) хворих першої групи та 46 (49,5%) хворих другої групи ($p>0,05$). Відповідно, розвиток дестабілізації вінцевого атеросклерозу внаслідок психоемоційного стресу відмічали в 11 (35,5%) пацієнтів першої групи та в 29 (31,2%) пацієнтів другої групи ($p>0,05$).

Відмітили тенденцію до більшої частоти розвитку ГКС у спокої за умови наявного ЦД типу. Так, відсутність чіткого зв'язку з фізичним чи емоційним перенапруженням та виникненням ГКС у спокої відмічена в 4 (12,9%) обстежених хворих на ГКС без супутнього ЦД, а також 18 (19,3%) хворих на ГКС, який виник на тлі супутнього ЦД 2 типу ($p>0,05$).

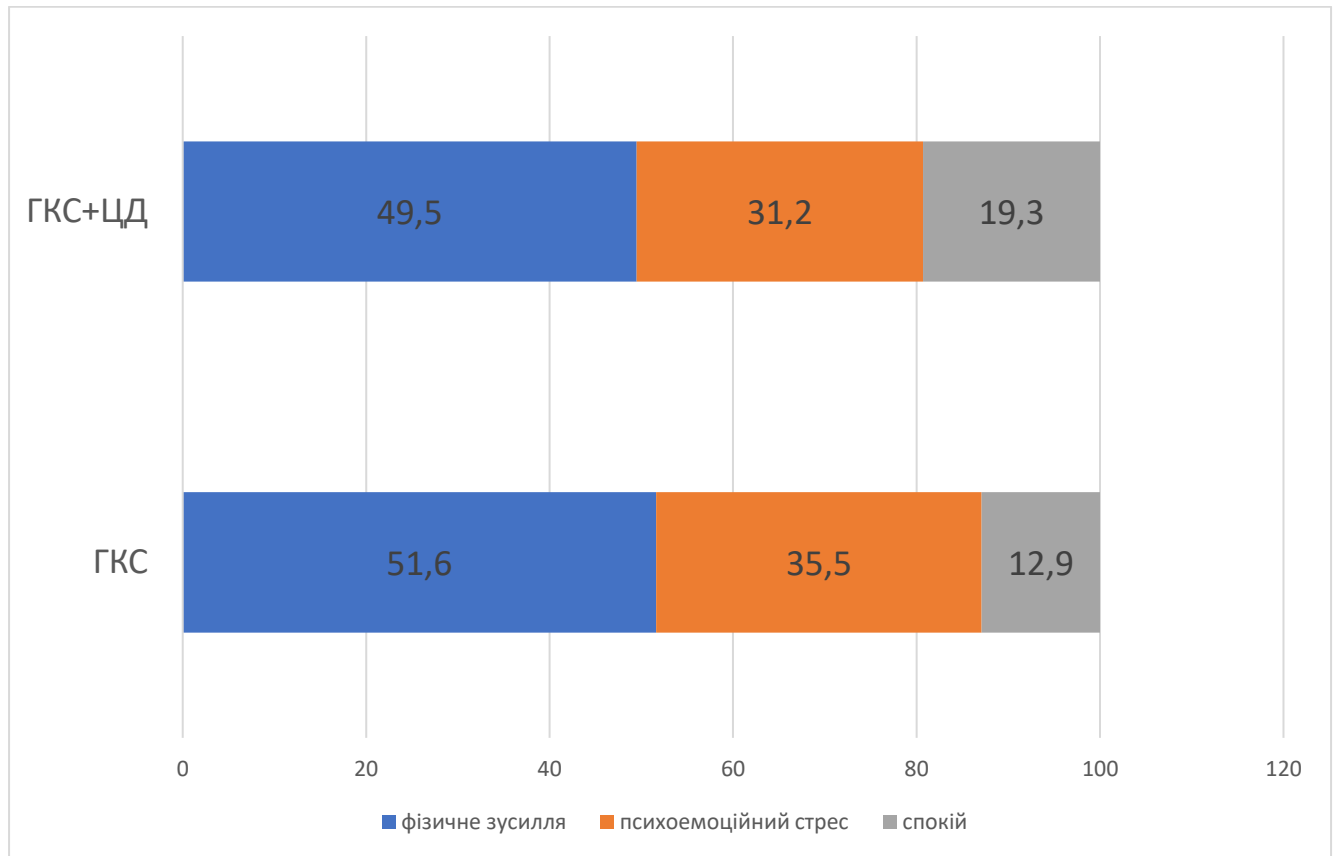


Рис. 3.2. Головні пускові чинники розвитку ГКС (у %) в обстежених пацієнтів (вірогідність різниці між показниками $p > 0,05$)

Проведено оцінку прогнозу при гострому ІМ і тяжкості ураження міокарда за Т. Killip [162] (табл. 3.3). Зауважимо, що відповідно до протоколу хворі на ГКС та гостру СН ІV класу за Killip не були включені до даного дослідження.

Наявний ЦД 2 типу погіршував прогноз у хворих на ГКС, що проявлялося більшою часткою пацієнтів із вищим класом гострої СН серед другої групи обстежених осіб. Так, доля хворих із проявами гострої СН Killip I серед пацієнтів першої групи була 19 (61,3%) осіб, а серед пацієнтів із супутнім ЦД – 29 (31,2%) осіб ($\chi^2=8,883$; $p=0,003$).

ГСН Killip II в обстежених хворих верифікували в 7 (22,6%) та 31 (33,3%) випадків, відповідно ($\chi^2=1,268$; $p=0,26$). Натомість, III клас ГСН відмічали в 5

(16,1%) пацієнтів першої групи та 33 (35,5%) пацієнтів другої групи ($\chi^2=4,098$; $p=0,042$).

Таблиця 3.3

Клас СН в обстежених хворих на ГКС відповідно до класифікації Т. Killip

Клас СН	Хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
I	19 (61,3%)	29 (31,2%)**
II	7 (22,6%)	31 (33,3%)
III	5 (16,1%)	33 (35,5%)*
IV	0	0

Примітки: * - вірогідність різниці $p<0,05$, порівняно з першою групою; ** - вірогідність різниці $p<0,01$, порівняно з першою групою.

Встановлений середньої сили зв'язок між супутнім ЦД 2 типу в хворих на ГКС та розвитком тяжчого класу гострої СН за Killip ($\phi=+0,28$; $p<0,05$).

Стратифікація ризику небажаних кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ГКС за шкалою GRACE наведена на рис. 3.3.

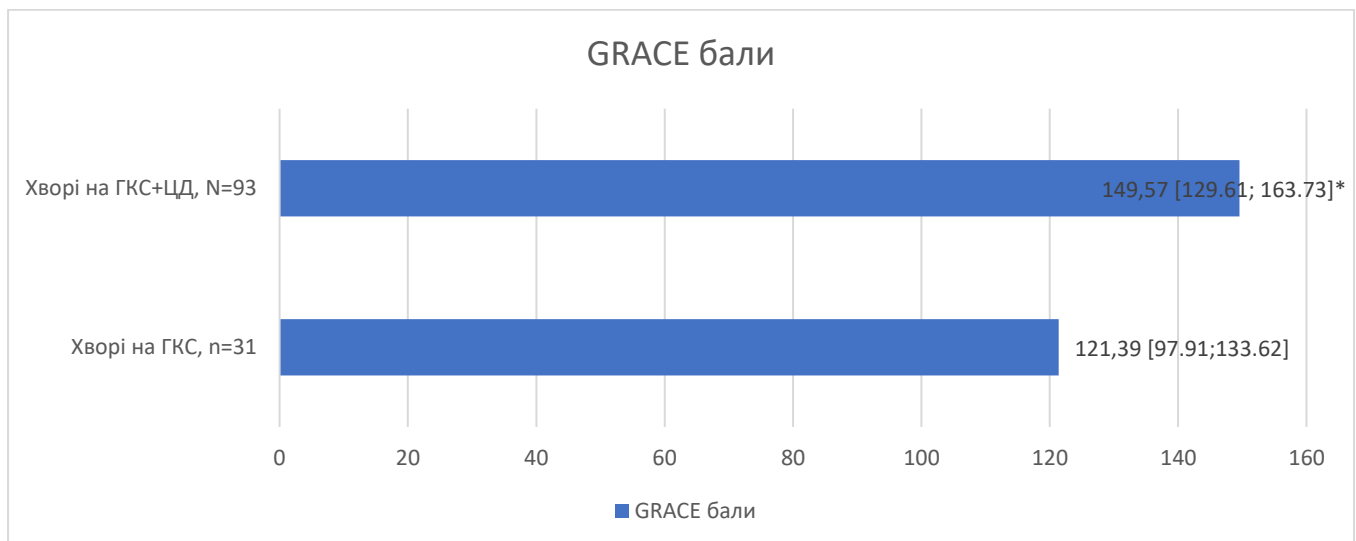


Рис. 3.3. Стратифікація ризику небажаних подій у хворих на ГКС за шкалою GRACE (* -вірогідність різниці $p<0,05$)

Тож, як зображено на рис. 3.3, ризик небажаних серцево-судинних подій за шкалою GRACE у пацієнтів першої групи був (121,39 [97,91; 133,62]) балів. Натомість, наявність супутнього ЦД 2 типу обумовила зростання середніх значень згаданого показника до (149,57 [129,61; 163,73]) балів, що на 18,8% перевищувало зазначений показник у когорті пацієнтів із ГКС без діабету ($p < 0,05$).

Серед обох обстежених груп хворих на ГКС не відмітили вірогідних відмінностей стосовно наступних чинників серцево-судинного ризику: куріння (наявне чи анамнез), історія попереднього ІМ чи обтяжений серцево-судинний анамнез (історія розвитку ІХС у ранньому віці чи історія раптової серцевої смерті в родичів тощо) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Поширення головних серцево-судинних чинників ризику

Ознака	Хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
Куріння	17 (54,8%)	49 (52,7%)
Попередні ІМ	5 (16,1%)	19 (20,4%)
Обтяжений анамнез	7 (22,6%)	21 (22,6%)

Примітка: вірогідність різниці між групами $p > 0,05$

Переважає більшість обстежених пацієнтів із ГКС – 66 (53,2%), курить або курили. Історія перенесених ІМ відмічена в 24 (19,4%) обстежених осіб; обтяжений серцево-судинний анамнез був у 29 (23,4%) обстежених пацієнтів.

Серед найбільш частих супутніх захворювань у обстежених пацієнтів відмічали: фібриляцію передсердь (ФП) – у 12 (9,7%) осіб; анамнез виразкової хвороби – у 8 (6,5%) осіб; хронічну обструктивну хворобу легень (ХОЗЛ) – у 5 (4,0%) осіб; хронічну хворобу нирок (ХХН) – у 23 (18,5%) осіб (табл. 3.5). Більше половини хворих мали артеріальну гіпертензію (АГ) – 66 (53,2%).

Таблиця 3.5

Найбільш часті супутні захворювання серед обстежених пацієнтів

Захворювання	Хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
ХОЗЛ	1 (3,2%)	4 (4,3%)
ФП	3 (9,7%)	9 (9,6%)
ХХН	2 (6,5%)	21 (22,6%)*
Виразкова хвороба	2 (6,5%)	6 (6,4%)
Артеріальна гіпертензія	17 (54,8%)	49 (52,7%)

Примітка: * - вірогідність різниці між показниками $p < 0,05$, порівняно з 1 групою

Відмічено, що частка пацієнтів із супутньою ХХН вірогідно була вищою за умови наявності супутнього ЦД 2 типу – у 3,47 раза ($\chi^2=8,886$; $p=0,037$).

Виявлено зв'язок між наявністю супутньої ХХН та вищим ризиком за шкалою GRACE у хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу ($\phi=+0,32$; $p < 0,05$).

Відмічено, що середні значення показника індексу маси тіла (ІМТ) серед обстежених пацієнтів із ГКС та супутнім ЦД 2 типу були вищими на 19,0%, порівняно з аналогічним показником у хворих першої групи: (36,87 [25,5; 42,4]) $\text{кг}/\text{м}^2$, проти (29,86 [24,5; 33,4]) $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,05$) (табл. 3.6).

Натомість, вірогідно не відрізнялися між собою показники ОТ, середні значення яких були: (101,24 \pm 12,51) у пацієнтів першої групи та (109,27 \pm 11,78) см у пацієнтів другої групи ($p > 0,05$).

Відмічали тенденцію до зростання частки осіб із надмірною масою тіла серед когорти пацієнтів із ГКС та супутнім ЦД 2 типу: 49 (52,7%) хворих, проти 13 (41,9%) хворих ($\chi^2=1,076$; $p=0,29$). Не було різниці частоти випадків ожиріння І ступеня та ожиріння II ступеня в обох групах обстеження: 6 (19,4%) випадків, проти

19 (20,4%) випадків та 2 (6,5%) випадки, проти 9 (9,7%) випадків, відповідно ($p>0,05$). Троє пацієнтів другої групи страждали на ожиріння III ступеня.

Таблиця 3.6

Основні антропометричні показники та поширення ожиріння в обстежених хворих на ГКС

Показник	Хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
ІМТ, кг/м ²	29,86 [24,5; 33,4]	36,87 [25,5; 42,4]*
ОТ, см	101,24±12,51	109,27±11,78
Надмірна вага, n (%)	13 (41,9%)	49 (52,7%)
Ожиріння I ст., n (%)	6 (19,4%)	19 (20,4%)
Ожиріння II ст., n (%)	2 (6,5%)	9 (9,7%)
Ожиріння III ст., n (%)	-	3 (3,2%)

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обвід талії; * - вірогідність різниці між групами $p < 0,05$

Середні значення вмісту глюкози в сироватці крові хворих на ГКС були вищими на 14,3% за референтні значення за умови наявності супутнього ЦД та склали: (6,79±0,47) ммоль/л – у хворих першої групи, (7,93±0,42) ммоль/л – у хворих другої групи ($p<0,05$) (табл. 3.7).

Подібним чином, середні показники рівнів у крові глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на ГКС на тлі ЦД на 21,2% перевищували аналогічні значення хворих першої групи: (7,75±0,17)%, проти (6,11±0,18)%, відповідно ($p<0,05$).

Виявлено зв'язок між значенням HbA1c та вищим ризиком за шкалою GRACE у хворих на ГКС, який виник на тлі ЦД 2 типу ($\phi=+0,39$; $p<0,05$).

Таблиця 3.7

Основні показники біохімічного дослідження крові хворих на ГКС

Показник	Хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
Глюкоза, ммоль/л	6,79±0,47	7,93±0,42*
НbA1c, %	6,11±0,18	7,75±0,17*
Сечовина, ммоль/л	7,53±0,41	8,03±0,47
Креатинін, мкмоль/л	97,81±4,94	121,65±4,78*
Натрій, ммоль/л	136,57±3,82	138,74±4,13
Калій, ммоль/л	4,24±0,21	4,63±0,22

Примітка: * - вірогідність різниці $p < 0,05$, порівняно з першою групою

Не було вірогідної різниці середніх значень рівня сечовини в крові обстежених хворих: (7,53±0,41) ммоль/л – для першої групи; (8,03±0,47) ммоль/л – для другої групи ($p > 0,05$).

Середні показники вмісту креатиніну в крові обстежених пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу були вищими на 19,6% від подібного показника пацієнтів першої групи: (121,65±4,78) мкмоль/л, проти (97,81±4,94) мкмоль/л ($p < 0,05$).

Не спостерігали жодної вірогідної різниці середніх значень рівнів у крові натрію серед обстежених хворих на ГКС. Так, даний показник був: (136,57±3,82) ммоль/л – у пацієнтів першої групи та (138,74±4,13) ммоль/л – у пацієнтів другої групи ($p > 0,05$).

Натомість, середні значення рівнів калію в крові мали тенденцію до зростання серед когорти обстежених пацієнтів із ГКС та ЦД: (4,63±0,22) ммоль/л, проти (4,24±0,21) ммоль/л ($p > 0,05$).

Основні показники ліпідограми в обстежених хворих на ГКС наведені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Показники ліпідного обміну в хворих на ГКС

Показник ммоль/л	Хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
ЗХС	5,19±0,16	5,26±0,19
ХС ЛПНГ	2,85±0,17	2,93±0,15
ХС ЛПВГ	1,20±0,10	1,07±0,11
ТГ	1,12 [0,81-1,34]	1,79 [0,82-1,97] *

Примітка: * - вірогідність різниці між групами $p < 0,05$

Серед обстежених хворих на ГКС відмічали порушення показників ліпідного обміну, що проявлялося вищими за референтні значеннями рівнів холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) та загального холестерину (ЗХС). Проте, не відмітили вірогідної різниці між групами порівняння.

Так, уміст в плазмі крові ЗХС був: (5,19±0,16) ммоль/л – у пацієнтів першої групи та (5,26±0,19) ммоль/л – у пацієнтів другої групи ($p > 0,05$). Подібно, середні значення ХС ЛПНГ були наступними: (2,85±0,17) ммоль/л – у пацієнтів першої групи та (2,93±0,15) ммоль/л – у пацієнтів другої групи ($p > 0,05$).

Уміст холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ) у плазмі крові обстежених хворих був: (1,20±0,10) ммоль/л – у пацієнтів першої групи та (1,07±0,11) ммоль/л – у пацієнтів другої групи ($p > 0,05$).

Натомість, середні значення рівнів триацилгліцеролів (ТГ) у плазмі крові були на 37,4% вищими за умови наявності супутнього ЦД 2 типу: (1,79 [0,82-1,97]) ммоль/л, проти (1,12 [0,81-1,34]) ммоль/л ($p < 0,05$).

Встановлений зв'язок середньої сили між вмістом ХС ЛПНГ у крові хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу та ймовірністю мультисудинного пошкодження вінцевих артерій ($\varphi = +0,35$; $p < 0,05$).

Упродовж останніх років відмічена прогностична роль тригліцерол-глюкозового індексу (ТГІ) в пацієнтів із ЦД та ГКС [163], середні значення якого в обстежених хворих на ГКС наведені на рис. 3.4.

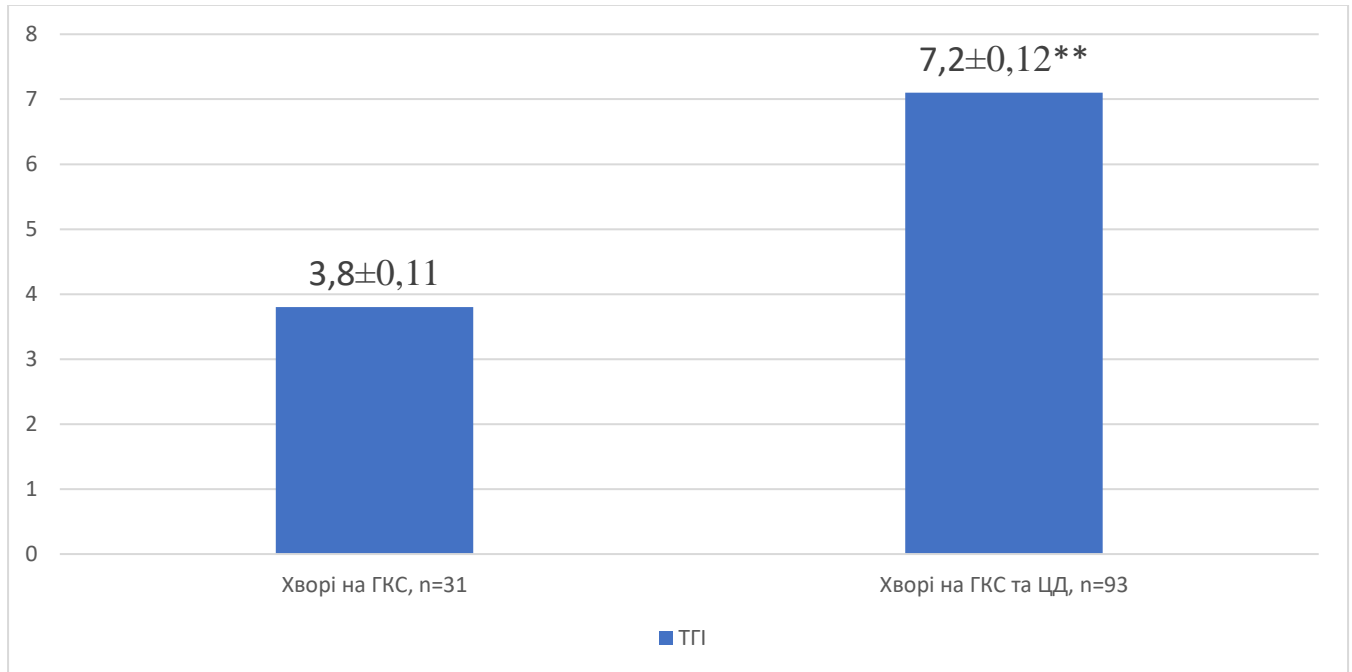


Рис. 3.4. Середні значення триацилгліцерол-глюкозного індексу (ТГІ) в обстежених пацієнтів із ГКС (** - вірогідність різниці $p < 0,01$)

Відмічено, що за умови наявності ЦД 2 типу показник ТГІ в хворих на ГКС вищий у 1,86 раза ($p < 0,01$): $7,1 \pm 0,12$ проти $3,8 \pm 0,11$.

Встановлений середньої сили зв'язок між показником ТГІ в хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу та ризиком мультисудинного пошкодження ($\phi = +0,39$; $p < 0,05$).

Таким чином, супутній ЦД чинить певний вплив на клінічні особливості перебігу ГКС, що проявляється більшою частотою розвитку багатосудинного пошкодження, виразнішими змінами обміну речовин, що призводить до додаткового тягаря на прогноз пацієнтів.

3.2. Закономірності перебігу хронічного запалення низької інтенсивності в хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу

Для оцінки проявів запального процесу низької інтенсивності при ГКС вивчали показники лейкограми.

Виявлено, що розвиток ГКС супроводжується зростанням як загальної кількості лейкоцитів, так і їхніх окремих субпопуляцій (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Окремі показники лейкограми в хворих на ГКС

Показник	Контрольна група, n=30	Хворі на ГКС, n=124	
		1 група, n=31	2 група, n=93
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	5,41 [5,16; 5,74]	8,73 [6,87; 10,44] $p_{1-2} < 0,01$	10,95 [9,35; 11,89] $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
Нейтрофіли, $\times 10^9$ /л	3,61 [3,34; 3,96]	7,14 [5,28; 8,56] $p_{1-2} < 0,001$	9,42 [7,42; 9,88] $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
Лімфоцити, $\times 10^9$ /л	1,47 [1,31; 1,59]	1,21 [1,11; 1,35] $p_{1-2} < 0,05$	1,17 [1,03; 1,35] $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$
Моноцити, $\times 10^9$ /л	0,34 [0,29; 0,37]	0,37 [0,27; 0,48] $p_{1-2} > 0,05$	0,38 [0,29; 0,51] $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Зокрема, на момент поступлення в хворих на ГКС середнє значення кількості лейкоцитів у крові в 1,72 раза перевищувало показник контрольної групи: (8,73 [6,87; 10,44]) $\times 10^9$ /л, проти (5,41 [5,16; 5,74]) $\times 10^9$ /л ($p < 0,01$), а за умови наявності супутнього ЦД 2 типу – у 2,02 раза (10,95 [9,35; 11,89]) $\times 10^9$ /л ($p < 0,001$).

Більше того, при порівнянні зазначеного показника серед обох груп пацієнтів із ГКС, у другій групі він був вищим у 1,25 раза ($p < 0,05$).

Середнє значення кількості нейтрофілів у крові хворих на ГКС у 1,98 раза було вищим від контролю: $(7,14 [5,28; 8,56]) \times 10^9/\text{л}$, проти $(3,61 [3,34; 3,96]) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), а за умови супутнього ЦД – у 2,61 раза $(9,42 [7,42; 9,88]) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). Серед когорти хворих на ГКС у випадку діабету середні значення числа нейтрофілів були вищими в 1,32 раза ($p < 0,05$).

У випадку виникнення ГКС відмічали зменшення абсолютного числа лімфоцитів у крові як при відсутності, так і за наявності ЦД 2 типу: у 1,21 раза, проти групи контролю $((1,21 [1,11; 1,35]) \times 10^9/\text{л})$, проти $(1,47 [1,31; 1,59]) \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) та в 1,26 раза $((1,17 [1,03; 1,35]) \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,01$), відповідно.

Не відмітили вірогідної різниці між середніми значеннями числа моноцитів у крові практично здорових осіб $((0,34 [0,29; 0,37]) \times 10^9/\text{л})$ та хворих на ГКС першої $((0,37 [0,27; 0,48]) \times 10^9/\text{л})$ та другої $((0,38 [0,29; 0,51]) \times 10^9/\text{л})$ груп ($p > 0,05$).

Встановлений середньої сили зв'язок між загальною кількістю лейкоцитів крові в хворих на ГКС на тлі ЦД та мультисудинним пошкодженням ($\varphi = +0,34$; $p < 0,05$).

Для додаткового аналізу показників лейкограми проводили обчислення ряду лейкоцитарних індексів (табл. 3.10): індексу співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ), індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів та лімфоцитів (ІСН/ЛМ) та індексу співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ).

Наявний ГКС призводив до зростання середніх значень показника ІСНМ, незалежно від наявності ЦД. Так, у хворих першої групи даний показник перевищував значення контрольної групи в 1,79 раза: $19,21 \pm 1,93$, проти $10,68 \pm 0,53$ ($p < 0,001$), а в пацієнтів другої групи – в 2,22 раза $(23,74 \pm 2,14$; $p < 0,001$). Мала місце тенденція до зростання даного показника за умови наявності ЦД 2 типу – на 19,1% ($p > 0,05$).

Поряд із тим, ІСЛМ зменшувався – у 1,36 раза ($3,18 \pm 0,14$, проти $4,31 \pm 0,18$) за умови наявного ГКС, а також у 1,4 раза ($3,08 \pm 0,13$) за умови ГКС та ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Серед когорти хворих на ГКС даний показник вірогідно не відрізнявся.

Таблиця 3.10

Лейкоцитарні індекси в обстежених осіб

Показник	Контрольна група, n=30	Хворі на ГКС, n=124	
		1 група, n=31	2 група, n=93
ІСНМ	$10,68 \pm 0,53$	$19,21 \pm 1,93$ $p_{1-p_2} < 0,001$	$23,74 \pm 2,14$ $p_{1-p_3} < 0,001$ $p_{2-p_3} > 0,05$
ІСЛМ	$4,31 \pm 0,18$	$3,18 \pm 0,14$ $p_{1-p_2} < 0,05$	$3,08 \pm 0,13$ $p_{1-p_3} < 0,05$ $p_{2-p_3} > 0,05$
ІСНЛ	$2,43 \pm 0,09$	$5,91 \pm 0,12$ $p_{1-p_2} < 0,001$	$8,07 \pm 0,13$ $p_{1-p_3} < 0,001$ $p_{2-p_3} < 0,05$
ІСН/ЛМ	$2,04 \pm 0,05$	$4,37 \pm 0,11$ $p_{1-p_2} < 0,001$	$6,07 \pm 0,12$ $p_{1-p_3} < 0,001$ $p_{2-p_3} < 0,05$

Найвищі середні значення показника ІСНЛ були в пацієнтів із ГКС та ЦД ($8,07 \pm 0,13$), що в 3,32 раза ($p < 0,001$) перевищувало значення в практично здорових осіб ($2,43 \pm 0,09$), а також – у 1,37 раза ($p < 0,05$) аналогічний показник у хворих на ГКС без діабету ($5,91 \pm 0,12$).

Подібним чином різнилися середні значення ІСН/ЛМ, які в когорті пацієнтів із ГКС та ЦД 2 типу перевищували подібний показник групи контролю в 2,98 раза

($6,07 \pm 0,12$, проти $2,04 \pm 0,05$; $p < 0,001$) та в 1,39 раза – пацієнтів із ГКС без діабету ($4,37 \pm 0,11$; $p < 0,05$).

Слід зауважити, що ІСНЛ та ІСН/ЛМ у пацієнтів першої групи вірогідно перевищували контрольні значення: у 2,43 раза та в 2,14 раза, відповідно ($p < 0,001$).

Розвиток ГКС призводив до зростання вмісту в крові високочутливого С-реактивного протеїну (hs-СРП) (рис. 3.5).

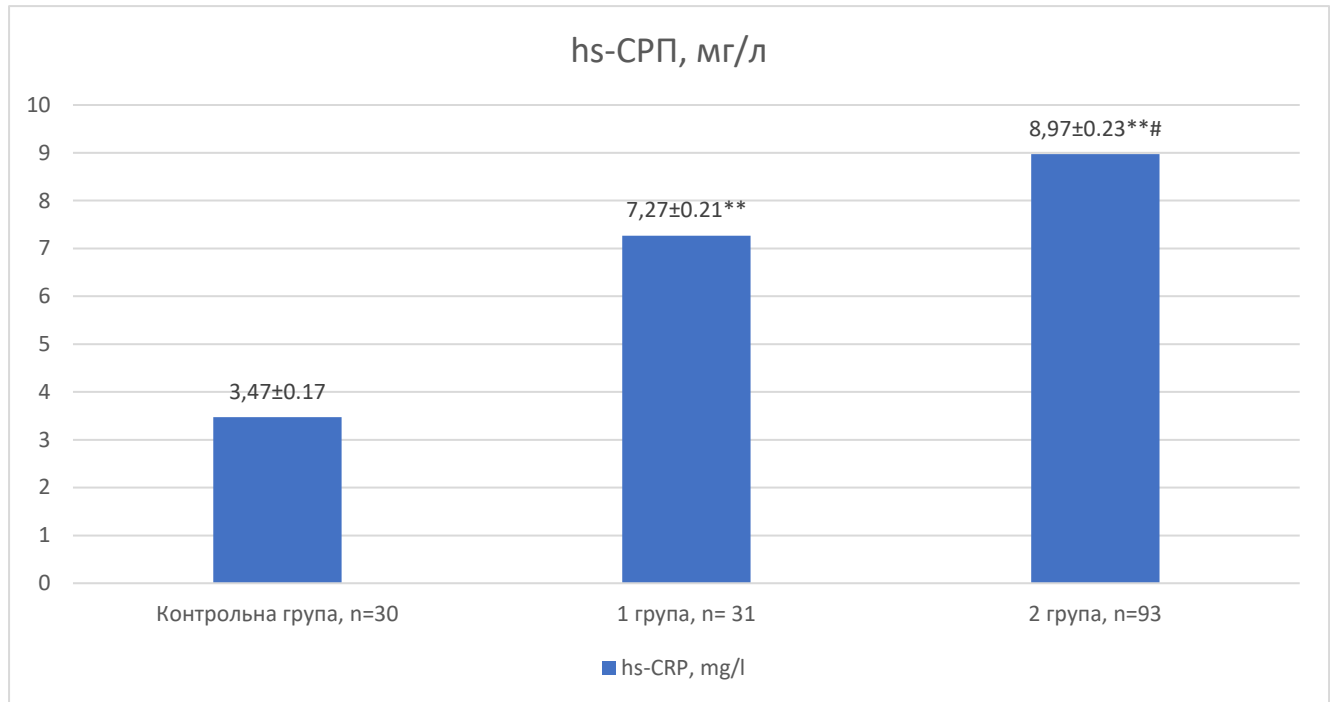


Рис. 3.5. Середній вміст у крові обстежених осіб hs-СРП (** - вірогідність різниці $p < 0,01$, порівняно з контролем; # - вірогідність різниці між групами хворих на ГКС $p < 0,05$).

Як видно з наведеного рис. 3.5, розвиток ГКС на тлі ЦД 2 типу призвів до виразного зростання рівнів СРП у крові пацієнтів: у 2,59 раза вище від показників контрольної групи ($8,97 \pm 0,23$) мг/л, проти ($3,47 \pm 0,17$) мг/л; $p < 0,01$), а також – у 1,23 раза вище, ніж в когорті хворих на ГКС без діабету ($7,27 \pm 0,21$) мг/л; $p < 0,05$). Середні значення hs-СРП у хворих першої групи перевищували показник практично здорових осіб у 2,1 раза ($p < 0,01$).

Як один із вагомих маркерів прогнозу та формування атеросклерозу досліджували вміст у плазмі крові матричної металопротеїнази -9 (ММП-9), середні значення якого в хворих на ГКС першої групи у 2,24 раза перевищували показник групи контролю: $(93,27 \pm 7,77)$ нг/мл, проти $(41,57 \pm 8,34)$ нг/мл ($p < 0,001$) (рис. 3.6).

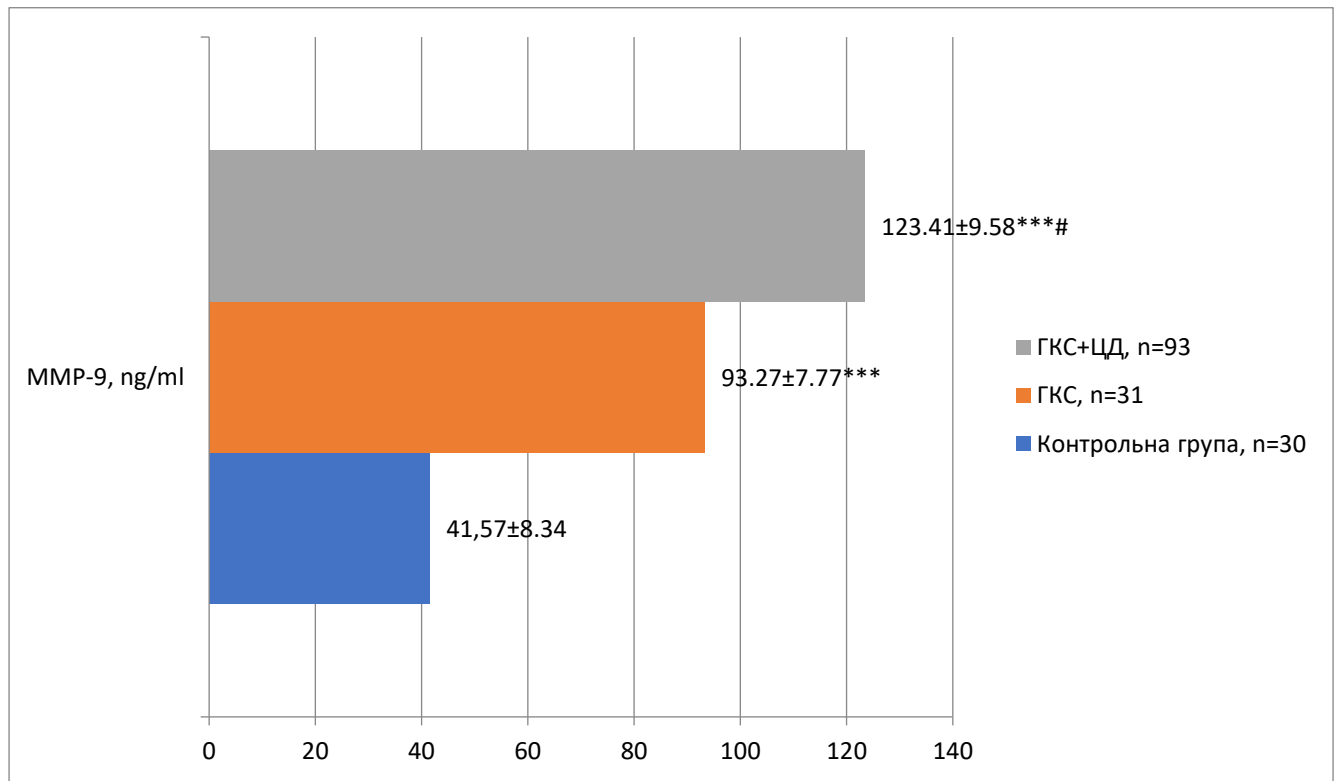


Рис. 3.6. Вміст ММП-9 у плазмі крові обстежених осіб (***) - вірогідність різниці між показниками, порівняно з контролем, $p < 0,001$; # - вірогідність різниці між показниками груп хворих на ГКС $p < 0,05$)

Поряд із цим, супутній ЦД 2 типу призводив до більш виразного зростання даного показника ($(123,41 \pm 9,58)$ нг/мл), що в 2,97 раза перевищувало рівні в групі практично здорових осіб ($p < 0,001$) та в 1,32 раза – в пацієнтів із ГКС без діабету ($p < 0,05$).

Для додаткового вивчення особливостей розвитку та прогресування запального процесу низької інтенсивності проводили виділення

моноцитів/макрофагів периферійної крові та досліджували спонтанну продукцію ними ряду цитокінів.

Відмічено, що спонтанна продукція моноцитами прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ФНП- α) була найвищою в хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу (рис. 3.7). Так, вміст ІЛ-1 β у культуральному середовищі був (157,11 \pm 5,21) пг/10⁶ клітин, що в 1,5 раза перевищувало показник в групі хворих на ГКС без ЦД ((104,67 \pm 5,63) пг/10⁶ клітин; $p < 0,01$) та в 3,16 раза – показник контрольної групи ((49,75 \pm 3,98) пг/10⁶ клітин; $p < 0,001$).

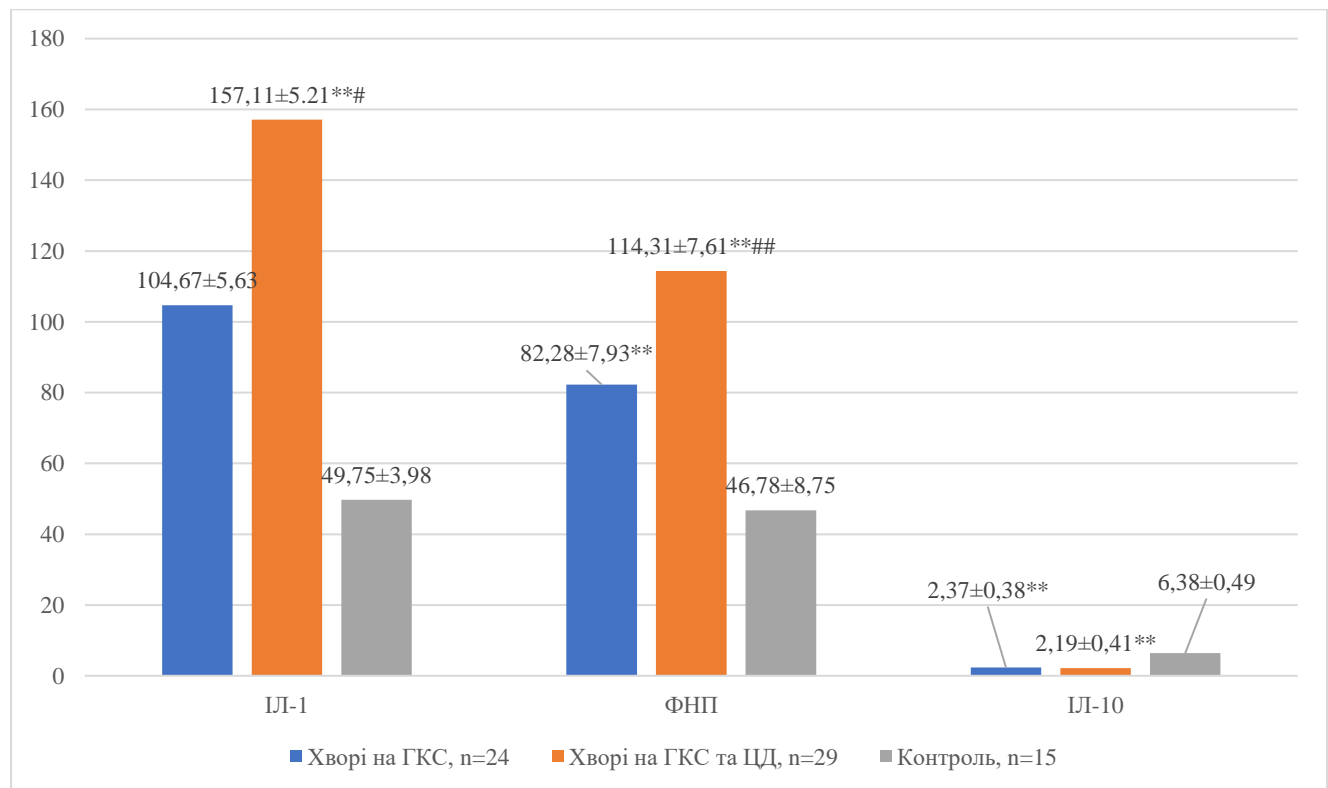


Рис. 3.7. Продукція цитокінів моноцитами (** $p < 0,001$ - вірогідність різниці, порівняно з контролем; # $p < 0,01$; ## $p < 0,001$ - вірогідність різниці між групами хворих на ГКС)

Показник спонтанної продукції ФНП- α моноцитами, виділеними в хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу, у 2,44 раза перевищував контрольні значення

((114,31±7,61) пг/10⁶ клітин, проти (46,78±8,75) пг/10⁶ клітин; p<0,001) та в 1,4 раза – подібний показник в групі хворих на ГКС без ЦД ((82,28±7,93) пг/10⁶ клітин; p<0,001).

Відмічений дефіцит екскреції протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих на ГКС, без вірогідної різниці в обох групах. Так, даний показник у хворих на ГКС та ЦД був нижчим у 2,91 раза від показника контрольної групи ((2,19±0,41) пг/10⁶ клітин, проти (6,38±0,49) пг/10⁶ клітин; p<0,001), а в хворих на ГКС без супутнього ЦД – у 2,69 раза ((2,37±0,38) пг/10⁶ клітин; p<0,001).

Тож, супутній ЦД 2 типу в хворих на ГКС має виразний вплив на різні складові хронічного запального процесу низької інтенсивності, що може відігравати провідну роль у патологічному ремоделюванні міокарда та розвитку СН.

3.3. Закономірності ремоделювання міокарда в хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу

Аналіз елементів ЕКГ не показав їхніх відмінностей між досліджуваними групами хворих на ГКС (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Окремі параметри ЕКГ у хворих на ГКС

Параметр	Хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
PQ, мсек	159,51 [143,5; 188,4]	161,71 [147,5; 181,0]
QRS, мсек	87,61 [81,50; 105,4]	99,72 [87,5; 111,3]
QT, мсек	361,95 [341,0; 409,5]	398,65 [333,0; 407,5]

Примітка: вірогідність різниці між групами p>0,05

Так, тривалість інтервалу PQ була: (159,51 [143,5; 188,4]) мсек – у першій групі, (161,71 [147,5; 181,0]) мсек ($p>0,05$); тривалість комплексу QRS – (87,61 [81,50; 105,4]) мсек та (99,72 [87,5; 111,3]) мсек, відповідно ($p>0,05$); тривалість інтервалу QT – (361,95 [341,0; 409,5]) мсек та (398,65 [333,0; 407,5]) мсек ($p>0,05$).

Результати трансторакальної ЕхоКГ у хворих на ГКС наведені в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Структурні та функціональні показники міокарда в хворих на ГКС

Показник, одиниця виміру	Хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
ЛП, см	3,95 [3,75; 4,32]	4,15 [3,85; 4,53]
ПШ, см	2,44 [2,14; 2,71]	2,43 [2,13; 2,77]
ТМШП, см	1,16 [1,09; 1,24]	1,19 [1,12; 1,30]
КДР, см	5,28 [4,91; 6,12]	5,81 [5,31; 6,25]*
ТЗСЛШ, см	1,08 [1,01; 1,22]	1,16 [1,05; 1,25]
КСР, см	3,71 [3,05; 4,38]	4,19 [3,75; 4,81]*
ІММЛШ, г/м ²	146,0 [125,0; 181,0]	153,0 [135,0; 190,0]
ФВ, %	48,24±1,13	42,31±1,09*

Примітка: * - вірогідність різниці між показниками $p<0,05$

Супутній ЦД 2 типу в хворих на ГКС обумовлював виразні зміни показників кінцево-діастолічного (КДР) та кінцево-систолічного (КСР) розмірів лівого шлуночка (ЛШ), а також впливав на фракцію викиду (ФВ). Так, середні значення КДР у хворих другої групи перевищували в 1,1 раза подібні в хворих першої групи:

(5,81 [5,31; 6,25]) см, проти (5,28 [4,91; 6,12]) см ($p<0,05$), а КСР – у 1,13 раза: (4,19 [3,75; 4,81]) см, проти (3,71 [3,05; 4,38]) см ($p<0,05$).

Пацієнти з ГКС на тлі ЦД демонстрували вірогідно нижчу ФВ ЛШ – у 1,14 раза: $(42,31\pm 1,09)\%$, проти $(48,24\pm 1,13)\%$ ($p<0,05$).

Не виявили вірогідної різниці між усіма іншими параметрами ЕхоКГ між собою.

Середні значення рівнів у крові хворих на ГКС тропоніну I (табл. 3.12) були вищими в когорті пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу – у 1,16 раза: $(21,96 [11,71; 39,92])$ нг/мл, проти $(18,91 [9,79; 28,87])$ нг/мл ($p<0,05$).

Встановлений прямий середньої сили зв'язок між рівнями тропоніну I та вмістом hs-СРП у хворих на ГКС та ЦД 2 типу ($r^s=0,46$; $p<0,05$).

Таблиця 3.12

Маркери пошкодження міокарда в хворих на ГКС

Показник	Хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
Тропонін I, нг/мл	18,91 [9,79; 28,87]	21,96 [11,71; 39,92]*
NT-pro-BNP, пг/мл	431,61±12,21	489,95±11,13*

Примітка: * - вірогідність різниці $p<0,05$, порівняно з першою групою

Уміст NT-pro-BNP у крові хворих на ГКС на тлі діабету був вищим за середні значення в першій групі в 1,14 раза: $(489,95\pm 11,13)$ пг/мл, проти $(431,61\pm 12,21)$ пг/мл ($p<0,05$).

Відмічена асоціація між рівнем NTproBNP у крові хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу та мультисудинним пошкодженням вінцевих артерій ($\phi=+0,27$; $p<0,05$), а також класом гострої СН за Т. Killip ($\phi=+0,33$; $p<0,05$).

Як маркер формування СН, фіброзу та імунного запалення вивчали вміст у крові обстежених хворих галектину-3 (рис. 3.8).

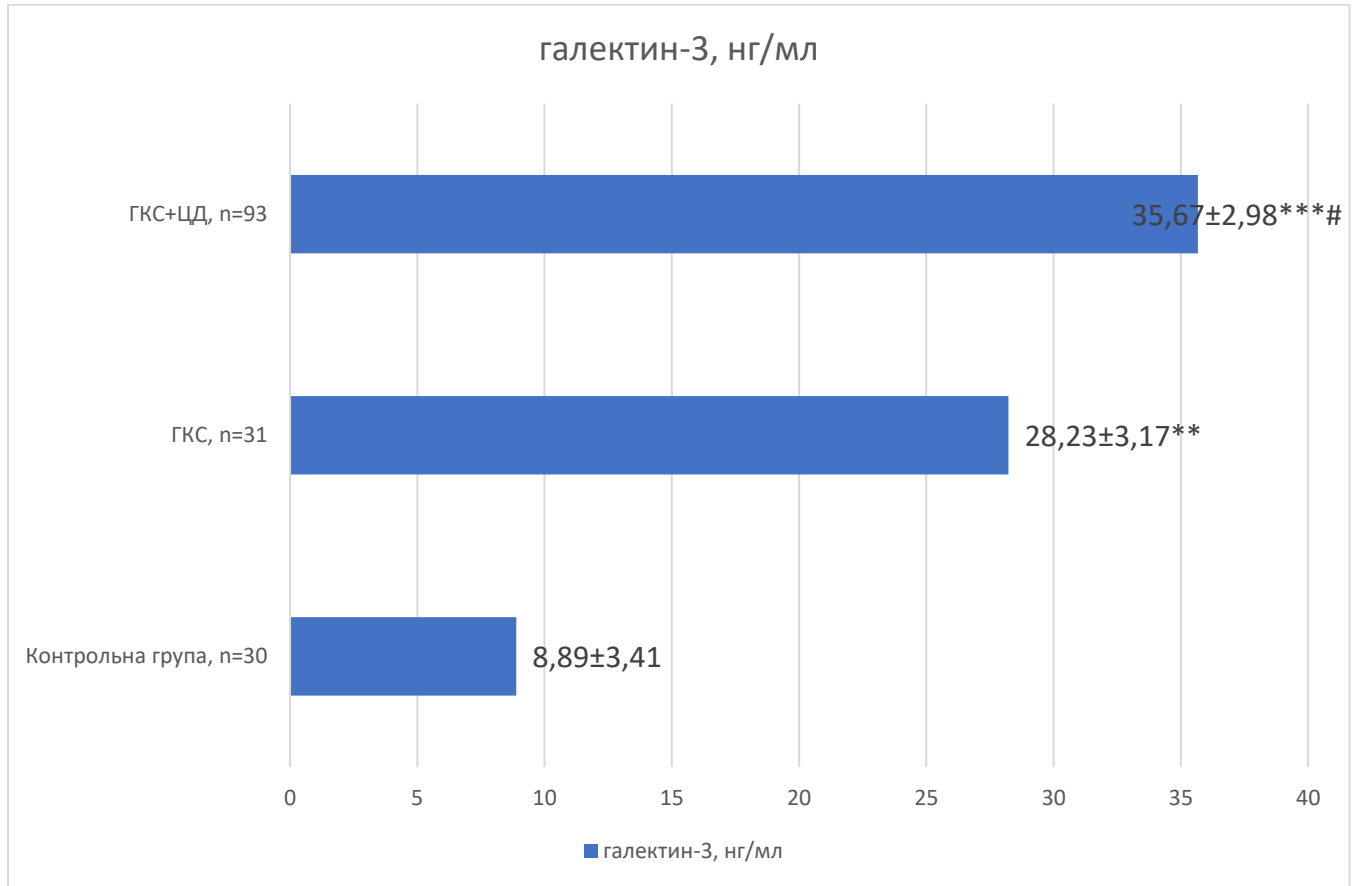


Рис. 3.8. Вміст у крові галектину-3 (Примітки: ** - вірогідність різниці, порівняно з контролем, $p < 0,01$; *** - вірогідність різниці, порівняно з контролем, $p < 0,001$; # - вірогідність різниці між групами, $p < 0,01$)

Середні значення рівнів галектину-3 у крові хворих на ГКС без ЦД 2 типу були: $(28,23 \pm 3,17)$ нг/мл, а за умови супутнього ЦД 2 типу – $(35,67 \pm 2,98)$ нг/мл ($p < 0,01$), що в 3,18 та в 4,01 раза перевищували показники контрольної групи: $(8,89 \pm 3,41)$ нг/мл, відповідно ($p < 0,001$).

Наявний ЦД показав тенденцію до зростання середніх значень зазначеного показника в 1,26 раза ($p > 0,05$).

Методом мультиваріантного регресійного лінійного моделювання відмічена залежність між рівнями галектину-3 у хворих на ГКС із ЦД 2 типу та числом лейкоцитів, рівнями hsCRP, NT-proBNP, креатиніну, глюкози,

глікозильованого гемоглобіну та виразності пошкодження вінцевого русла за шкалою Gensini (табл. 3.12).

Табл. 3.12

Залежність вмісту в крові галектину-3 з досліджуваними параметрами в хворих на ГКС та ЦД 2 типу

Показник	В (95% СІ для В)	р
ЧСС	0,0367 (-0,056-0,987)	0,36
САТ	0,0281 (-0,036-0,567)	0,57
Сечовина	0,136 (-0,211-0,789)	0,41
Креатинін	0,431 (0,211-0,527)	0,03
Глюкоза	0,532 (0,215-0,695)	0,02
Глікозильований гемоглобін	0,978 (0,645-1,234)	0,04
hs СРП	1,47 (1,121-1,978)	0,03
NT-proBNP	1,69 (1,171-2,017)	0,04
Лейкоцити	1,13 (0,879–1,784)	0,03
Шкала Gensini	2,41 (0,784-3,781)	0,02

Відмічена пряма залежність між рівнями галектину-3 у крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу з вмістом креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, hs-СРП, NT-proBNP, числом лейкоцитів та ступенем стенозування вінцевих артерій (шкала Gensini).

Таким чином, при розвитку ГКС на тлі ЦД 2 типу відмічаються більш виразні структурно-функціональні зміни міокарда, які потребують відповідної фармакологічної корекції у віддаленому періоді.

3.4. Оцінка якості життя хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу

Відмічено, що ЯЖ хворих на ГКС, визначена за допомогою опитувальника EQ-5D-5L, була низькою (табл. 3.13). Не було вірогідної різниці параметрів ЯЖ обох груп досліджуваних хворих на ГКС.

Таблиця 3.13

Якість життя хворих на ГКС за даними опитувальника EQ-5D

Критерій	Обстежені хворі на ГКС	
	1 група, n=31	2 група, n=93
1	2	3
Хода		
Не має жодних проблем	0	0
Незначний дискомфорт	0	0
Помітний дискомфорт	8 (25,8%)	18 (19,4%)
Значний дискомфорт	22 (70,9%)	68 (73,1%)
Не можу вільно пересуватися	1 (3,3%)	7 (7,5%)
Самообслуговування		
Не має жодних проблем	0	3 (3,2%)
Незначний дискомфорт	7 (22,5%)	14 (15,1%)
Помітний дискомфорт	22 (71,0%)	67 (72,0%)
Значний дискомфорт	2 (6,5%)	9 (9,7%)
Не можу вільно доглядати за собою	0	0
Побутова активність		
Не має жодних проблем	0	0
Незначний дискомфорт	0	0
Помітний дискомфорт	12 (38,7%)	33 (35,5%)
Значний дискомфорт	18 (58,1%)	56 (60,2%)
Не можу вільно виконувати	1 (3,2%)	4 (4,3%)

Продовження табл. 3.13

1	2	3
Біль/дискомфорт		
Не має жодних проблем	0	0
Незначний біль/дискомфорт	0	2 (3,2%)
Помітний дискомфорт	3 (9,7%)	10 (10,7%)
Значний біль/дискомфорт	25 (80,6%)	72 (76,4%)
Нестерпний біль/дискомфорт	3 (9,7%)	9 (9,7%)
Тривога/Депресія		
Не має жодних проблем	10 (32,3%)	33 (35,5%)
Незначна тривога/депресія	20 (64,5%)	56 (60,2%)
Помітна тривога/депресія	1 (3,2%)	4 (4,3%)
Значна тривога/депресія	0	0
Надзвичайна тривога/депресія	0	0

Примітка: вірогідність різниці між показниками $p > 0,05$

В обох групах хворих на ГКС відмічали значний дискомфорт стосовно ходи: у 22 (70,9%) пацієнтів першої та в 68 (73,1%) пацієнтів другої групи. Помітний дискомфорт щодо самообслуговування відмічали більшість обстежених хворих – 22 (70,9%) осіб із першої та 67 (72,0%) осіб із другої групи.

Значний біль чи дискомфорт відмічали більшість обстежених хворих на ГКС: 25 (80,6%) серед першої групи та 72 (76,4%) осіб другої групи.

Основна частка обстежених хворих на ГКС скаржилися на помітний прояв тривоги чи депресії: 20 (64,5%) осіб першої групи та 56 (60,2%) осіб другої групи.

Середні значення показників відчуття стану здоров'я за візуалізаційною шкалою опитувальника EQ-5D-5L в обстежених хворих на ГКС зображені на рис. 3.9.

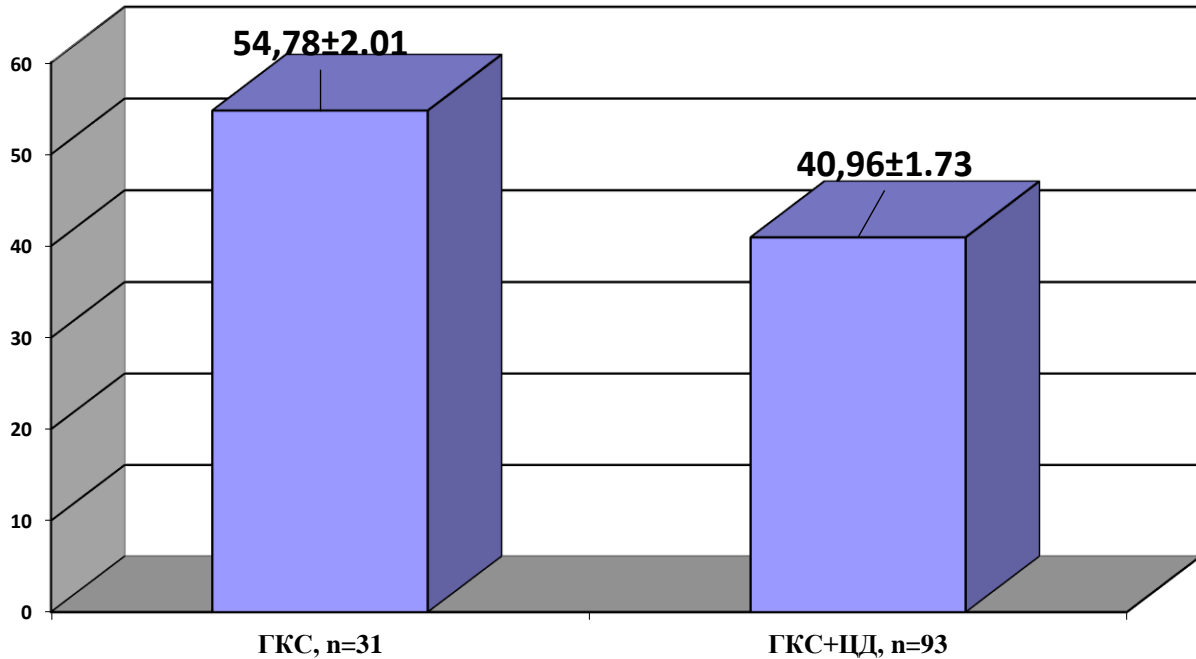


Рис. 3.9. Якість життя хворих на ГКС відповідно до візуалізаційної шкали опитувальника EQ-5D-5L (** - вірогідність різниці між показниками $p < 0,01$)

Як видно з рис. 3.9, супутній ЦД 2 типу в хворих на ГКС вірогідно зменшував ЯЖ. Так, показник ЯЖ в пацієнтів другої групи склав $(40,96 \pm 1,73)\%$, що в 1,34 раза гірше, ніж у хворих першої групи $((54,78 \pm 2,01)\%$ ($p < 0,01$)).

Таким чином, можна твердити, що ГКС за умови розвитку на тлі супутнього ЦД 2 типу характеризується частішим дебютом із нетипового больового синдрому та виразними проявами задишки, залученням у патологічний процес кількох гілок вінцевих артерій, розвитком гострої серцевої недостатності вищого класу за Killip, а також вищим ризиком повторного ІМ чи смертності за шкалою GRACE, нижчою суб'єктивною оцінкою якості життя.

Перебіг ГКС на тлі діабету характеризується активацією елементів системного запалення низької інтенсивності, що проявляється зростанням в крові кількості лейкоцитів (за рахунок нейтрофілів) та лімфопенією; збільшенням рівнів

hs CRP та ММП-9. Відмічено надмірну активацію моноцитів/макрофагів, виділених із крові хворих на ГКС на фоні ЦД 2 типу.

ЦД 2 типу чинить виразний вплив на патологічне ремоделювання лівого шлуночка в хворих на ГКС.

Результати наукового дослідження, наведені в даному розділі, висвітлені в наступних працях:

1. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102 DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-99-102 *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)* [164]

2. Bondareva O (2021) The plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction and 2 type diabetes. Polish Journal of Science 45(1):27-29 [165]

3. Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118 [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-110-118](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-110-118) *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)* [166]

4. Bondareva O, Fedorov S (2021) C-reactive protein as marker of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Proceedings of V International Scientific and Practical Conference “Scientific innovation in human life”, Manchester, UK, 17-19 November 2021 *(Здобувач здійснила огляд*

літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу) [167]

5. Fedorov SV, Bondareva OO (2021) The matrix degradation markers in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього», Дніпро, 12-13 листопада 2021 (*Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу) [168]*

6. Bondareva OO, Fedorov SV (2021) The leucocytes count and leucocytes indices in patients with acute coronary syndrome and concomitant 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук», Одеса, 19-20 листопада 2021 (*Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу) [169]*

7. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Активація моноцитів/макрофагів у хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції в медичних та фармацевтичних науках», Київ, 3-4 грудня 2021 (*Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу) [170]*

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ ТА ТРИМЕТАЗИДИНУ В ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ ТА СУПУТНІЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Аналіз результатів дослідження показав особливості впливу запропонованої лікувальної стратегії з включенням інгібітора натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2 типу емплагліфлозину та антиангінального засобу другої лінії триметазидину на різні ланки патогенезу ГКС, який виник на тлі ЦД 2 типу.

Для вивчення ефективності досліджуваних ліків 93 обстежені пацієнти з ГКС та ЦД 2 типу були розділені на наступні групи: перша (29 осіб) – отримували терапію відповідну настановам (ТВН); друга (30 осіб) – додатково отримували емплагліфлозин у дозі 10 мг на добу; третя (34 особи) – додатково до ТВН отримували поєднання емплагліфлозину та триметазидину (по 35 мг двічі на добу). Усі пацієнти були обстежені при поступленні перед початком курсового лікування. Повторні обстеження проводили на 28-й день та через 3 міс. Усім хворим на гострий ІМ із стійкою елевацією сегменту ST була проведена ургентна реваскуляризація шляхом ЧШКВ. Не було вірогідних відмінностей у вікових, гендерних, нозологічних аспектах, тощо, між хворими обстежених груп.

4.1. Динаміка окремих клінічних параметрів у процесі лікування хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу

У процесі проведеного лікування відмічали поліпшення клінічної симптоматики – зменшення проявів ангінозного болю (його еквіваленту – задишки) та загальної слабкості в усіх групах обстеження (табл. 4.1).

Серед пацієнтів першої групи частота проявів больового синдрому зменшилася на 40,0% на 28-й день спостереження та на 66,7% - наприкінці 3 міс ($p < 0,001$). Більш виразно згадана динаміка спостерігалася в другій групі:

відповідно, на 73,3% та 90,0% ($p < 0,001$), проте вірогідно не відрізнялася від показників першої групи ($\chi^2 = 1,237$; $p = 0,27$).

Таблиця 4.1

Динаміка суб'єктивних проявів у хворих на ГКС та ЦД 2 типу

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
Біль			
D0	15 (51,7%)	18 (60,0%)	20 (58,8%)
D28	9 (31,0%)	8 (26,7%)	5 (14,7%)
Δ , %; p	-40,0%; $p < 0,001$	-73,3%; $p < 0,001$	-85,3%; $p < 0,001$
M3	5 (17,2%)	3 (10,0%)	2 (5,9%)*
Δ , %; p	-66,7%; $p < 0,001$	-90,0%; $p < 0,001$	-94,1%; $p < 0,001$
Задишка			
D0	23 (79,3%)	26 (86,7%)	26 (76,5%)
D28	10 (34,5%)	11 (36,7%)	7 (20,6%)
Δ , %; p	-56,5%; $p < 0,001$	-57,7%; $p < 0,001$	-73,0%; $p < 0,001$
M3	6 (20,7%)	5 (16,7%)	4 (11,8%)
Δ , %; p	-73,9%; $p < 0,001$	-80,8%; $p < 0,001$	-88,2%; $p < 0,001$
Загальна слабкість			
D0	25 (86,2%)	28 (93,3%)	31 (91,2%)
D28	15 (51,7%)	10 (33,3%)	10 (29,4%)
Δ , %	-40,0%; $p < 0,001$	-64,3%; $p < 0,001$	-67,7%; $p < 0,001$
M3	13 (44,8%)	5 (16,7%)**	6 (17,6%)**
Δ , %	-48,0%; $p < 0,001$	-82,1%; $p < 0,001$	-82,4%; $p < 0,001$

Примітки: D 0 – візит включення, D 28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D 0 (%); * - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, $p < 0,05$; ** - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, $p < 0,01$

У третій групі прояви за грудинного болю зменшилися на 85,3% на 28-й день та на 94,1% на кінець дослідження ($p < 0,001$). Поєднання емпагліфлозину та триметазидину чинило вірогідний вплив на динаміку больового синдрому, порівняно з терапією, відповідною до настанов ($\chi^2 = 3,917$; $p = 0,047$).

У процесі проведеного лікування прояви задишки серед когорти пацієнтів першої групи зменшувалися на 56,5% (на 28-й день) та на 73,9% (на кінець дослідження); $p < 0,001$. Серед пацієнтів другої групи динаміка проявів задишки, порівняно з початком лікування, була – на 57,7% та 80,8%, відповідно ($p < 0,001$). Подібно, у когорти пацієнтів третьої групи зменшення задишки в процесі лікування було: на 73,0% та на 88,2%, відповідно ($p < 0,001$). Вірогідної різниці між досліджуваними групами не було.

Порівняно з початком лікування, серед пацієнтів першої групи на 28-й день терапії на загальну слабкість скаржилися 15 (51,7%) осіб ($\Delta -40,0\%$; $p < 0,001$), а на кінець 3-го міс - 13 (44,8%) осіб ($\Delta -48,0\%$; $p < 0,001$). Більш виразною динаміка зменшення зазначеної ознаки була за умови призначення емпагліфлозину, особливо наприкінці дослідження ($\chi^2 = 6,864$; $p = 0,008$) – для другої групи; ($\chi^2 = 6,947$; $p = 0,007$) – для третьої групи). Так, у когорти другої групи задишка зменшувалася на 64,3% та 82,1%, відповідно на 28-й день та 3-й міс спостереження ($p < 0,001$); а в когорти пацієнтів третьої групи – на 67,7% та 82,4%, відповідно ($p < 0,001$).

Додаткове призначення емпагліфлозину пацієнтам із ГКС на тлі ЦД 2 типу зменшувало прояви загальної слабкості на 3-му міс терапії: (OR=0,20 [95CI; 0,06-0,69]; $p = 0,01$) – в другій групі; (OR=0,22 [95CI; 0,067-0,762 $p = 0,013$]) – в третій групі.

Аналіз показника середньодобового вживання короткодійних нітратів показав (табл. 4.2), що найбільш виразною динаміка даного показника була в пацієнтів третьої групи (які додатково отримували емпагліфлозин та триметазидин): на 74,4% на 28-й день спостереження та на 88,2% на третій місяць спостереження, порівняно з вихідними даними ($p < 0,001$). У другій групі кількість спожитих таблеток нітрогліцерину зменшувалася на 68,2% та 79,9%, відповідно

($p < 0,001$). Поряд із тим, зменшення середньодобової кількості нітратів у пацієнтів першої групи була: на 63,5% та 74,2%, відповідно ($p < 0,001$).

Таблиця 4.2

Динаміка середньодобового використання нітрогліцерину

Термін спостереження	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
D0	3,37±0,03	3,43±0,02	3,47±0,04
D28	1,23±0,02	1,09±0,03*	0,89±0,02**
Δ, %; p	-63,5%; $p < 0,001$	-68,2%; $p < 0,001$	-74,4%; $p < 0,001$
M3	0,87±0,04	0,69±0,03*	0,41±0,05** °
Δ, %; p	-74,2%; $p < 0,001$	-79,9%; $p < 0,001$	-88,2%; $p < 0,001$

Примітки: D0 – візит включення, D28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); * - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, $p < 0,05$; ** - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, $p < 0,01$; ° - вірогідність різниці, порівняно з другою групою, $p < 0,05$

Додаткове призначення емпагліфлозину призводило до вірогідного зменшення середніх значень показника ІМТ та ОТ обстежених пацієнтів наприкінці лікування (табл. 4.3). Так, середні значення ІМТ у другій групі на 3 міс спостереження зменшилися на 25,1% (до (26,77 [20,4; 32,5]) $\text{кг}/\text{м}^2$), порівняно з вихідними значеннями ((35,76 [24,3; 40,6]) $\text{кг}/\text{м}^2$) ($p < 0,05$); у хворих третьої групи – на 29,7% (до (25,27 [19,9; 33,1]) $\text{кг}/\text{м}^2$), порівняно з вихідними значеннями ((35,97 [26,4; 43,7]) $\text{кг}/\text{м}^2$) ($p < 0,05$). Наприкінці 1-го місяця спостереження дана динаміка не була вірогідною: (до (32,82 [21,5; 38,2]) $\text{кг}/\text{м}^2$) – у другій групі та (до (31,24 [21,7; 36,8]) $\text{кг}/\text{м}^2$) – у третій групі ($p > 0,05$).

Натомість не відімали вірогідного зменшення середніх значень показника ІМТ у пацієнтів першої групи, динаміка якого склала: (37,41 [26,7; 44,2]) $\text{кг}/\text{м}^2$ – на

початку дослідження, (34,23 [23,4; 41,5]) кг/м² – на 28-й день дослідження, (32,54 [22,7; 40,7]) кг/м² – на 3-й міс дослідження (p>0,05).

Таблиця 4.3

Динаміка антропометричних показників у процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
ІМТ, кг/м ²			
D0	37,41 [26,7; 44,2]	35,76 [24,3; 40,6]	35,97 [26,4; 43,7]
D28	34,23 [23,4; 41,5]	32,82 [21,5; 38,2]	31,24 [21,7; 36,8]
Δ, %; p	-8,5%; p>0,05	-8,2%; p>0,05	-13,1%; p>0,05
M3	32,54 [22,7; 40,7]	26,77 [20,4; 32,5]*	25,27 [19,9; 33,1]*
Δ, %; p	-13,0%; p>0,05	-25,1%; p<0,05	-29,7%; p<0,05
ОТ, см			
D0	111,42±10,27	107,74±11,45	109,65±11,18
D28	108,65±12,18	103,89±10,18	104,77±12,41
Δ, %; p	-2,5%; p>0,05	-3,6%; p>0,05	-4,5%; p>0,05
M3	106,48±11,54	100,15±10,21	101,57±10,55
Δ, %; p	-4,4%; p>0,05	-7,1%; p>0,05	-7,4%; p>0,05

Примітки: D0 – візит включення, D28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); * - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, p<0,05; ** - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, p<0,01

Зменшення середніх значень показника обводу талії (ОТ) в усіх обстежених групах хворих була невірогідною: із (111,42±10,27) см до (108,65±12,18) см та (106,48±11,54) см (залежно від терміну спостереження) у хворих першої групи (p>0,05); із (107,74±11,45) см до (103,89±10,18) см та (100,15±10,21) см (залежно від терміну спостереження) у хворих другої групи (p>0,05); із (109,65±11,18) см до

(104,77±12,41) см та (101,57±10,55) см (залежно від терміну спостереження) у хворих другої групи ($p>0,05$).

У табл. 4.4 наведена динаміка показників вуглеводного обміну в хворих на ГКС та ЦД 2 типу на тлі проведеного лікування.

Таблиця 4.4

Динаміка показників вуглеводного обміну в процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
Глюкоза, ммоль/л			
D0	7,89±0,39	7,93±0,38	7,94±0,44
D28	6,12±0,32	6,05±0,37	6,02±0,37
Δ, %; p	-22,4%; $p<0,01$	-23,7%; $p<0,01$	-24,1%; $p<0,01$
M3	6,09±0,35	5,12±0,27*	5,10±0,31*
Δ, %; p	-22,8%; $p<0,01$	-35,4%; $p<0,001$	-35,8%; $p<0,001$
HbA1c, %			
D0	7,73±0,15	7,78±0,18	7,75±0,16
D28	7,51±0,18	7,09±0,15*	7,06±0,11*
Δ, %; p	-2,8%; $p>0,05$	-8,9%; $p<0,05$	-8,9%; $p<0,05$
M3	7,01±0,14	6,58±0,11*	6,61±0,13*
Δ, %; p	-9,3%; $p<0,05$	-15,4%; $p<0,01$	-14,7%; $p<0,01$

Примітки: D 0 – візит включення, D 28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); * - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, $p<0,05$

Зменшення рівня глюкози в крові обстежених пацієнтів відбувалося в усіх групах. Так, у першій групі на 28-й день терапії середні значення глюкози зменшилися на 22,4%, а на 3-й міс – на 22,8%, порівняно з вихідними значеннями:

із (7,89±0,39) ммоль/л до (6,12±0,32) ммоль/л та (6,09±0,35) ммоль/л, відповідно (p<0,01).

Більш виразною була динаміка за умови додаткового призначення емпагліфлозину: на 23,7% (із (7,93±0,38) ммоль/л до (6,05±0,37) ммоль/л) – на 28-й день спостереження (p<0,01) та на 35,4% (до (5,12±0,27) ммоль/л) – на 3-й місяць спостереження (p<0,001), що на 15,9% було нижче відповідних показників у першій групі (p<0,05). Подібні зміни відмічали в когорті пацієнтів третьої групи, де середні значення глюкози в крові зменшувалися, відповідно, на 24,1% (із (7,94±0,44) ммоль/л до (6,02±0,37) ммоль/л; p<0,01) та на 35,8% (до (5,10±0,31) ммоль/л; p<0,001). В останньому випадку значення сироваткової глюкози на 16,3% були нижчими від подібних значень у першій групі (p<0,05).

Рівні HbA1c у хворих першої групи на 28-й день зменшувалися на 2,8% (із (7,73±0,15)% до (7,51±0,18)%; p>0,05), на 3-й місяць спостереження – на 9,3% (до (7,01±0,14)%; p<0,05). Більш виразною була динаміка зазначеного показника в пацієнтів, які додатково отримували емпагліфлозин чи його поєднання з триметазидином. Так, у другій групі рівні HbA1c зменшувалися на 8,9% (із (7,78±0,18)% до (7,09±0,15)%; p<0,05) та на 15,4% (до (6,58±0,11)%; p<0,01), відповідно. У третій групі, відповідно, на 8,9% (із (7,75±0,16)% до (7,06±0,11)%; p<0,05) та на 15,4% (до (6,61±0,13)%; p<0,01).

Додаткове призначення емпагліфлозину обумовлювало кращий ефект у досягненні цільових значень показника HbA1c на 3-й місяць терапії хворих на ГКС та ЦД 2 типу: (OR=0,23 [95 CI; 0,074-0,739]; p=0,013) – в другій групі; (OR=0,28 [95 CI; 0,098-0,843]; p=0,023) – в третій групі.

Проведене лікування не чинило вірогідного впливу на динаміку вмісту в крові натрію та калію в обстежених хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу (табл. 4.5).

Так, середні значення рівнів натрію в крові хворих першої групи були: (136,57±3,93) ммоль/л на початку спостереження; (133,44±4,21) ммоль/л на 28-й

день спостереження; $(138,74 \pm 4,13)$ ммоль/л на 3-й міс. спостереження ($p > 0,05$). Середні значення рівнів натрію в крові хворих другої групи були: $(139,55 \pm 4,11)$ ммоль/л на початку спостереження; $(136,67 \pm 4,14)$ ммоль/л на 28-й день спостереження; $(134,85 \pm 4,11)$ ммоль/л на 3-й міс. спостереження ($p > 0,05$). Динаміка вмісту натрію в крові хворих третьої групи, відповідно, була: $(137,67 \pm 4,17)$ ммоль/л, $(135,43 \pm 4,24)$ ммоль/л, $(136,11 \pm 3,44)$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Таблиця 4.5

Динаміка окремих показників мінерального обміну в процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
Натрій, ммоль/л			
D0	$136,57 \pm 3,93$	$139,55 \pm 4,11$	$137,67 \pm 4,17$
D28	$133,44 \pm 4,21$	$136,67 \pm 4,14$	$135,43 \pm 4,24$
Δ , %; p	$-2,3\%$; $p > 0,05$	$-2,1\%$; $p > 0,05$	$-1,6\%$; $p > 0,05$
M3	$138,74 \pm 4,13$	$134,85 \pm 4,11$	$136,11 \pm 3,44$
Δ , %; p	$1,6\%$; $p > 0,05$	$-3,4\%$; $p > 0,05$	$-1,1\%$; $p > 0,05$
Калій, ммоль/л			
D0	$4,63 \pm 0,22$	$4,68 \pm 0,15$	$4,71 \pm 0,13$
D28	$4,51 \pm 0,17$	$4,59 \pm 0,16$	$4,66 \pm 0,12$
Δ , %; p	$-2,6\%$; $p > 0,05$	$-1,9\%$; $p > 0,05$	$-1,1\%$; $p > 0,05$
M3	$4,55 \pm 0,15$	$4,58 \pm 0,18$	$4,61 \pm 0,13$
Δ , %; p	$-1,7\%$; $p > 0,05$	$-2,1\%$; $p > 0,05$	$-2,1\%$; $p > 0,05$

Примітки: D 0 – візит включення, D 28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); вірогідність різниці, порівняно з ТВН $p > 0,05$

Подібним чином, не було різниці в динаміці вмісту калію в крові обстежених пацієнтів. Зокрема, в першій групі даний показник склав: $(4,63 \pm 0,22)$ ммоль/л – на

момент включення, $(4,51 \pm 0,17)$ ммоль/л – на 28-й день терапії, $(4,55 \pm 0,15)$ ммоль/л – на 3-й міс терапії ($p > 0,05$). У другій групі динаміка значень калію була наступною: $(4,68 \pm 0,15)$ ммоль/л – на момент включення, $(4,59 \pm 0,16)$ ммоль/л – на 28-й день терапії, $(4,58 \pm 0,18)$ ммоль/л – на 3-й міс терапії ($p > 0,05$); а в третій – $(4,71 \pm 0,13)$ ммоль/л, $(4,66 \pm 0,12)$ ммоль/л та $(4,61 \pm 0,13)$ ммоль/л, відповідно ($p > 0,05$).

Тож, можна стверджувати, що безпека використання емпагліфозину та його поєднання з триметазидином щодо впливу на натрієво-калієвий обмін не відрізняється від групи плацебо.

Таблиця 4.6

Динаміка окремих показників функції нирок в процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
Сечовина, ммоль/л			
D0	$8,04 \pm 0,41$	$8,03 \pm 0,45$	$8,05 \pm 0,42$
D28	$8,02 \pm 0,39$	$7,99 \pm 0,41$	$8,01 \pm 0,44$
Δ , %; p	$-0,2\%$; $p > 0,05$	$-0,5\%$; $p > 0,05$	$-1,6\%$; $p > 0,05$
M3	$7,98 \pm 0,45$	$7,93 \pm 0,42$	$7,95 \pm 0,39$
Δ , %; p	$-0,7\%$; $p > 0,05$	$-1,2\%$; $p > 0,05$	$-1,1\%$; $p > 0,05$
Креатинін, мкмоль/л			
D0	$124,21 \pm 4,23$	$120,61 \pm 4,51$	$119,61 \pm 4,33$
D28	$123,77 \pm 4,21$	$124,74 \pm 4,16$	$123,47 \pm 4,11$
Δ , %; p	$-0,4\%$; $p > 0,05$	$3,4\%$; $p > 0,05$	$3,2\%$; $p > 0,05$
M3	$121,51 \pm 4,15$	$118,58 \pm 3,78$	$117,61 \pm 3,98$
Δ , %; p	$-2,2\%$; $p > 0,05$	$-1,7\%$; $p > 0,05$	$-1,7\%$; $p > 0,05$

Примітки: D0 – візит включення, D28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); вірогідність різниці, порівняно з ТВН $p > 0,05$

Як наведено в табл. 4.6, проведене лікування не чинило вірогідного впливу на динаміку вмісту в крові сечовини та креатиніну в обстежених хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу. Так, динаміка середніх рівнів сечовини сироватки крові пацієнтів першої групи була: $(8,04 \pm 0,41)$ ммоль/л, $(8,02 \pm 0,39)$ ммоль/ та $(7,98 \pm 0,45)$ ммоль/л, залежно від терміну спостереження ($p > 0,05$); другої групи – $(8,03 \pm 0,45)$ ммоль/л, $(7,99 \pm 0,41)$ ммоль/ та $(7,93 \pm 0,42)$ ммоль/л, відповідно ($p > 0,05$); третьої групи – $(8,05 \pm 0,42)$ ммоль/л, $(8,01 \pm 0,44)$ ммоль/ та $(7,95 \pm 0,39)$ ммоль/л, відповідно ($p > 0,05$).

Поряд із невірогідним зростанням креатиніну в сироватці крові на 28-й день за умови додаткового призначення емпагліфлозину (друга та третя групи), далі відмічали невірогідне зниження даного показника на 3-й міс дослідження. Зокрема, динаміка рівнів креатиніну виглядала наступним чином: у хворих першої групи – $(124,21 \pm 4,23)$ мкмоль/л, $(123,77 \pm 4,21)$ мкмоль/л та $(121,51 \pm 4,15)$ мкмоль/л, відповідно ($p > 0,05$); у хворих другої групи – $(120,61 \pm 4,51)$ мкмоль/л, $(124,74 \pm 4,16)$ мкмоль/л та $(118,58 \pm 3,78)$ мкмоль/л, відповідно ($p > 0,05$); у хворих третьої групи – $(119,61 \pm 4,33)$ мкмоль/л, $(123,47 \pm 4,11)$ мкмоль/л та $(117,61 \pm 3,98)$ мкмоль/л, відповідно ($p > 0,05$).

Тож, лікувальні стратегії з використанням емпагліфлозину чи його поєднання з триметазидином були безпечні стосовно нирок.

Відмічали вірогідне зменшення середніх значень ЗХС у плазмі крові всіх груп лікування вже на 28-й день терапії (табл. 4.7). Так, у хворих першої групи даний показник зменшувався на 16,3% (із $(5,27 \pm 0,17)$ ммоль/л до $(4,41 \pm 0,19)$ ммоль/л; $p < 0,01$) на 28-й день спостереження; на 20,1% (до $(4,21 \pm 0,19)$ ммоль/л; $p < 0,001$) – на 3-й міс спостереження.

У хворих другої групи даний показник зменшувався на 17,4% (із $(5,28 \pm 0,18)$ ммоль/л до $(4,36 \pm 0,19)$ ммоль/л; $p < 0,01$) на 28-й день спостереження; на 19,9% (до $(4,23 \pm 0,15)$ ммоль/л; $p < 0,001$) – на 3-й міс спостереження; а в хворих третьої групи – на 17,8% (із $(5,26 \pm 0,16)$ ммоль/л до $(4,33 \pm 0,17)$ ммоль/л; $p < 0,01$) на 28-й день

спостереження; на 20,7% (до $(4,17 \pm 0,14)$ моль/л; $p < 0,001$) – на 3-й міс спостереження.

Не виявлено вірогідної різниці динаміки рівнів ЗХС між різними терапевтичними стратегіями.

Таблиця 4.7

Динаміка показників ліпідограми в процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
ЗХС, ммоль/л			
D0	$5,27 \pm 0,17$	$5,28 \pm 0,18$	$5,26 \pm 0,16$
D28	$4,41 \pm 0,19$	$4,36 \pm 0,19$	$4,33 \pm 0,17$
Δ , %; p	$-16,3\%$; $p < 0,01$	$-17,4\%$; $p < 0,01$	$-17,8\%$; $p < 0,01$
M3	$4,21 \pm 0,19$	$4,23 \pm 0,15$	$4,17 \pm 0,14$
Δ , %; p	$-20,1\%$; $p < 0,001$	$-19,9\%$; $p < 0,001$	$-20,7\%$; $p < 0,001$
ХСЛПНГ, ммоль/л			
D0	$2,95 \pm 0,14$	$2,93 \pm 0,11$	$2,97 \pm 0,12$
D28	$1,93 \pm 0,15$	$1,87 \pm 0,13$	$1,83 \pm 0,14$
Δ , %; p	$-34,6\%$; $p < 0,001$	$-36,2\%$; $p < 0,001$	$-38,4\%$; $p < 0,001$
M3	$1,81 \pm 0,16$	$1,73 \pm 0,12$	$1,51 \pm 0,13^*$
Δ , %; p	$-38,6\%$; $p < 0,001$	$-40,7\%$; $p < 0,001$	$-49,2\%$; $p < 0,001$
ХСЛПВГ, ммоль/л			
D0	$1,08 \pm 0,12$	$1,06 \pm 0,11$	$1,09 \pm 0,10$
D28	$1,11 \pm 0,13$	$1,10 \pm 0,14$	$1,13 \pm 0,13$
Δ , %; p	$2,8\%$; $p > 0,05$	$3,8\%$; $p > 0,05$	$3,7\%$; $p > 0,05$
M3	$1,13 \pm 0,14$	$1,11 \pm 0,12$	$1,14 \pm 0,13$
Δ , %; p	$4,6\%$; $p > 0,05$	$4,7\%$; $p > 0,05$	$4,6\%$; $p > 0,05$

Продовження табл. 4.7

ТГ, ммоль/л			
D0	1,79 [0,82-1,97]	1,78 [0,85-1,93]	1,77 [0,98-1,95]
D28	1,76 [0,80-1,93]	1,75 [0,83-1,91]	1,72 [0,86-1,96]
Δ, %; p	-1,7%; p>0,05	-1,7%; p>0,05	-2,8%; p>0,05
M3	1,74 [0,84-1,95]	1,73 [0,83-1,92]	1,71 [0,83-1,92]
Δ, %; p	-8,4%; p>0,05	-8,4%; p>0,05	-3,4%; p>0,05

Примітки: D0 – візит включення, D28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%);* - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, p<0,05

Найвиразніше зміст у плазмі крові ХСЛПНГ зменшувався в третій групі на 3-й міс спостереження: на 49,2% від вихідних значень (із (2,97±0,12) ммоль/л до (1,51±0,13) ммоль/л; p<0,001), що на 16,6% було нижче, ніж у групі плацебо (p<0,05). На 28-й день спостереження даний показник зменшився на 38,4% (до (1,83±0,14) ммоль/л; p<0,001).

Динаміка рівнів ХСЛПНГ у крові хворих першої групи була наступною: на 34,6% (із (2,95±0,14) ммоль/л до (1,93±0,15) ммоль/л; p<0,001) та на 38,6% (до (1,81±0,16) ммоль/л; p<0,001), відповідно. У другій групі – на 36,2% (із (2,93±0,11) ммоль/л до (1,87±0,13) ммоль/л; p<0,001) та на 40,7% (до (1,73±0,12) ммоль/л; p<0,001), відповідно.

У третій групі 21 (61,8%) пацієнтів наприкінці спостереження досягнули цільових рівнів ХСЛПНГ (≤ 1,4 ммоль/л), проти 10 (34,5%) у групі ТВН, а також 14 (46,7%) осіб другої групи, що свідчить про адитивний ефект додаткового використання триметазидину: (OR=0,21 [95% CI; 0,072-0,637]; p=0,006).

Зростання вмісту в крові ХСЛВГ в усіх обстежених групах виявилось невірогідним. Зокрема, динаміка даного показника в першій групі була наступною: із (1,08±0,12) ммоль/л до (1,11±0,13) ммоль/л та (1,13±0,14) ммоль/л, залежно від

терміну спостереження ($p > 0,05$). У другій групі, відповідно: із $(1,06 \pm 0,11)$ ммоль/л до $(1,10 \pm 0,14)$ ммоль/л та $(1,11 \pm 0,12)$ ммоль/л ($p > 0,05$); у третій – із $(1,09 \pm 0,10)$ ммоль/л до $(1,13 \pm 0,13)$ ммоль/л та $(1,14 \pm 0,13)$ ммоль/л, залежно від терміну спостереження ($p > 0,05$).

Не було різниці в плазмових рівнях ТГ в усіх обстежених групах пацієнтів. Так, середні значення даного показника у першій групі склали (залежно від терміну спостереження): $(1,79 [0,82-1,97])$ ммоль/л, $(1,76 [0,80-1,93])$ ммоль/л та $(1,74 [0,84-1,95])$ ммоль/л ($p > 0,05$); у другій групі, відповідно: $(1,77 [0,98-1,95])$ ммоль/л, $(1,72 [0,86-1,96])$ ммоль/л та $(1,71 [0,83-1,92])$ ммоль/л ($p > 0,05$); у третій групі, відповідно: $(1,78 [0,85-1,93])$ ммоль/л, $(1,75 [0,83-1,91])$ ммоль/л та $(1,73 [0,83-1,92])$ ммоль/л ($p > 0,05$).

На рис. 4.1 наведена динаміка показника ТГІ у процесі лікування.

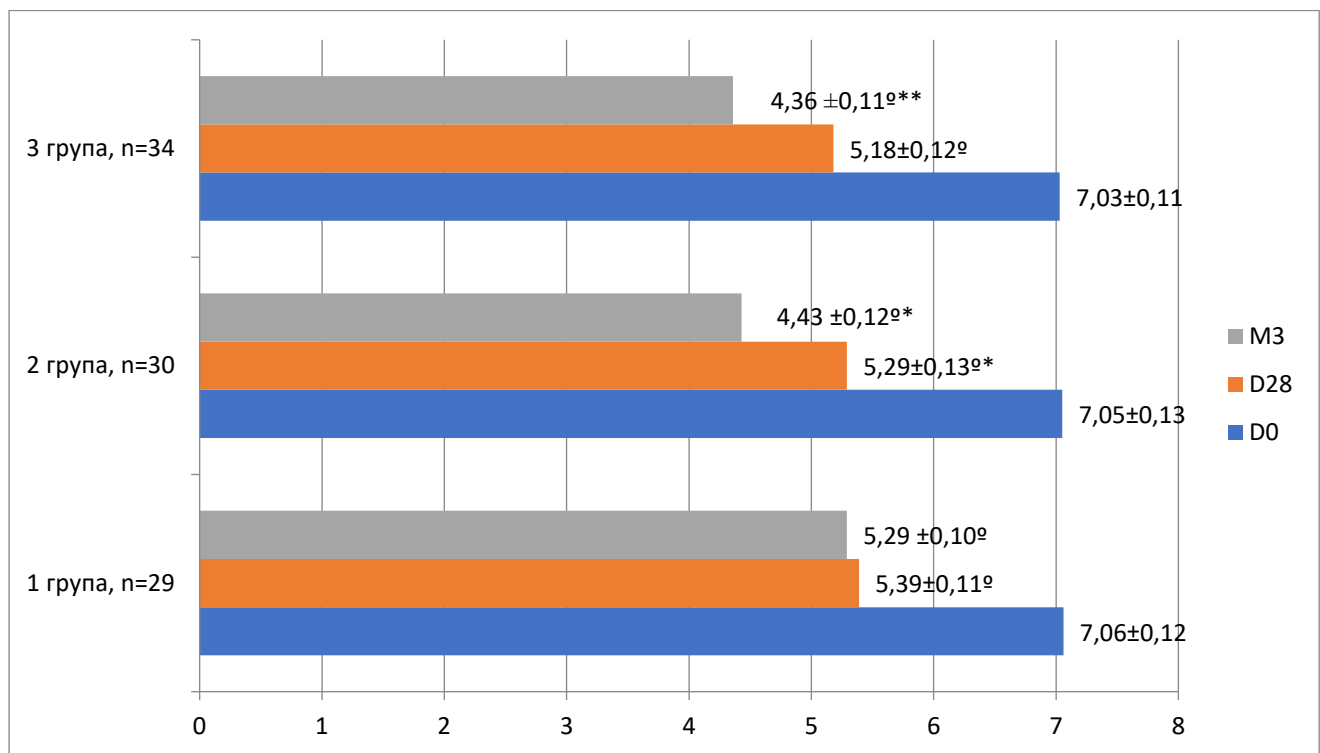


Рис. 4.1. Динаміка триацилгліцерол-глюкозного індексу (ТГІ) в обстежених пацієнтів із ГКС та ЦД 2 типу (D0 – візит включення, D28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; ** - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, $p < 0,01$; ° - вірогідність різниці в межах групи, порівняно з вихідними даними $p < 0,001$)

У процесі проведеного лікування зменшувалися середні значення показника ТГІ уже на 28-й день лікування. Так, у першій групі значення ТГІ зменшилося на 23,7% (із $7,06 \pm 0,12$ до $5,39 \pm 0,11$; $p < 0,001$) та на 25,1% (до $5,29 \pm 0,10$; $p < 0,001$) на 3-й міс терапії. Більш виразною динаміка зазначеного показника була за умови додаткового призначення емпагліфлозину – у другій та третій групах. Так, у когорті пацієнтів 2-ї групи даний показник зменшився, відповідно, на 24,9% (із $7,05 \pm 0,13$ до $5,29 \pm 0,13$; $p < 0,001$) та на 37,2% (до $4,43 \pm 0,12$; $p < 0,001$); у когорті пацієнтів 3-ї групи – на 26,3% (із $7,03 \pm 0,11$ до $5,18 \pm 0,12$; $p < 0,001$) та на 37,9% (до $4,36 \pm 0,11$; $p < 0,001$), відповідно.

Зменшення значення ТГІ на 3-й міс спостереження в другій та третій групах був на 16,3% та 17,6% відповідно нижчим від подібного показника групи плацебо ($p < 0,01$).

4.2. Динаміка окремих показників запалення низької інтенсивності в хворих на ГКС та ЦД 2 типу

У процесі лікування хворих на ГКС та ЦД 2 типу відмічали зменшення проявів хронічного запалення низької інтенсивності в міру зниження гостроти стану та внаслідок проведеного лікування, більш виразніше за умови додаткового призначення триметазидину (табл. 4.8). Зокрема, число лейкоцитів у крові хворих першої групи на 28-й день спостереження зменшилося на 42,3% (із $(10,90 [9,30; 11,78]) \times 10^9$ /л до $(6,29 [5,33; 8,55]) \times 10^9$ /л; $p < 0,001$) та на кінець дослідження – на 43,1% (до $(6,20 [5,30; 7,95]) \times 10^9$ /л; $p < 0,001$). Подібно, у другій групі – на 42,4% (із $(10,95 [9,35; 11,85]) \times 10^9$ /л до $(6,31 [5,37; 8,59]) \times 10^9$ /л; $p < 0,001$) та на 42,9% (до $(6,25 [5,37; 8,25]) \times 10^9$ /л; $p < 0,001$), відповідно.

Натомість додаткове до емпагліфлозину та ТВН призначення триметазидину обумовлювало зменшення кількості лейкоцитів крові на 53,3% на 28-й день (із $(10,98 [9,31; 11,79]) \times 10^9$ /л до $(5,13 [4,57; 7,51]) \times 10^9$ /л; $p < 0,001$) та на кінець

дослідження – на 53,5% (до (5,11 [4,50; 7,47]) $\times 10^9$ /л; $p < 0,001$), що на 17,6% нижче подібного значення групи ТВН та на 18,2% - групи ТВН та емпагліфлозину ($p < 0,05$).

Абсолютні значення кількості нейтрофілів у крові в процесі лікування зменшувалися в усіх групах уже на 28-й день спостереження та утримувалися до кінця дослідження.

Таблиця 4.8

Динаміка показників лейкограми в процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л			
D0	10,90 [9,30; 11,78]	10,95 [9,35; 11,85]	10,98 [9,31; 11,79]
D28	6,29 [5,33; 8,55]	6,31 [5,37; 8,59]	5,13 [4,57; 7,51]*
Δ , %; p	-42,3%; $p < 0,001$	-42,4%; $p < 0,001$	-53,3%; $p < 0,001$
M3	6,20 [5,30; 7,95]	6,25 [5,37; 8,25]	5,11 [4,50; 7,47]*
Δ , %; p	-43,1%; $p < 0,001$	-42,9%; $p < 0,001$	-53,5%; $p < 0,001$
Нейтрофіли, $\times 10^9$ /л			
D0	9,40 [7,40; 9,95]	9,41 [7,41; 9,89]	9,43 [7,39; 9,98]
D28	4,40 [4,03; 4,99]	4,45 [4,09; 4,95]	3,95 [3,40; 4,22]*
Δ , %; p	-53,2%; $p < 0,001$	-52,7%; $p < 0,001$	-58,1%; $p < 0,001$
M3	4,31 [4,00; 4,69]	4,33 [4,09; 4,75]	3,90 [3,33; 4,13]*
Δ , %; p	-54,1%; $p < 0,001$	-53,9%; $p < 0,001$	-58,6%; $p < 0,001$
Лімфоцити, $\times 10^9$ /л			
D0	1,15 [1,02; 1,31]	1,17 [1,03; 1,35]	1,16 [1,07; 1,34]
D28	1,37 [1,21; 1,49]	1,35 [1,20; 1,45]	1,33 [1,18; 1,45]
Δ , %; p	19,1%; $p < 0,01$	15,4%; $p < 0,01$	14,7%; $p < 0,01$
M3	1,35 [1,20; 1,48]	1,36 [1,26; 1,48]	1,35 [1,22; 1,47]
Δ , %; p	17,4%; $p < 0,01$	16,2%; $p < 0,01$	16,4%; $p < 0,01$

Продовження табл. 4.8

Моноцити, $\times 10^9$ /л			
D0	0,37 [0,25; 0,52]	0,38 [0,22; 0,50]	0,36 [0,27; 0,50]
D28	0,38 [0,28; 0,51]	0,37 [0,24; 0,53]	0,37 [0,26; 0,53]
Δ , %; p	2,7%; p>0,05	-2,6%; p>0,05	2,6%; p>0,05
M3	0,36 [0,24; 0,50]	0,36 [0,20; 0,51]	0,35 [0,23; 0,48]
Δ , %; p	-2,6%; p>0,05	-5,3%; p>0,05	-2,7%; p>0,05

Примітки: D 0 – візит включення, D 28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%);* - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, p<0,05

Так, середній вміст нейтрофілів у крові хворих першої групи зменшився на 53,2% на 28-й день (із (9,40 [7,40; 9,95]) $\times 10^9$ /л до (4,40 [4,03; 4,99]) $\times 10^9$ /л; p<0,001) та на 54,1% на 3-й міс, порівняно з вихідними значеннями (до (4,31 [4,00; 4,69]) $\times 10^9$ /л; p<0,001). Подібно, в другій групі – на 52,7% (із (9,41 [7,41; 9,89]) $\times 10^9$ /л до (4,45 [4,09; 4,95]) $\times 10^9$ /л; p<0,001) та на 53,9% (до (4,33 [4,09; 4,75]) $\times 10^9$ /л; p<0,001). Виразнішою була динаміка зменшення нейтрофілів у третій групі: на 58,1% на 28-й день (із (9,43 [7,39; 9,98]) $\times 10^9$ /л до (3,95 [3,40; 4,22]) $\times 10^9$ /л; p<0,001) та на кінець дослідження – на 58,6% (до (3,90 [3,33; 4,13]) $\times 10^9$ /л; p<0,001), що на 9,5% нижче подібного значення групи ТВН та на 9,9% - групи ТВН та емпігліфлозину (p<0,05).

На 28-й день фармакологічної терапії хворих на ГКС та ЦД 2 типу відмічали унормування середніх значень лімфоцитів, яке не залежало від обраної стратегії лікування та зберігалось до кінця дослідження. Так, у хворих першої групи кількість лімфоцитів зростає, відповідно до визначених термінів, на 19,1% (із (1,15 [1,02; 1,31]) $\times 10^9$ /л до (1,37 [1,21; 1,49]) $\times 10^9$ /л; p<0,01) та на 17,4% (до (1,35 [1,20; 1,48]) $\times 10^9$ /л; p<0,01); у хворих другої групи – на 15,4% (із (1,17 [1,03; 1,35]) $\times 10^9$ /л до (1,35 [1,20; 1,45]) $\times 10^9$ /л; p<0,01) та на 16,2% (до (1,36 [1,26; 1,48]) $\times 10^9$ /л;

$p < 0,01$), а пацієнтів третьої групи – на 14,7% (із (1,16 [1,07; 1,34]) $\times 10^9$ /л до (1,33 [1,18; 1,45]) $\times 10^9$ /л; $p < 0,01$) та на 16,4% (до (1,35 [1,22; 1,47]) $\times 10^9$ /л; $p < 0,01$).

Не спостерігали вірогідної зміни середніх значень моноцитів при різних фармакологічних стратегіях. Динаміка даного показника в першій групі була наступною: (0,37 [0,25; 0,52]) $\times 10^9$ /л; (0,38 [0,28; 0,51]) $\times 10^9$ /л та (0,36 [0,24; 0,50]) $\times 10^9$ /л, залежно від терміну візиту ($p > 0,05$). У другій групі, відповідно: (0,38 [0,22; 0,50]) $\times 10^9$ /л; (0,37 [0,24; 0,53]) $\times 10^9$ /л та (0,36 [0,20; 0,51]) $\times 10^9$ /л ($p > 0,05$), а в третій – (0,36 [0,27; 0,50]) $\times 10^9$ /л; (0,37 [0,26; 0,53]) $\times 10^9$ /л та (0,35 [0,23; 0,48]) $\times 10^9$ /л ($p > 0,05$), відповідно.

Зміна середніх значень лейкоцитарних індексів в обстежених хворих наведена в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Динаміка показників лейкоцитарних індексів у процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
ІСНМ			
D0	23,41±1,78	25,81±2,03	24,57±1,78
D28	15,11±2,07	14,17±2,11	11,95±1,88
Δ , %; p	-35,5%; $p < 0,001$	-45,1%; $p < 0,001$	-51,4%; $p < 0,001$
M3	15,20±1,98	14,14±2,10	11,66±1,75*
Δ , %; p	-35,1%; $p < 0,001$	-45,2%; $p < 0,001$	-52,5%; $p < 0,001$
ІСЛМ			
D0	3,11±0,12	3,07±0,13	3,12±0,13
D28	3,61±0,11	3,65±0,11	3,69±0,10
Δ , %; p	16,1%; $p < 0,01$	18,9%; $p < 0,01$	18,3%; $p < 0,01$
M3	3,75±0,13	3,78±0,12	3,86±0,11
Δ , %; p	20,6%; $p < 0,001$	23,1%; $p < 0,001$	23,7%; $p < 0,001$

Продовження табл. 4.9

ІСНЛ			
D0	8,07±0,11	8,04±0,12	8,11±0,12
D28	3,21±0,12	3,25±0,11	2,91±0,10*
Δ, %; p	-60,2%; p<0,001	-59,6%; p<0,001	-64,1%; p<0,001
M3	3,18±0,10	3,18±0,12	2,89±0,11*
Δ, %; p	-60,6%; p<0,001	-60,4%; p<0,001	-64,4%; p<0,001
ІСН/ЛМ			
D0	6,08±0,10	6,07±0,08	6,10±0,12
D28	2,51±0,09	2,59±0,11	2,32±0,07*
Δ, %; p	-58,7%; p<0,001	-57,3%; p<0,001	-61,9%; p<0,001
M3	2,52±0,11	2,51±0,10	2,29±0,11*
Δ, %; p	-58,6%; p<0,001	-58,6%; p<0,001	-62,5%; p<0,001

Примітки: D 0 – візит включення, D 28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%);* - вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, p<0,05

У процесі лікування відмічали зменшення середнього значення показника ІСНМ в усіх групах обстежених хворих із швидшим унормуванням при призначенні поєднання емпагліфлозину та триметазидину.

Зокрема, в першій групі даний показник зменшився на 35,5% (із 23,41±1,78 до 15,11±2,07; p<0,001) – на 28-й день; на 35,1% (до 15,20±1,98; p<0,001); у другій групі, відповідно, на 45,1% (із 25,81±2,03 до 14,17±2,11; p<0,001) та на 45,2% (до 14,14±2,10; p<0,001); у третій групі – на 51,4% (із 24,57±1,78 до 11,95±1,88; p<0,001) та на 52,5% (до 11,66±1,75; p<0,001). Середні значення ІСНМ у хворих третьої групи наприкінці дослідження були нижчими, порівняно з групою ТВН, на 23,3% (p<0,05)

Зростання показника ІСЛМ відбувалося без вірогідної різниці між групами різних фармакологічних стратегій та на закінчення дослідження не досягали показника групи практично здорових осіб. Зокрема, в першій групі даний показник зріс на 16,1% (із $3,11 \pm 0,12$ до $3,61 \pm 0,11$; $p < 0,01$) – на 28-й день; на 20,6% (до $3,75 \pm 0,13$; $p < 0,001$); у другій групі, відповідно, на 18,9% (із $3,07 \pm 0,13$ до $3,65 \pm 0,11$; $p < 0,01$) та на 23,1% (до $3,78 \pm 0,12$; $p < 0,001$); у третій групі – на 18,3% (із $3,12 \pm 0,13$ до $3,69 \pm 0,10$; $p < 0,01$) та на 23,7% (до $3,86 \pm 0,11$; $p < 0,001$).

Спостерігали вірогідне зменшення середніх значень ІСНЛ в усіх групах обстежених пацієнтів із ГКС та ЦД уже на 28-й день лікування. Так, зазначений показник зменшився на 60,2% в пацієнтів першої групи (із $8,07 \pm 0,11$ до $3,21 \pm 0,12$; $p < 0,001$), а на 3-й міс – на 60,6% (до $3,18 \pm 0,10$; $p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями. У другій групі динаміка була наступною: на 59,6% (із $8,04 \pm 0,12$ до $3,25 \pm 0,11$; $p < 0,001$), та на 60,4% (до $3,18 \pm 0,12$; $p < 0,001$), відповідно. У третій – на 64,1% (із $8,11 \pm 0,12$ до $2,91 \pm 0,10$; $p < 0,001$) та на 64,4% (до $2,89 \pm 0,11$; $p < 0,001$), відповідно. Слід зауважити, що додаткове до ТВН призначення емпагліфлозину та триметазидину виразніше зменшувало значення ІСНЛ – на 9,2% ($p < 0,05$).

Середні значення ІСН/ЛМ зменшувалися в процесі лікування в усіх групах спстереження, проте виразніше – за умови додаткового призначення триметазидину з емпагліфлозином. Зокрема, зазначений показник зменшився на 58,7% в пацієнтів першої групи (із $6,08 \pm 0,10$ до $2,51 \pm 0,09$; $p < 0,001$) на 28-й день, а на 3-й міс – на 58,6% (до $2,52 \pm 0,11$; $p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями. У другій групі динаміка була наступною: на 57,3% (із $6,07 \pm 0,08$ до $2,59 \pm 0,11$; $p < 0,001$), та на 58,6% (до $2,51 \pm 0,10$; $p < 0,001$), відповідно. У третій – на 61,9% (із $6,10 \pm 0,12$ до $2,32 \pm 0,07$; $p < 0,001$) та на 62,5% (до $2,29 \pm 0,11$; $p < 0,001$), відповідно. Різниця в динаміці даного показника між третьою та першою групами наприкінці дослідження склала 9,12% ($p < 0,05$).

Динаміка вмісту в крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу ММП-9 та hs-СРП наведена в табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Динаміка окремих показників низькоінтенсивного запалення в процесі лікування хворих на ГКС та ЦД 2 типу

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
hs-СРП, мг/мл			
D0	8,97±0,23	8,93±0,25	8,95±0,22
D28	5,92±0,29	4,99±0,21*	4,51±0,24*
Δ, %; p	-34,0%; p<0,01	-44,1%; p<0,001	-49,6%; p<0,001
M3	4,98±0,25	3,97±0,22**	3,75±0,21**
Δ, %; p	-44,5%; p<0,001	-55,5%; p<0,001	-58,1%; p<0,001
ММП-9, нг/мл			
D0	125,74±8,87	123,22±9,28	121,91±9,47
D28	118,71±7,21	84,65±7,86*	83,47±7,11*
Δ, %; p	-5,6%; p>0,05	-31,3%; p<0,01	-31,5%; p<0,01
M3	91,58±9,45	68,58±9,31**	67,61±8,98**
Δ, %; p	-27,2%; p<0,01	-44,3%; p<0,001	-44,5%; p<0,001

Примітки: D0 – візит включення, D28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); * - вірогідність різниці, порівняно з ТВН p<0,05; ** - вірогідність різниці, порівняно з ТВН p<0,01

Відмічали зменшення рівнів у крові обстежених хворих hs-СРП, із більш виразною динамікою за умови призначення до ТВН емплагліфлозину чи його поєднання з триметазидином. Так, у пацієнтів першої групи даний показник зменшувався на 34,0% (із (8,97±0,23) мг/мл до (5,92±0,29) мг/мл; p<0,01) – на 28-й день терапії та на 44,5% (до (4,98±0,25) мг/мл; p<0,001) – на 3-й міс. А в пацієнтів другої групи даний показник зменшувався на 44,1% (із (8,93±0,25) мг/мл до

(4,99±0,21) мг/мл; $p < 0,001$) – на 28-й день терапії, що на 15,7% менше від подібних значень групи ТВН ($p < 0,05$), та на 55,5% (до (3,97±0,22) мг/мл; $p < 0,001$) – на 3-й міс, що на 20,3% менше подібних значень групи ТВН ($p < 0,01$).

У пацієнтів третьої групи середні значення СРП зменшувалися на 49,6% (із (8,95±0,22) мг/мл до (4,51±0,24) мг/мл; $p < 0,001$) – на 28-й день терапії та на 58,1% (до (3,75±0,21) мг/мл; $p < 0,001$) – на 3-й міс, що на 23,8% та на 24,7% менше подібних показників у першій групі ($p < 0,01$).

Шляхом виконання покровокового аналізу відмічено, що серед пацієнтів групи ТВН наприкінці лікування у 14 (48,3%) осіб досягнуто референтних значень СРП, проти 23 (76,7%) в групі додаткового призначення емплагліфлозину: (OR=0,28 [95% CI; 0,093-0,867]; $p = 0,03$); та проти 27 (79,4%) – у групі додавання до ТВН емплагліфлозину та триметазидину (OR=0,21 [95% CI; 0,07-0,652]; $p = 0,007$). Відмічено, що триметазидин помірно (невірогідно) потенціює дію емплагліфлозину щодо унормування рівнів у крові СРП (OR=0,17 [95% CI; 0,36-3,84]; $p = 0,79$).

У хворих на ГКС та ЦД 2 типу, які отримували фармакологічну терапію, відповідну настановам, середні значення рівнів у крові ММП-9 вірогідно зменшилися на 3-й міс лікування – на 27,2% (із (125,74±8,87) нг/мл до (91,58±9,45) нг/мл; $p < 0,01$). Натомість, у другій групі динаміка згаданого показника була: на 31,3% менше вихідних значень (із (123,22±9,28) нг/мл до (84,65±7,86) нг/мл; $p < 0,01$) на 28-й день лікування, та на 44,3% (до (68,58±9,31) нг/мл; $p < 0,001$) – наприкінці лікування. Подібно, у третій групі динаміка згаданого показника була: на 31,5% менше вихідних значень (із (121,91±9,47) нг/мл до (83,47±7,11) нг/мл; $p < 0,01$) на 28-й день лікування, та на 44,5% (до (67,61±8,98) нг/мл; $p < 0,001$) – наприкінці лікування.

Емплагліфлозин володіє впливом на унормування вмісту в крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу ММП-9 (OR=0,24 [95% CI; 0,06-0,95] $p = 0,04$).

Таким чином, емпагліфлозин та триметазидин зменшують прояви запалення низької інтенсивності в хворих на ГКС, які виник на тлі ЦД 2 типу, біль виразніше, ніж стандартна фармакологічна терапія.

4.3. Особливості структурно-функціонального ремоделювання міокарда в хворих на ГКС та ЦД 2 типу залежно від різних фармакологічних стратегій

Динаміка показників трансторакальної ЕхоКГ у процесі лікування наведена в табл. 4.11 та табл. 4.12.

Таблиця 4.11

Динаміка окремих структурних показників ЕхоКГ в процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
ЛП, см			
D0	4,15 [3,80; 4,50]	4,17 [3,85; 4,54]	4,15 [3,75; 4,35]
D28	4,11 [3,65; 4,45]	4,10 [3,65; 4,35]	4,07 [3,55; 4,30]
Δ, %; p	-1,0%; p>0,05	-1,7%; p>0,05	-1,9%; p>0,05
M3	4,09 [3,60; 4,43]	3,85 [3,35; 4,15]*	3,78 [3,40; 4,15]*
Δ, %; p	-1,5%; p>0,05	-7,7%; p<0,05	-8,9%; p<0,05
ПШ, см			
D0	2,43 [2,13; 2,77]	2,41 [2,10; 2,70]	2,44 [2,17; 2,70]
D28	2,42 [2,10; 2,65]	2,40 [2,05; 2,60]	2,41 [2,15; 2,60]
Δ, %; p	-0,4%; p>0,05	-0,4%; p>0,05	-1,2%; p>0,05
M3	2,39 [2,03; 2,67]	2,38 [2,00; 2,60]	2,36 [2,05; 2,55]
Δ, %; p	-1,6%; p>0,05	-1,2%; p>0,05	-3,3%; p>0,05

Примітки: D 0 – візит включення, D 28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); * - вірогідність різниці, порівняно з ТВН p<0,05

Не відмітили вірогідних змін середніх значень розміру ЛП у хворих першої групи: (4,15 [3,80; 4,50]) см – на початку дослідження, (4,11 [3,65; 4,45]) см – на 28-й день та (4,09 [3,60; 4,43]) см – на 3-й міс дослідження ($p>0,05$). Додаткове призначення емпагліфлозину обумовлювало вірогідне зменшення розмірів ЛП на 3-й міс терапії: на 7,75% у другій групі (із (4,17 [3,85; 4,54]) см до (3,85 [3,35; 4,15]) см; $p<0,05$) та на 8,9% у третій групі (із (4,15 [3,75; 4,35]) см до (3,78 [3,40; 4,15]) см; $p<0,05$). Відмітили вірогідну різницю між діаметром ЛП наприкінці лікування у хворих другої (на 5,9% менше) та третьої груп (на 7,6% менше), порівняно з групою ТВН ($p<0,05$).

Не було значимої динаміки розмірів ПШ у пацієнтів усіх груп обстеження. Так, середні значення згаданого показника в першій групі були: (2,43 [2,13; 2,77]) см – на початку дослідження, (2,42 [2,10; 2,65]) см – на 28-й день та (2,39 [2,03; 2,67]) см – на 3-й міс дослідження ($p>0,05$); у другій, відповідно – (2,41 [2,10; 2,70]) см, (2,40 [2,05; 2,60]) см та (2,38 [2,00; 2,60]) см ($p>0,05$); у третій, відповідно – (2,44 [2,17; 2,70]) см, (2,41 [2,15; 2,60]) см та (2,36 [2,05; 2,55]) см ($p>0,05$).

Не спостерігали вірогідної різниці в середніх значеннях КДР ЛШ у хворих першої групи (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Динаміка окремих структурно-функціональних показників ЕхоКГ

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
КДР, см			
D0	5,81 [5,30; 6,20]	5,80 [5,10; 6,15]	5,83 [5,15; 6,17]
D28	5,75 [5,25; 6,15]	5,65 [5,05; 6,00]	5,67 [5,10; 6,15]
Δ , %; p	-1,0%; $p>0,05$	-2,6%; $p>0,05$	-2,7%; $p>0,05$
M3	5,74 [5,21; 6,10]	5,54 [5,21; 6,10]*	5,50 [5,15; 6,00]*
Δ , %; p	-1,2%; $p>0,05$	-4,5%; $p<0,05$	-5,7%; $p<0,05$

Продовження табл. 4.12

КСР, см			
D0	4,18 [3,70; 4,80]	4,19 [3,70; 4,85]	4,19 [3,75; 4,81]
D28	4,15 [3,70; 4,66]	4,11 [3,55; 4,50]	4,12 [3,60; 4,53]
Δ, %; p	-0,7%; p>0,05	-1,9%; p>0,05	-1,7%; p>0,05
M3	4,13 [3,65; 4,65]	3,82 [3,25; 4,25]*	3,80 [3,15; 4,00]*
Δ, %; p	-1,2%; p>0,05	-8,8%; p<0,05	-9,3%; p<0,05
ІММЛШ, г/м ²			
D0	153,0 [135,0; 190,0]	152,5 [135,5; 180,2]	154,5 [145,0; 190,5]
D28	150,0 [130,0; 185,5]	140,0 [120,4; 162,4]	145,0 [125,5; 160,5]
Δ, %; p	-1,9%; p>0,05	-8,9%; p>0,05	-6,1%; p>0,05
M3	147,0 [125,2; 182,5]	136,0 [115,0; 151,2]*	133,0 [110,5; 145,5]*
Δ, %; p	-3,9%; p>0,05	-10,1%; p<0,05	-13,9%; p<0,05
ФВ ЛШ, %			
D0	42,30±1,06	43,47±1,09	41,77±1,08
D28	51,25±1,07	53,74±1,05	52,15±1,09
Δ, %; p	8,9%; p<0,01	10,3%; p<0,01	10,4%; p<0,01
M3	52,37±1,05	53,77±1,08	52,89±1,06
Δ, %; p	10,1%; p<0,01	10,3%; p<0,01	11,2%; p<0,01

Примітки: D0 – візит включення, D28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); * - вірогідність різниці, порівняно з ТВН p<0,05

Зокрема, середні значення згаданого показника в першій групі були: (5,81 [5,30; 6,20]) см – на початку дослідження, (5,75 [5,25; 6,15]) см – на 28-й день та (5,74 [5,21; 6,10]) см – на 3-й міс дослідження (p>0,05). Натомість, додаткове призначення емпагліфлозину призводило до вірогідного зменшення КДР наприкінці дослідження у другій групі на 4,5% (із (5,80 [5,10; 6,15]) см до (5,54 [5,21;

6,10]) см; $p < 0,05$), у третій – на 5,7% (із (5,83 [5,15; 6,17]) см до (5,50 [5,15; 6,00]) см; $p < 0,05$), що на 3,5% та на 4,2% менше відповідного показника першої групи ($p < 0,05$).

Середні значення КСР не змінювалися в процесі лікування в хворих першої групи. Так, даний показник був: (4,18 [3,70; 4,80]) см – на початку дослідження, (4,15 [3,70; 4,66]) см – на 28-й день та (4,13 [3,65; 4,65]) см – на 3-й міс дослідження ($p > 0,05$). Натомість, додаткове призначення емпагліфлозину призводило до вірогідного зменшення КСР наприкінці дослідження у другій групі на 8,8% (із (4,19 [3,70; 4,85]) см до (3,82 [3,25; 4,25]) см; $p < 0,05$), у третій – на 9,3% (із (4,19 [3,75; 4,81]) см до (3,80 [3,15; 4,00]) см; $p < 0,05$), що на 7,5% та на 8,0% менше відповідного показника першої групи ($p < 0,05$).

Середні значення показника ІММЛШ не змінювалися в процесі лікування в хворих першої групи. Так, даний показник був: (153,0 [135,0; 190,0]) г/м² – на початку дослідження, (150,0 [130,0; 185,5]) г/м² – на 28-й день та (147,0 [125,2; 182,5]) г/м² – на 3-й міс дослідження ($p > 0,05$). Натомість, додаткове призначення емпагліфлозину призводило до вірогідного зменшення ІММЛШ наприкінці дослідження у другій групі на 10,1% (із (152,5 [135,5; 180,2]) г/м² до (136,0 [115,0; 151,2]) г/м²; $p < 0,05$), у третій – на 13,9% (із (154,5 [145,0; 190,5]) г/м² до (133,0 [110,5; 145,5]) г/м²; $p < 0,05$), що на 7,5% та на 9,5% менше відповідного показника першої групи ($p < 0,05$).

У процесі проведеного лікування відмічали зростання показника ФВ ЛШ в усіх групах, без вірогідної різниці в фармакологічних стратегіях. Так, серед хворих першої групи даний показник зріс на 8,9% на 28-й день лікування та на 10,1% на кінець 3-го міс ($p < 0,01$). У пацієнтів другої групи динаміка згаданого показника була наступною: на 10,3% та 10,3%, відповідно ($p < 0,01$). У пацієнтів третьої групи – на 10,4% та 11,2%, відповідно ($p < 0,01$).

У табл. 4.13 наведена динаміка вмісту в крові тропоніну I та NT-proBNP у процесі лікування.

Таблиця 4.13

Динаміка маркерів пошкодження міокарда в процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
Тропонін I, нг/мл			
D0	21,95 [11,70; 38,88]	21,52 [11,50; 35,82]	21,87 [11,65; 37,80]
D28	1,10 [0,45-2,70]	1,12 [0,48-2,72]	1,13 [0,48-2,68]
Δ, %; p	-94,9%; p<0,001	-94,7%; p<0,001	-94,8%; p<0,001
M3	1,01 [0,49-1,75]	0,99 [0,40-1,62]	1,02 [0,51-1,58]
Δ, %; p	-95,4%; p<0,001	-95,5%; p<0,001	-95,3%; p<0,001
NT-pro-BNP, пг/мл			
D0	487,90±11,15	473,64±10,47	485,27±12,21
D28	379,65±10,43	351,98±11,25	359,61±10,75
Δ, %; p	-22,2%; p<0,001	-25,7%; p<0,001	-25,9%; p<0,001
M3	365,42±12,11	298,87±11,41**	291,46±10,89**
Δ, %; p	-25,1%; p<0,001	-36,9%; p<0,001	-39,9%; p<0,001

Примітки: D 0 – візит включення, D 28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); ** - вірогідність різниці, порівняно з ТВН p<0,01

Наприкінці гострого періоду ІМ та на 3-й міс терапії відмічали виразне зменшення вмісту в крові рівнів тропоніну I, без вірогідної різниці між групами обстеження. Так, у першій групі даний показник знижувався на 94,9% (із (21,95 [11,70; 38,88]) нг/мл до (1,10 [0,45-2,70]) нг/мл; p<0,001) та на 95,4% (до (1,01 [0,49-1,75]) нг/мл; p<0,001), відповідно. Подібною динаміка була в другій групі: на 94,7% (із (21,52 [11,50; 35,82]) нг/мл до (1,12 [0,48-2,72]) нг/мл; p<0,001) та на 95,5% (до (0,99 [0,40-1,62]) нг/мл; p<0,001), відповідно; а також – у третій групі: на 94,8% (із

(21,87 [11,65; 37,80]) нг/мл до (1,13 [0,48-2,68]) нг/мл; $p < 0,001$) та на 95,3% (до (1,02 [0,51-1,58]) нг/мл; $p < 0,001$).

Зменшення вмісту в крові NT-проBNP в усіх обстежених групах відбувалася вже із 28-го дня терапії, проте, більш виразніше за умови додаткового призначення емплагліфлозину. Так, у когорті пацієнтів першої групи вміст даного маркера в крові зменшувався на 22,2% (із (487,90±11,15) пг/мл до (379,65±10,43) пг/мл; $p < 0,001$) на 28-й день лікування, на 25,1% (до (365,42±12,11) пг/мл; $p < 0,001$) наприкінці лікування. У пацієнтів другої групи вміст даного маркера в крові зменшувався на 25,7% (із (473,64±10,47) пг/мл до (351,98±11,25) пг/мл; $p < 0,001$) на 28-й день лікування, на 36,9% (до (298,87±11,41) пг/мл; $p < 0,001$) наприкінці лікування; у пацієнтів третьої групи – на 25,9% (із (485,27±12,21) пг/мл до (359,61±10,75) пг/мл; $p < 0,001$) та на 39,9% (до (291,46±10,89) пг/мл; $p < 0,001$), відповідно. Слід зауважити, що станом на кінець 3-го міс рівень NT-проBNP у крові хворих другої та третьої груп був на 18,2% та на 20,2% меншим за відповідні значення групи ТВН ($p < 0,01$).

Відмічено, що додаткове призначення до ТВН емплагліфлозину призводить до більш виразного унормування рівнів NT-проBNP у крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу: OR=0,27 [95 CI; 0,085-0,849]; $p = 0,031$.

Зменшення вмісту галектину-3 в крові в когорті пацієнтів першої групи вірогідно відбулося на 3-й міс терапії – на 31,7% (із (34,73±2,14) нг/мл до (23,71±2,31) нг/мл; $p < 0,01$) (табл. 4.14). Подібно, в групі додаткового призначення емплагліфлозину рівні галектину-3 зменшувалися вірогідно на 3-й міс лікування – на 41,4% (із (36,55±2,74) нг/мл до (21,43±2,12) нг/мл; $p < 0,01$).

Натомість, додаткове призначення триметазидину до ТВН та ТВН й емплагліфлозину призводило до вірогідного зменшення рівнів даного білка в крові вже на 28-й день лікування – на 22,1% (із (36,19±2,52) нг/мл до (28,18±2,75) нг/мл; $p < 0,05$) та на 43,2% (до (20,56±2,52) нг/мл;) – на 3-й міс терапії, що на 11,5% та на 13,3% менше значень у відповідні терміни спостереження хворих першої групи.

Таблиця 4.14

Динаміка вмісту в крові галектину-3 в процесі лікування

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
D0	34,73±2,14	36,55±2,74	36,19±2,52
D28	31,83±2,31	34,75±2,45	28,18±2,75*
Δ, %; p	-8,3%; p>0,05	-4,9%; p>0,05	-22,1%; p<0,05
M3	23,71±2,31	21,43±2,12	20,56±2,52
Δ, %; p	-31,7%; p<0,01	-41,4%; p<0,01	-43,2%; p<0,01

Примітки: D0 – візит включення, D28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); ** - вірогідність різниці, порівняно з ТВН p<0,01

Додавання триметазидину до ТВН та емпагліфлозину призводить до швидшого зменшення вмісту в крові галектину-3 уже на 28-й день фармакологічної терапії хворих на ГКС та ЦД 2 типу (OR=0,25 [95 CI; 0,074-0,925]; p=0,037).

Таким чином, емпагліфлозин чинить вплив на зменшення проявів структурного та функціонального патологічного ремоделювання міокарда в хворих на ГКС та ЦД 2 типу, а додаткове призначення триметазидину потенцією стримання процесів фіброзу та запалення серцевого м'язу.

4.4. Динаміка показників якості життя в хворих на ГКС та ЦД 2 типу під впливом різних фармакологічних стратегій

Оцінювання ЯЖ обстежених хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу проводили з використанням опитувальника EQ-5D-5L, який, як відомо, складається з наступних двох частин: анкети з урахуванням п'яти компонентів – ходи, самообслуговування, активності в повсякденному житті, наявності болю чи дискомфорту, наявності тривоги чи депресії та візуалізаційної шкали.

Порівняно з візитом включення, у процесі лікування вже на 28-й день спостереження відмітили вірогідне зростання показника ЯЖ візуалізаційної шкали в усіх групах обстеження, проте, більш виразніше в третій групі пацієнтів – при додатковому до ТВН та емплагліфозину призначенні триметазидину (рис. 4.2).

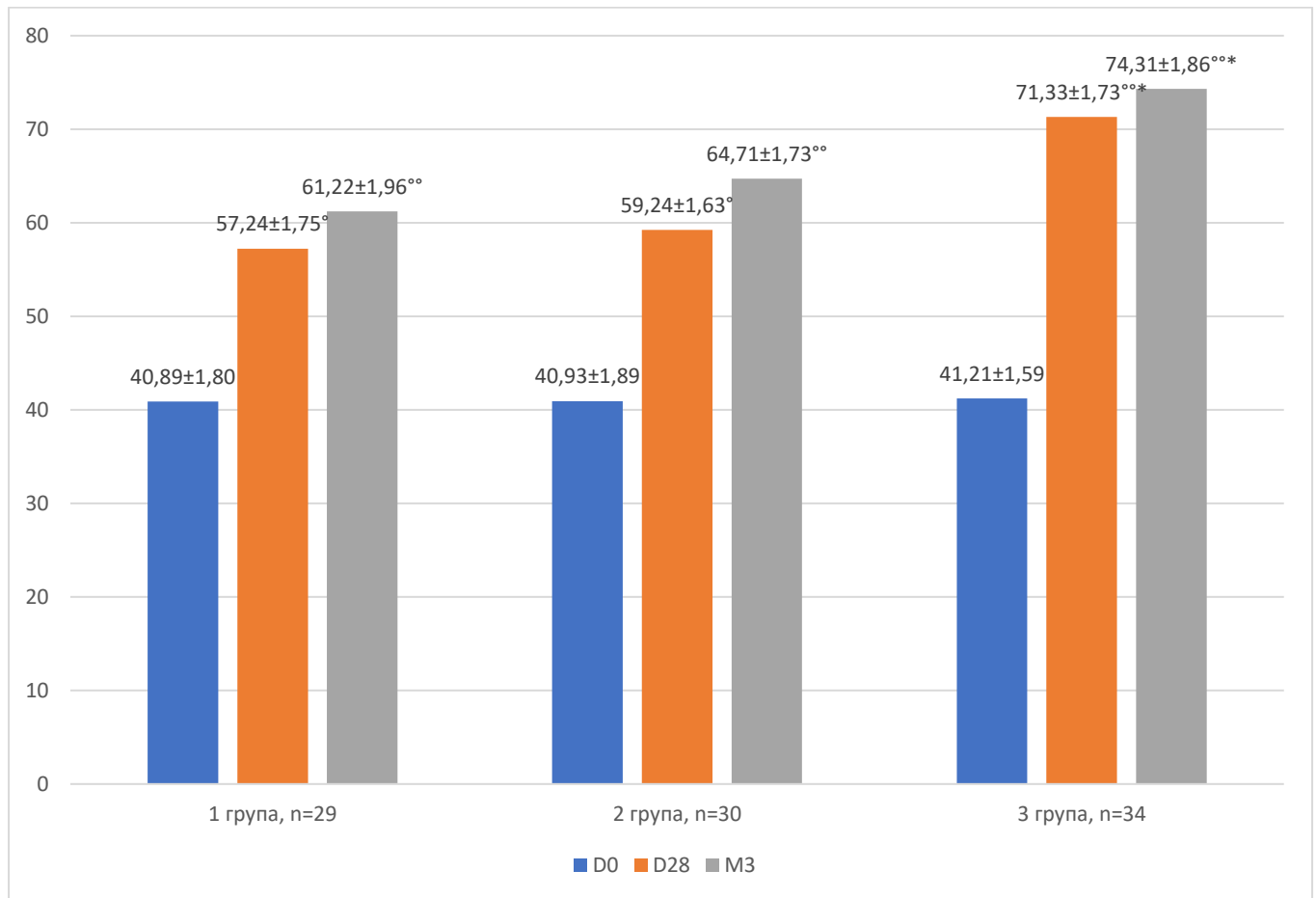


Рис. 4.2. Динаміка показників ЯЖ за візуалізаційною шкалою опитувальника EQ-5D-5L (D0 – візит включення, D28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; *- вірогідність різниці, порівняно з групою ТВН, $p < 0,01$; ° - вірогідність різниці в межах групи, порівняно з вихідними даними $p < 0,01$; °°- вірогідність різниці в межах групи, порівняно з вихідними даними $p < 0,001$)

Як видно з наведеного рис. 4.2, проведена терапія в когорті пацієнтів першої групи поліпшувала ЯЖ на 16,4% на 28-й день терапії (із $(40,89 \pm 1,80)\%$ до

(57,24±1,75)%; $p<0,01$) та на 20,3% (до (61,22±1,96)%) наприкінці лікування ($p<0,001$). Подібною була позитивна динаміка згаданого показника серед когорти пацієнтів другої групи: зростання на 18,3% (із (40,93±1,89)% до (59,24±1,63)%; $p<0,01$) на 28-й день лікування та на 20,3% (до (64,71±1,73)%) на 3-му міс лікування ($p<0,001$).

Натомість, додаткове призначення триметазидину вірогідніше впливало на поліпшення ЯЖ: відмічали зростання даного показника на 30,1% (із (41,21±1,59)% до (71,33±1,73)%; $p<0,001$) на 28-й день лікування та на 33,1% (до (74,31±1,86)%) на 3-му міс лікування ($p<0,001$), що на 14,1% та 13,1% переважало відповідні показники групи ТВН ($\chi^2=4,27$; $p=0,039$). Більше того, зростання ЯЖ було виразніше, ніж у другій групі – на 12,1% та 9,6%, відповідно до термінів лікування ($\chi^2=3,18$; $p=0,075$).

При оцінці ефективності додаткового призначення емпагліфлозину чи його поєднання з триметазидином до терапії відповідної до настанов застосовували порівняння з категорією «не маю жодних проблем» (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Динаміка показників ЯЖ за опитувальником EQ-5D-5L

Ознака	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93	
	Емпа	Емпа+ТМЗ
Хода	OR=0,71 [95% CI; 0,51-1,47]	OR=0,81 [95% CI; 0,53-2,01]
Самообслуговування	OR=0,79 [95% CI; 0,58-1,49]	OR=0,81 [95% CI; 0,53-2,10]
Побутова активність	OR=0,65 [95% CI; 0,38-1,37]	OR=0,70 [95% CI; 0,42-1,73]
Біль/дискофморт	OR=0,51 [95% CI; 0,27-1,29]	OR=0,72 [95% CI; 0,41-0,90]*
Тривога/Депресія	OR=0,47 [95% CI; 0,32-3,41]	OR=0,43 [95% CI; 0,13-2,12]

Примітки: емпа – емпагліфлозин; ТМЗ – триметазидин; * вірогідність відмінностей між показниками $p<0,05$ (проти ТВН)

Як видно з табл. 4.15, триметазидин показав вірогідно кращу ефективність щодо зменшення проявів болю або дискомфорту: (OR=0,72 [95% CI; 0,41-0,90]; p=0,041).

Тож, вірогідний вплив на ЯЖ, порівняно з терапією, відповідною настановам, чинив триметазидин. Не відмітили впливу емпагліфлозину на динаміку показників ЯЖ за опитувальником EQ-5D-5L у хворих на ГКС та ЦД 2 типу, відмінну від ТВН.

Наприкінці 3-го міс спостереження не відмітили різниці в частоті розвитку побічних явищ в групах додаткового призначення емпагліфлозину чи його поєднання з триметазидином, порівняно з групою ТВН (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Побічні реакції в процесі лікування

Побічна реакція	Хворі на ГКС та ЦД типу, n=93		
	1 група, n=29	2 група, n=30	3 група, n=34
Гіпотензія	3 (10,3%)	4 (13,3%)	4 (11,8%)
Кетоацидоз	1 (3,4%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Пошкодження печінки	1 (3,4%)	1 (3,3%)	1 (2,9%)
Перелом	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,9%)
Інфекція сечостатевого тракту	2 (6,9%)	3 (10,0%)	3 (8,8%)

Примітки: D 0 – візит включення, D 28 – візит 28 дня, M3 – візит 3 міс; Δ різниця показників, порівняно з D0 (%); - вірогідність різниці, порівняно з ТВН p>0,05

Клінічний випадок. Пацієнт Ц., 63 років, поступив у відділення малоінвазивної кардіології КНП «Івано-Франківська центральна міська клінічна лікарня» зі скаргами на біль давлячого характеру, із локалізацією за грудиною, із

ірадіацією в ліву руку та плече, який виник раптово після стресу, тривав 40-45 хв та не вщухав після прийому сублінгвально 2-х таблеток нітрогліцерину.

При поступленні пульс та ЧСС – 73 уд./хв., АТ – 135/75 мм. рт. ст.

На ЕКГ при поступленні (рис. 4.3): елевація сегменту ST у відведеннях II, III та aVF; дискордантна депресія сегменту ST у відведенні I.

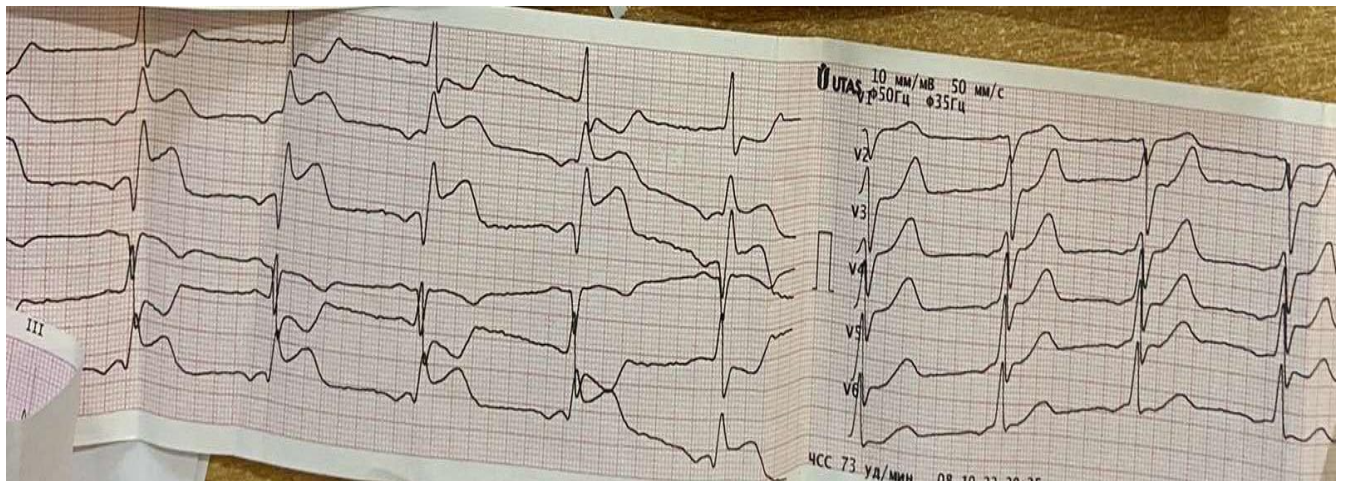


Рис. 4.3. ЕКГ хворого Ц при поступленні

Рівень у крові тропоніну I – 23 нг/мл; рівень NT-pro-BNP – 427 пкг/мл.

Діагноз: Гострий інфаркт міокарду з підйомом сегмента ST із локалізацією на нижній стінці ЛШ. Цукровий діабет, 2 тип, ст. компенсації, середнього ступеня тяжкості.

ЕхоКГ: ФВ ЛШ = 47% (базальні відділи), на верхівці – 31%; ближче до верхівки – стагнація крові в лівому шлуночку. КДО – 237 мл, КСО – 119 мл; гіпокінез нижньої стінки лівого шлуночка.

Лабораторні методи дослідження: еритроцити – 3,9 Т/л, гемоглобін – 119 г/л, лейкоцити – 9,5 Г/л, тромбоцити – 234 Г/л, холестерин – 7,5 ммоль/л, триацилгліцероли – 1,51 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької густини – 4,3 ммоль/л, глюкоза – 7,9 ммоль/л, С-реактивний протеїн – 5,9 мг/л.

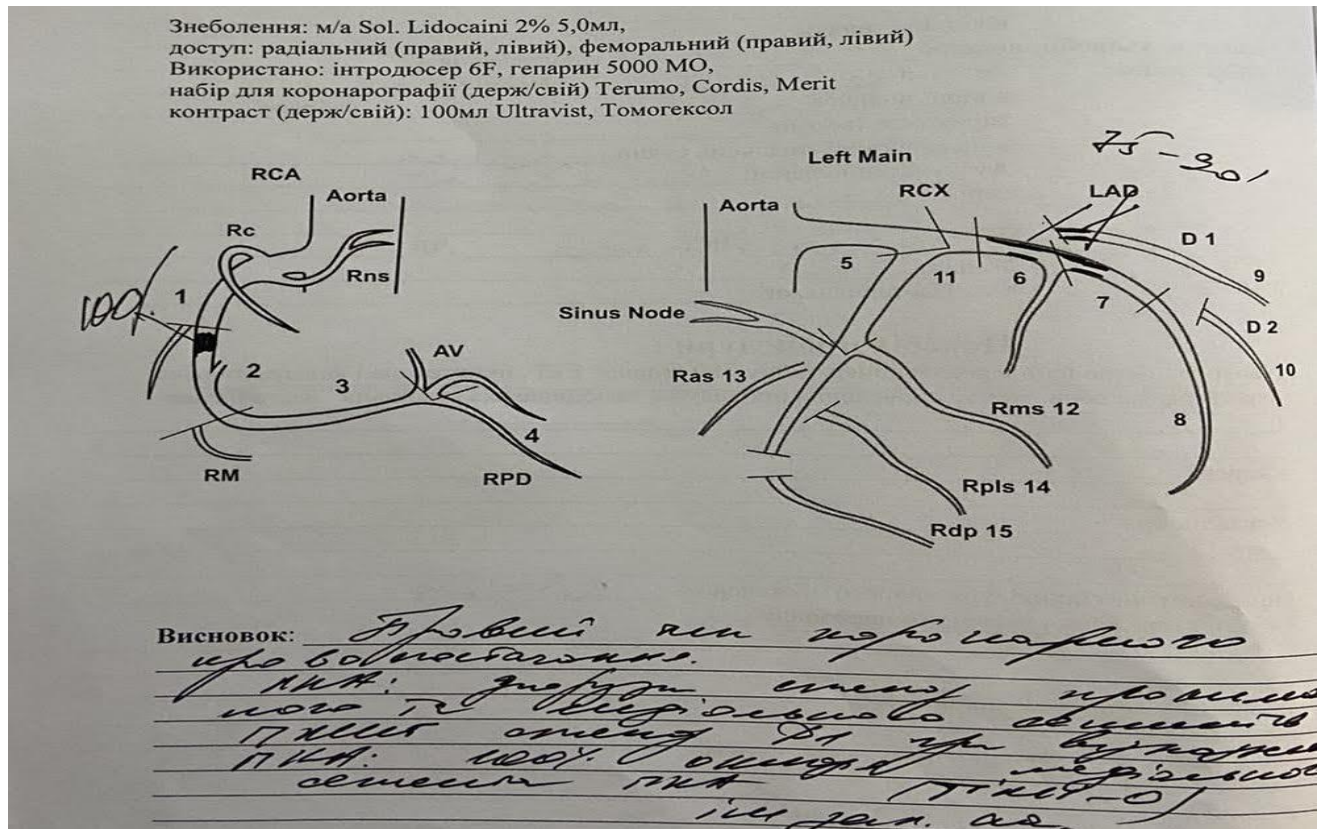


Рис. 4.4. Коронароангіограма хворого Ц

Ургентна коронароангіографія (рис. 4.4): 100% оклюзія медіального сегменту правої вінцевої артерії (інфаркт-залежна артерія), TIMI – 0; 70 – 90% стеноз проксимального та медіального сегментів передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії; 90% стеноз D1-гілки ПМШГ ЛКА.

Лікування: проведення черезшкірного коронарного втручання (DES Integrity стент 3,6-27 мм); тикагрелор у дозі по 90 мг двічі на добу (після навантажувальної дози в 180 мг), ацетилсаліцилова кислота 75 мг раз на добу (після навантажувальної дози в 300 мг), розувастатин 40 мг раз на добу, раміприл 1,25 мг раз на добу, бісопролол 1,25 мг раз на добу, спіронолактон 25 мг на добу, пантопразол 40 мг раз на добу; метформін по 1000 мг двічі на добу. Додатково призначено емпагліфлозину 10 мг на добу та триметазидин у дозі – по 35 мг двічі в день.

На рис. 4.5 – ЕКГ на 4-й день після ЧШКВ та на фоні зазначеного вище фармакологічного лікування.

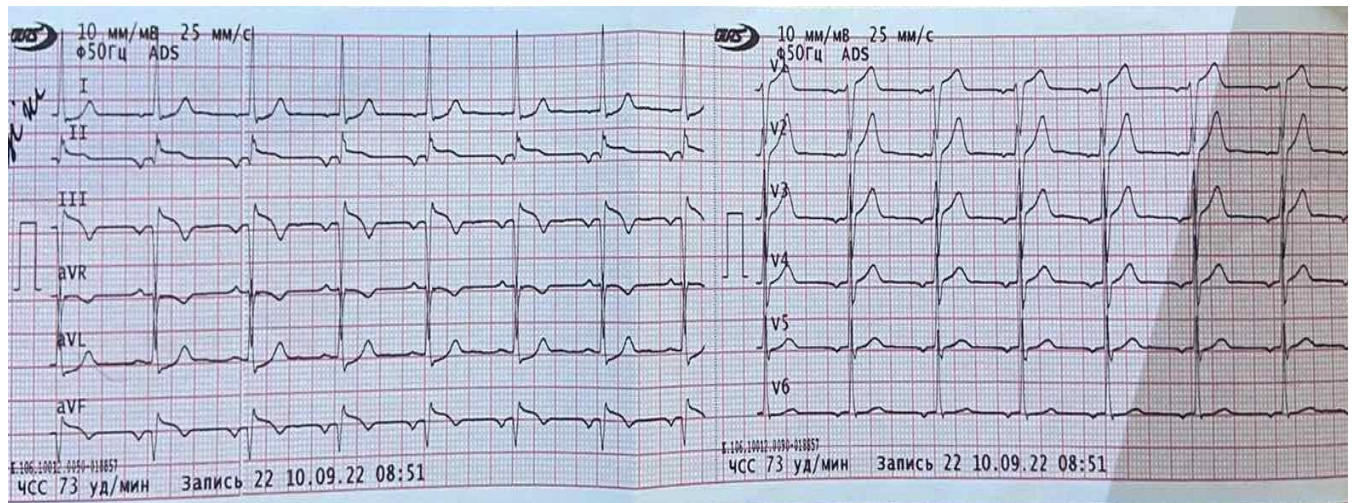


Рис. 4.5. ЕКГ пацієнта Ц: резолуція сегменту ST на 4-й день після ЧШКВ

Результати обстеження (28-й день): тропонін I – 0,5 нг/мл; рівень NT-pro-BNP – 313 пкг/мл, С-реактивний протеїн – 1,1 мг/л, холестерин ліпопротеїдів низької густини – 2,4 ммоль/л. ЕхоКГ: ФВ ЛШ – 53%.

Таким чином, можна зробити підсумок, що додаткове використання емпагліфлозину в хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу поліпшує загальний стан пацієнтів, зменшуючи прояви задишки, збільшує толерантність до фізичних навантажень, чинить позитивний метаболічний вплив, який проявляється зменшенням значень ІМТ, швидшим унормуванням вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну та значень триацилгліцерол-глюкозного індексу.

Емпагліфлозин стримує процеси запалення низької інтенсивності, свідченням чого є зменшення рівнів hs-CRP та ММП-9 у крові хворих на ГКС та ЦД; поліпшує показники структурно-функціонального ремоделювання серцевого м'язу.

Додаткове призначення триметазидину поліпшує якість життя хворих на ГКС на тлі ЦД 2 типу, виразно зменшуючи прояви ангінозного болю, потенціює дію статинів щодо унормування рівнів у плазмі кров ХС ЛПНГ, зменшує число лейкоцитів (за рахунок нейтрофілів) та вміст галектину-3.

Обидві досліджені фармакологічні стратегії виявилися безпечними: частота побічних реакцій не відрізнялася від групи плацебо.

Результати наукового дослідження, наведені в даному розділі, висвітлені в наступних працях:

1. Бондарєва ОО (2022) Динаміка рівнів галектину-3 у хворих на гострі коронарні синдроми та цукровий діабет під впливом емплагліфлозину та триметазидину. *Art of Medicine* 3(23):18-21 DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.18 [171]

2. Бондарєва ОО (2022) Ефективність емплагліфлозину в хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет. Збірник тез доповідей ХСІХ Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Чернівці, 14 жовтня 2022 [172]

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються головною причиною смерті в усьому світі. За даними GBD (Global Burden of Diseases) study, летальність унаслідок ССЗ у минулому році склала понад 17,8 млн випадків [4]. У країнах Європи внаслідок кардіоваскулярної патології щорічно помирають 4 млн осіб; понад 44% у цій структурі належить смерті від ІХС [173].

Гострий коронарний синдром (ГКС), як варіант перебігу ІХС, виявляється в понад 850 тис. мешканців США щорічно, причому близько шостої частини таких пацієнтів помирає ще на догоспітальному етапі [174].

ГКС глобально обумовлює 40%–50% структури смертності внаслідок ССЗ. За даними Family Heart Study (FHS), проведеного під егідою Національного інституту серця, легень та крові США, 25% осіб чоловічої статі та 38% осіб жіночої статі помирають упродовж року після першого діагнозу згаданої хвороби [175]. Поряд із цим, у віддалений період пацієнти з анамнезом ГКС перебувають у високому ризику розвитку великих несприятливих кардіоваскулярних подій (MACE): смерті, повторного ІМ, інсульту, СН тощо [175].

Відмічено, що перебіг ГКС на тлі недуг серцево-судинної чи інших систем пов'язаний із гіршим прогнозом. Систематизований огляд та мета-аналіз 11 досліджень показав, що зростання показників індексу коморбідностей Charlson підвищує ризик небажаних подій у 1,33 раза (RR=1,33 [95% СІ 1,15-1,54]) [176]. Важливу роль у несприятливому прогнозі при ГКС відіграє ЦД.

За даними дослідження CAPTURE trial, кожний третій хворий на ЦД має супутні ССЗ (і зокрема – ІХС) [177]. Відомо, з одного боку, ССЗ обумовлюють найбільшу кількість випадків смерті в хворих на ЦД, а з іншого – гіперглікемія призводить до зростання, щонайменше, удвічі ризику розвитку кардіоваскулярної патології, незалежно від інших чинників [178, 179].

Близько 25-30% пацієнтів, госпіталізованих з приводу ГКС, хворіють на супутній ЦД 2 типу; таке поєднання призводить до вищої летальності [180]. Окремі елементи системного та локального запалення залучені в процеси патологічного ремоделювання міокарда при згаданій поєднаній патології, що обумовлює потребу їхнього детального вивчення.

Висока частота розвитку ускладнень у віддаленому періоді після ГКС у хворих на ЦД 2 типу, незважаючи на наявні інвазивні стратегії менеджменту згаданої нозології, обумовлюють пошук препаратів для оптимізації фармакологічної терапії з вірогідним впливом на прогноз.

Інгібітори натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2 типу, поряд із агоністами рецепторів глюкагонподібного пептиду, - основна терапії хворих на ЦД 2 типу з супутніми ССЗ. Враховуючи численні позитивні впливи ІНЗКТГ 2 на попередження та лікування СН, незалежно від наявності/відсутності супутнього діабету, окремі молекули (емпагліфлозин та дапагліфлозин) є невід'ємною компонентою лікування різних фенотипів СН [181]. Раннє використання емпагліфлозину в хворих на ГКС – предмет сучасних рандомізованих досліджень, які тривають.

Триметазидин – це ухвалений численними національними та міжнародними настановами препарат для лікування стабільної ІХС (як антиангінальний засіб другої лінії). Результати клінічних досліджень показали ефективність триметазидину також у хворих на ГКС, у тому числі – після реваскуляризації, однак існують суперечливі дані по застосуванню його за умови супутнього ЦД 2 типу.

Викладені вище проблеми обумовили визначення мети даного дослідження – оптимізувати фармакологічну терапію з використанням інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу та триметазидину з урахуванням клініко-патогенетичних особливостей формування гострого коронарного синдрому у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Відповідно до поставленої мети, нами окреслені наступні завдання наукового дослідження:

1. Дослідити клінічні особливості перебігу гострого коронарного синдрому в хворих на цукровий діабет 2 типу.
2. Вивчити роль окремих чинників запалення низької інтенсивності в формуванні структурно-функціональних змін міокарда хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу.
3. Оцінити ступінь активації моноцитів/макрофагів у хворих на гострий коронарний синдром залежно від порушення вуглеводного обміну.
4. Вивчити характер структурно-функціональних змін міокарда в хворих на гострий коронарний синдром із супутнім цукровим діабетом 2 типу.
5. Оцінити ефективність та безпеку емпагліфлозину та триметазидину в лікуванні пацієнтів із гострим коронарним синдромом та цукровим діабетом 2 типу.

Для виконання поставлених завдань було проведено комплексне обстеження пацієнтів, яке включало загальне клінічне обстеження; гемограму з обчисленням лейкоцитарних індексів; біохімічне дослідження крові (прандіальна глюкоза, глікозильований гемоглобін, креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ, натрій, калій); проведення ліпідограми; ІФА (визначення рівнів NT-proBNP, високочутливого СРП, тропоніну I, галектину-3, ММП-9); дослідження продукції моноцитами/макрофагами ряду цитокінів в умовах *in vitro*; оцінку показників ЕКГ та трансторакальної ЕхоКГ із визначенням характеру ремоделювання міокарда ЛШ; оцінка показників ЯЖ.

Виконання зазначених завдань досягнуто шляхом обстеження 124 хворих на ГКС, які були розподілені на наступні групи: перша група – 31 хворі на ГКС без ЦД 2 типу ; друга група – 93 пацієнти з ГКС та супутнім ЦД 2 типу. Не було вірогідної відмінності у вікових, гендерних, нозологічних аспектах тощо, між хворими всіх груп. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю.

Середній вік обстежених пацієнтів із ГКС склав ($67,3 \pm 10,4$) років; 63 (50,8%) хворих були чоловічої статі. Чоловіки з даною недугою у віковому аспекті були молодшими від жінок: ($59,5 \pm 10,8$) років, проти ($69,9 \pm 10,5$) років ($p < 0,05$). Водночас, розвиток ГКС у ранньому віці (до 50 років) невірогідно частіше траплявся серед чоловічої популяції: у 38,9% випадків, проти 20,8%, відповідно ($\chi^2 = 1,827$; $p = 0,17$).

Статеві відмінності в часі виникнення ГКС добре вивчені як серед західної популяції, так і мешканців Азії в численних обсерваційних дослідженнях. Встановлено, що ранній розвиток даної недуги в більш молодшому віці частіше трапляється серед чоловіків [182]. Дані бази даних США Centers for Disease Control and Prevention показують, що впродовж останніх десятиріч років поширення гострого ІМ вище серед чоловічої популяції віком до 50 років [183]. Більше того, одне з останніх обсерваційних досліджень, проведене в Канаді (38 тис. хворих на ІМ), показало вищий рівень частоти повторних госпіталізацій та смерті серед жінок упродовж року після первинного ІМ (10% vs 7,9%; aHR 1,11; $P = 0,02$); менший відсоток проведення реваскуляризацій у жінок, порівняно з чоловіками, при гострому ІМ: ЧШКВ 61,9% проти 78,8% у чоловіків ($P < 0,001$); АКШ 4,1% проти 6% у чоловіків ($P < 0,001$) [184].

Серед когорти хворих на ГКС його варіант без стійкої елевації сегменту ST був верифікованим у 19,4% випадків, у той час, як ГКС із стійким підйомом сегменту ST – у 80,6% випадків. Супутній ЦД 2 типу обумовлював вищу частоту розвитку гострого ІМ зі стійкою елевацією сегменту ST (STEMI): 84,9% випадків, проти 67,7% випадків ($\chi^2 = 20,881$; $p < 0,01$).

У когорті обстежених пацієнтів із гострим ІМ із стійкою елевацією сегменту ST частіше відмічали залучення до патологічного процесу передньо-бокової ділянок лівого шлуночка – у 61,0% випадку. Нижня стінка лівого шлуночка була пошкоджена в 25,0% випадків, у 10,0% випадків – передня стінка лівого шлуночка, а в 4,0% випадків мала місце локалізація патологічного процесу на боковій стінці лівого шлуночка.

Відомо, що захоплення в патологічний процес передньої стінки ЛШ при гострому ІМ має гірше прогностичне значення, ніж його локалізація на нижній чи задній стінках. При цьому відмічається вища частота внутрішньошпитальних ускладнень, смертності, фібриляції шлуночків, гострої СН, ФП тощо [185].

Домінуючим виявленням інфаркт-залежної артерії була передня міжшлуночкова гілка лівої коронарної артерії: у 47,6% пацієнтів із STEMI та в 50,9% пацієнтів із STEMI та діабетом ($p > 0,05$). Відмічено, що супутній ЦД 2 типу призводив до зростання виявлення багатосудинного пошкодження вінцевих артерій, щонайменше, учетверо: у 36,7% випадків, проти 9,5% випадків ($\chi^2 = 4,358$; $p < 0,001$).

Дані двох реєстрів Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry та Registry of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions із залученням 29 832 попередньо кардіологічно здорових осіб, яким згодом проводили ЧШКВ, показали, що в випадку верифікації інфаркт-залежною ПМШГ ЛКА має місце вищий ризик віддаленої смерті, СН та інсульту, порівняно з тромбозом правої вінцевої артерії [186].

Поширений атеросклеротичний процес кількох гілок вінцевих артерій частіше розвивається в хворих на ЦД 2 типу, порівняно з пацієнтами без порушення вуглеводного обміну. Результати проспективного обсерваційного дослідження 2083 пацієнтів із п'яти лікарень Австралії свідчать, що частота виявлення мультисудинного пошкодження при STEMI та ЦД, щонайменше, на 12% вища, ніж у пацієнтів без діабету. Більше того, і ЦД 2 типу, і мультисудинне пошкодження незалежно асоційовані зі збільшеним ризиком смерті як в гострому, так і віддаленому періодах (aHR 1,94; 95% CI 1,17–3,23) [187].

Нетиповий больовий синдром при ГКС був більш характерним для хворих із супутнім ЦД: у 43,0% пацієнтів, проти та 22,6% пацієнтів ($\chi^2 = 4,123$; $p = 0,042$). Ймовірність нетипового початку ГКС при умові наявності супутнього ЦД 2 типу була середньої сили ($\phi = +0,25$; $p < 0,05$).

Загальна слабкість та запаморочення (синкопальні стани) зустрічалися однаково часто в обох групах обстежених пацієнтів: 93,5%, проти 90,3% випадків ($p>0,05$) та 9,7%, проти 7,5% випадків ($p>0,05$), відповідно.

Характерною ознакою розвитку ГКС за умови наявного ЦД було виявлення більшої частоти задишки: у 80,6% випадках, проти 48,4% випадків ($\chi^2=12,127$; $p<0,001$). Ймовірність розвитку задишки/задухи за умови супутнього ЦД 2 типу була середньої сили ($\phi=+0,37$; $p<0,05$).

Результати численних обсерваційних свідчать, що дебют ГКС у хворих на ЦД 2 типу відбувається без типового ангінозного болю, що, ймовірно, пов'язане з автономною нейропатією [188]. Натомість, головними клінічними проявами STEMI в пацієнтів із діабетом є задишка, слабкість та безбольові форми ІМ [189, 190].

Головними провокуючими чинниками виникнення ГКС в усіх групах були психоемоційне перенапруження та фізичний стрес. Зокрема, на зв'язок фізичної роботи з розвитком ГКС вказували 51,6% хворих першої групи та 49,5% хворих другої групи ($p>0,05$). Відповідно, розвиток дестабілізації вінцевого атеросклерозу внаслідок психоемоційного стресу відмічали в 35,5% пацієнтів першої групи та в 31,2% пацієнтів другої групи ($p>0,05$).

Відмітили тенденцію до більшої частоти розвитку ГКС у спокої за умови наявного ЦД типу: на відсутність чіткого зв'язку з емоційним чи фізичним стресом та виникнення ГКС у спокої вказували 12,9% обстежених хворих на ГКС без супутнього ЦД, а також 19,3% хворих на ГКС, який виник на тлі супутнього ЦД 2 типу ($p>0,05$).

Наявний ЦД 2 типу погіршував прогноз у хворих на ГКС, що проявлялося більшою часткою пацієнтів із вищим класом гострої СН серед другої групи обстежених осіб. Так, доля хворих із ознаками гострої СН Killip I серед пацієнтів першої групи була 61,3% осіб, а серед пацієнтів із супутнім ЦД – 31,2% осіб ($\chi^2=8,883$; $p=0,003$). ГСН Killip II в обстежених хворих верифікували в 22,6% та

33,3% випадків, відповідно ($\chi^2=1,268$; $p=0,26$). Натомість, III клас ГСН відмічали в 16,1% пацієнтів першої групи та в 35,5% пацієнтів другої групи ($\chi^2=4,098$; $p=0,042$).

Встановлений середньої сили зв'язок між супутнім ЦД 2 типу в пацієнтів із ГКС та розвитком важчого класу гострої СН за Killip ($\phi=+0,27$; $p<0,05$).

Подібні результати отримані в двох великих французьких реєстрових дослідженнях FAST-MI-2005 та FAST-MI-2010, де відмічено, що серед пацієнтів, госпіталізованих з приводу ІМ, найчастішим ускладненням була гостра СН, причому удвічі частіше за умови наявності супутнього ЦД. Відмічено також, що гостра СН згодом на 50% підвищувала ризик 5-річної смерті [191]. Реєстрове дослідження CORONOR показало, що гостра СН Killip-Kimball класу \geq II при ІМ була частішою при супутньому ЦД 2 типу (29% vs. 15.3%, adjusted OR = 1.60). Більше того, саме серед цієї когорти пацієнтів згодом спотерігалася вища частота повторних госпіталізацій з приводу СН (3.3% vs. 1.2%, adjusted HR = 1.73) [192].

Ризик небажаних серцево-судинних подій за шкалою GRACE у пацієнтів із ГКС та супутнім ЦД 2 типу на 18,8% перевищував зазначений показник когорти пацієнтів без діабету ($p<0,05$).

Відомо, що шкала GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) є однією з шкал, яка ідентифікує пацієнтів із високим ризиком небажаних подій після ГКС. Її параметрами (діапазон від 2 до 372) є: ЧСС, вік, САТ, зупинка серця, гостра СН за Killip, зміщення сегменту ST, сироватковий креатинін, статус серцевих біомаркерів [193]. В одному з останніх досліджень серед пацієнтів із ГКС методом уніваріантного аналізу показано, що стать, ЦД, родинний анамнез, куріння та сума балів за шкалою GRACE вірогідно асоційовані з внутрішньохпітальною смертністю, а вік, ожиріння, дисліпідемія та шкала GRACE – із 6-місячною смертністю [194].

Серед обох обстежених груп хворих на ГКС не відмітили вірогідних відмінностей стосовно наступних чинників серцево-судинного ризику: куріння (наявне чи анамнез), історія попереднього ІМ чи обтяжений серцево-судинний

анамнез (історія ранньої ІХС чи історія раптової серцевої смерті в родичів тощо). Значна частка обстежених пацієнтів із ГКС – 53,2%, курить або курили. Історія перенесених ІМ відмічена в 19,4% обстежених осіб; обтяжений серцево-судинний анамнез був у 23,4% обстежених пацієнтів.

Серед найбільш частих супутніх захворювань у пацієнтів із ГКС відмічали: ФП – у 9,7% випадків; анамнез виразкової хвороби – 6,5% випадків; ХОЗЛ – у 4,0% випадків; ХХН – у 18,5% випадків. Більше половини хворих мали супутню АГ – 53,2% осіб.

Відмічено, що частка пацієнтів із супутньою ХХН вірогідно була вищою за умови наявності супутнього ЦД 2 типу – у 3,47 раза ($\chi^2=8,886$; $p=0,037$). Виявлено зв'язок між наявністю супутньої ХХН та вищим ризиком за шкалою GRACE у хворих на ГКС у поєднанні з ЦД 2 типу ($\phi=+0,32$; $p<0,05$).

Систематизований огляд та мета-аналіз баз даних PubMed, Embase, Cochrane databases, проведений до жовтня 2020 року, показав, що поширення ХХН серед хворих на ЦД 2 типу складає 28,96% (95% СІ: 19,80–38,11) [195]. Суб-аналіз реєстрових досліджень програми FAST-MI відмітив зростання смертності, як в гострому періоді ІМ, так і віддаленому (при супутніх ЦД та ХХН), залежно від розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ): HR 1.45 (95% СІ 1.01–2.09) для рШКФ >90, HR 1.54 (1.28–1.84, $P < 0.001$) для рШКФ 60–90, HR 1.64 (1.33–2.02, $P < 0.001$) для рШКФ 45–60, HR 1.28 (1.04–1.59, $P = 0.02$) для рШКФ 30–45, та HR 1.19 (0.92–1.55, $P = 0.19$) для рШКФ <30 [196].

Середні значення показника ІМТ серед обстежених пацієнтів із ГКС та супутнім ЦД 2 типу були вищими на 19,0%, порівняно з аналогічним показником у хворих першої групи ($p<0,05$). Натомість, вірогідно не відрізнялися між собою показники ОТ ($p>0,05$). Відмітили тенденцію до зростання частки осіб із надмірною масою тіла серед когорти пацієнтів із ГКС та супутнім ЦД 2 типу: 52,7% хворих, проти 41,9% хворих ($\chi^2=1,076$; $p=0,29$). Не було різниці частоти випадків ожиріння

I ступеня та ожиріння II ступеня в обох групах обстеження ($p > 0,05$). Троє пацієнтів другої групи страждали на ожиріння III ступеня.

Незважаючи на те, що ожиріння є важливим модифікованим чинником ризику розвитку ССЗ, ряд ранніх досліджень показали кращі наслідки в хворих на ГКС та менший розмір інфаркту за умови надмірної ваги чи ожиріння I- II ст., що отримало назву “парадоксу ожиріння”, механізм якого залишається незрозумілим [197, 198]. Одноцентрове ретроспективне дослідження (6496 хворих на ІМ, яким проводили ЧШКВ) відмітило J-подібну залежність між смертністю та вагою пацієнтів: вищий ризик у осіб із нормальною чи зниженою вагою, порівняно з особами з надмірною вагою чи ожирінням I- II ст. Більше того, низьке відживлення призводило до 2-кратного зростання ризику смерті, а ожиріння III ст. – збільшувало ризик на 70% [199]. Натомість, інше обсерваційне дослідження, проведене на азійській популяції, (1634 хворих на гострий ІМ) показало подібну залежність виключно в старших вікових групах [200].

Проте, доцільність існування феномену “парадоксу ожиріння” при гострому ІМ нині піддається критиці. Так, мета-аналіз 6 досліджень відмітив, що в хворих на ГКС, яким проводили ЧШКВ, не було жодних протекторних ефектів надмірної ваги на розмір інфаркту, ступінь мікроваскулярної обструкції, ФВ, 1-річну смертність чи госпіталізацію з приводу СН [201].

Середні показники вмісту глюкози в сироватці крові хворих на ГКС були вищими на 14,3% за референтні значення за умови наявності супутнього ЦД ($p < 0,05$). Подібним чином, середні значення рівня в крові HbA1c у хворих на ГКС та його поєднання з ЦД на 21,2% перевищували аналогічні значення хворих першої групи ($p < 0,05$). Виявлено зв'язок між значенням HbA1c та вищим ризиком за шкалою GRACE у хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу ($\phi = +0,39$; $p < 0,05$).

Результати досліджень свідчать, що гіперглікемія трапляється в 25-50% пацієнтів із ГКС, а її прогностичне значення гірше серед когорти хворих на ІМ без попереднього ЦД [202, 203]. Зокрема, ретроспективне обсерваційне дослідження

пацієнтів із бази даних Cardiovascular Center of Beijing Friendship Hospital Data Bank (CBD BANK) показало, високий ризик смерті серед осіб із помірною гіперглікемією (OR = 1.186, 95% CI 0.585–2.408, P = .636) та тяжкою гіперглікемією (OR = 4.595, 95% CI 1.942–10.873, P = 0.001) [204].

Нещодавно проведене обсерваційне дослідження щодо вивчення впливу гіперглікемії в хворих на ГІМ залежно від наявності чи відсутності ЦД відмітило краще виживання в нормоглікемічних пацієнтів, порівняно з рівнями глюкози понад 5,60 ммоль/л для осіб без діабету 10,60 ммоль/л для осіб із діабетом [205].

Не було вірогідної різниці середніх значень рівнів сечовини в крові обстежених хворих ($p > 0,05$). Однак, середні показники вмісту креатиніну в сироватці крові обстежених пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу були вищими на 19,6% від подібного показника пацієнтів першої групи ($p < 0,05$).

Підвищений вміст сироваткового креатиніну асоційований із несприятливим коротко- та довготерміновим прогнозом при ІМ. За даними проспективного когортного дослідження, проведеного в Індії, поширення високих рівнів креатиніну в такій когорті пацієнтів склав 29,5%; автор відмітили вищу частоту виникнення MACE (28,8 vs. 9,2%, $P \leq 0.0001$), внутрішньошпитальної смерті (13,6 vs. 3,5%, $P = 0.009$), загальної смерті (15,3 vs. 5,1%, $P = 0,014$) [206].

Не виявили вірогідної різниці середніх значень вмісту в крові натрію серед обстежених хворих на ГКС ($p > 0,05$). Проте, середні значення рівнів калію в крові мали тенденцію до зростання серед когорти обстежених пацієнтів із ГКС та ЦД ($p > 0,05$).

Порушення балансу калію при ГКС може призводити до внутрішньошпитальних аритмій, зупинки серця та смертності. Аналіз 32995 пацієнтів із баз даних Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) та Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) відмітив зв'язок гіперкаліємії (5.0- < 5.5 [OR 1.83; 95% CI, 1.34-2.49] та ≥ 5.5 mmol/L [OR 2.27;

95% CI, 1.57-3.27]) із смертністю, а гіпокаліємії (3.0-<3.5 [OR 1.63; 95% CI, 1.21-2.19] та <3.0 mmol/L [OR 2.72; 95% CI, 1.56-4.74]) із зупинкою серця чи ФП [207].

Серед обстежених хворих на ГКС відмічали порушення показників ліпідного обміну, що проявлялося вищими за референтні значеннями рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ). Проте не відмітили вірогідної різниці між групами порівняння. Натомість, середні значення рівнів ТГ у плазмі крові були на 37,4% вищими за умови наявності супутнього ЦД 2 типу ($p<0,05$). Відмічений середньої сили зв'язок між вмістом ХС ЛПНГ у плазмі крові хворих на ГКС із ЦД 2 типу та ймовірністю мультисудинного пошкодження вінцевих артерій ($\phi=+0,35$; $p<0,05$).

ХС ЛПНГ нині відомий як один із головних чинників ризику атеросклеротичних ССЗ. Постійне зростання їхніх рівнів у плазмі крові призводить до прогресування атеросклерозу. За даними Cooper Center Longitudinal Study, рівні ХС ЛПНГ 160–189 мг/дл асоціювалися з 2,2-кратним зростанням смертності в пацієнтів низького кардіоваскулярного ризику, порівняно з рівнями <100 мг/дл [208]. Дослідженням Atherosclerosis Risk in Communities study встановлено зростання ризику небажаних серцево-судинних подій на 40% на кожний 1 ммоль/л збільшення рівнів ХС ЛПНГ [209].

Рівень у плазмі крові ТГ має додатковий вплив на кардіоваскулярний ризик. Восьмирічне когортне дослідження China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) показало, що підвищений вміст ТГ є вагомим предиктором несприятливого прогнозу при ЦД (HR= 3.94 (2.64–5.87)) [210].

Виявлено, що за умови наявності ЦД 2 типу показник триацилгліцерол-глюкозного індексу (ТГІ) в хворих на ГКС вищий у 1,86 раза ($p<0,01$). Встановлений середньої сили зв'язок між показником ТГІ в хворих на ГКС із супутнім ЦД 2 типу та ризиком мультисудинного пошкодження ($\phi=+0,39$; $p<0,05$).

Нині відомо, що ТГІ є сурогатним маркером інсулінорезистентності та несприятливого кардіоваскулярного прогнозу. Пацієнти з високом значенням

даного показника мають збільшений ризик розвитку ЦД 2 типу (aHR 1.52 [1.46, 1.59], $p < 0.0001$), СН (aHR 1.19 [1.09, 1.29], $p < 0.0001$), ФП (aHR 3.61 [3.34, 3.89], $p < 0.0001$), ІМ (aHR 1.59 [1.45, 1.74], $p < 0.0001$), шлуночкової тахікардії/фібриляції (aHR 1.18 [1.06, 1.33], $p < 0.001$), серцево-судинної (aHR 1.59 [1.41, 1.79], $p < 0.0001$) та загальної смерті (aHR 1.17 [1.12, 1.22], $p < 0.0001$) [211].

При оцінці показників лейкограми відмічено, що розвиток ГКС супроводжується зростанням як загальної кількості лейкоцитів, так і їхніх окремих субпопуляцій. Зокрема, на момент поступлення середнє значення кількості лейкоцитів у крові хворих на ГКС в 1,72 раза перевищувало показник контрольної групи ($p < 0,01$), а за умови наявності супутнього ЦД 2 типу – у 2,02 раза ($p < 0,001$). Більше того, при порівнянні зазначеного показника серед обох груп пацієнтів із ГКС, у другій групі він був вищим у 1,25 раза ($p < 0,05$). Встановлений середньої сили зв'язок між загальною кількістю лейкоцитів крові в хворих на ГКС на тлі ЦД та мультисудинним пошкодженням ($\phi = +0,34$; $p < 0,05$).

Середнє значення кількості нейтрофілів у крові хворих на ГКС у 1,98 раза було вищим від контролю ($p < 0,001$), а за умови супутнього ЦД – у 2,61 раза ($p < 0,001$). Серед когорти хворих на ГКС у випадку діабету середні значення числа нейтрофілів були вищими в 1,32 раза ($p < 0,05$).

Відомо, що запалення відіграє ключову роль у розвитку головних небажаних серцево-судинних подій. Значне збільшення кількості лейкоцитів при ГКС є маркером несприятливого прогнозу. Так, результати багатоцентрового проспективного обсерваційного дослідження PARIS study (Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients Registry) свідчать, що в хворих на ІМ після проведеного ЧКВ лейкоцитоз асоційований із MACE (HR на кожні 10^3 клітин/ μL , 1.05 [95% CI, 1.02–1.09]; $P = 0.001$), серцевої смерті (HR, 1.10 [95% CI, 1.05–1.17]; $P < 0.001$), ризику реваскуляризації (HR, 1.04 [95% CI, 1.00–1.09]; $P = 0.03$) чи спонтанного ІМ (HR, 1.03 [95% CI, 0.97–1.09]; $P = 0.29$) [212].

Підвищений вміст у крові нейтрофілів у пацієнтів із ЦД 2 типу тісно пов'язаний із ризиком пошкодження органів-мішеней: ретинопатії та макроальбумінурії, а також – ризиком кетоацидозу [213].

Відмічали зменшення абсолютного числа лімфоцитів у крові як при відсутності, так і за наявності ЦД 2 типу: у 1,21 раза, проти групи контролю ($p < 0,05$) та в 1,26 раза ($p < 0,01$), відповідно. Не відмітили вірогідної різниці між середніми значеннями числа моноцитів у крові практично здорових осіб та хворих на ГКС першої та другої груп ($p > 0,05$).

Кросс-секційний аналіз когортного дослідження 15179 пацієнтів із ГКС, яким проводили ЧКВ, показав, що лімфопенія асоційована з високим ризиком смертності в віддаленому періоді, незалежно від виду ГКС [214]. Більше того, *post hoc* аналіз дослідження Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial серед когорти госпіталізованих з приводу СН пацієнтів, після врахування 22 відомих клінічних ФР, виявив, що 10% зниження кількості лімфоцитів у крові підвищує ризик загальної смертності (aHR 1.31 [95% CI: 1.14–1.150], $P < 0.001$) та кардіоваскулярної смертності чи госпіталізації з приводу СН (aHR 1.14 [95% CI: 1.04–1.25], $P = 0.007$) у перші 100 днів після виписки [215].

Для додаткового аналізу показників лейкограми проводили обчислення окремих лейкоцитарних індексів: індексу співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ), індексу співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) та індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів та лімфоцитів (ІСН/ЛМ).

Наявний ГКС призводив до зростання середніх значень показника ІСНМ, незалежно від наявності ЦД. Так, у хворих першої групи даний показник перевищував значення контрольної групи в 1,79 раза ($p < 0,001$), а в пацієнтів другої групи – в 2,22 раза ($p < 0,001$). Мала місце тенденція до зростання даного показника за умови наявності ЦД 2 типу – на 19,1% ($p > 0,05$).

На противагу, ІСЛМ зменшувався – у 1,36 раза за умови наявного ГКС, а також у 1,4 раза за умови ГКС та ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Серед когорти хворих на ГКС даний показник вірогідно не відрізнявся.

Систематизований огляд та мета-аналіз досліджень наявних у базах PubMed, MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Scopus та Web of science показав, що низькі значення ІСЛМ у хворих на ГКС є предикторами ранньої смерті чи МАСЕ ($HR = 3.44$, 95% CI: 1.46–8.14, $P < 0.05$) а також віддаленої смерті та МАСЕ ($HR = 1.70$, 95% CI: 1.36–2.13, $P < 0.05$) [216].

Найвищі середні значення показника ІСНЛ були в пацієнтів із ГКС та ЦД, що в 3,32 раза ($p < 0,001$) перевищувало значення в практично здорових осіб, а також – у 1,37 раза ($p < 0,05$) аналогічний показник у хворих на ГКС без діабету. Подібним чином різнилися середні значення ІСН/ЛМ, які в когорті пацієнтів із ГКС та ЦД 2 типу перевищували подібний показник групи контролю в 2,98 раза ($p < 0,001$) та в 1,39 раза – пацієнтів із ГКС без діабету ($p < 0,05$).

Слід зауважити, що ІСНЛ та ІСН/ЛМ у пацієнтів першої групи вірогідно перевищували контрольні значення: у 2,43 раза та в 2,14 раза, відповідно ($p < 0,001$).

Наявна доказова база свідчить, що високі значення ІСНЛ та ІСН/ЛМ є важливими предикторами ризику розвитку ГКС, а в хворих на ІМ – смертності, розвитку СН чи повторних реваскуляризацій у майбутньому [217, 218, 219].

Розвиток ГКС на тлі ЦД 2 типу призвів до виразного зростання рівнів високочутливого СРП у крові пацієнтів: у 2,59 раза вище від показників контрольної групи ($p < 0,01$), а також – у 1,23 раза вище, ніж в когорті хворих на ГКС без діабету ($p < 0,05$). Середні значення hs-СРП у хворих першої групи перевищували показник практично здорових осіб у 2,1 раза ($p < 0,01$).

Експериментальними та клінічними дослідженнями показано, що рівень у крові СРП у хворих на гострий ІМ може впливати на величину обструкції інфаркт-залежної артерії, розмір некрозу серцевого м'язу, визначає ризик розвитку ФП, шлуночкової тахікардії, СН, смерті [220]. Відомо, що American Heart Association та

U.S. Centers for Disease Control and Prevention за рівнем hs-СРП визначають кардіоваскулярний ризик: низький - < 1,0 мг/л; проміжний – 1,0-3,0 мг/л; високий - > 3,0 мг/л. особи з високим рівнем даного мають у 1,5 - 4 разів вищий ризик розвитку ГКС [221]. За даними дослідження Vascular Inflammation Suppression to Treat Acute Coronary Syndromes for 16 Weeks (VISTA-16), початково високий вміст СРП у крові чи його наростання в підгострому періоді ІМ асоційоване з ризиком МАСЕ (HR, 1.36 [95% CI, 1.13-1.63]; P = .001), серцево-судинною смертністю (вихідні значення: HR, 1.61 per SD [95% CI, 1.07-2.41], P = .02; значення в підгострому періоді: HR, 1.26 per SD [95% CI, 1.19-1.34], P < .001) та загальною смертністю (вихідні рівні: HR, 1.58 per SD [95% CI, 1.07-2.35], P = .02; рівні в підгострому періоді: HR, 1.25 per SD [95% CI, 1.18-1.32], P < .001) [222].

Як один із вагомих маркерів прогнозу та формування атеросклерозу досліджували вміст у плазмі крові ММП-9, середні значення якого в хворих на ГКС першої групи у 2,24 раза перевищували показник групи контролю (p<0,001). Поряд із цим, супутній ЦД 2 типу призводив до більш виразного зростання даного показника, що в 2,97 раза перевищувало рівні в групі практично здорових осіб (p<0,001) та в 1,32 раза – в пацієнтів із ГКС без діабету (p<0,05).

Результати досліджень свідчать, що високі рівні ММП-9 у плазмі крові хворих на ГКС є незалежними предикторами розвитку дисфункції міокарда лівого шлуночка, повторної реваскуляризації чи фатальних подій [223, 224], а сама ендопептидаза – прогнозуючим маркером пошкодження атеросклеротичної бляшки та ціллю терапевтичних стратегій [225].

Відмічено, що спонтанна продукція моноцитами/макрофагами в умовах *in vitro* прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ФНП- α) була найвищою в хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу. Зокрема, вміст ІЛ-1 β у культуральному середовищі був в 1,5 раза вищим показника групи хворих на ГКС без ЦД (p<0,01) та в 3,16 раза – показника контрольної групи (p<0,001).

Показник спонтанної продукції ФНП- α моноцитами, виділеними в хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу, у 2,44 раза перевищував контрольні значення ($p < 0,001$) та в 1,4 раза – подібний показник в групі хворих на ГКС без ЦД ($p < 0,001$).

Спостерігали дефіцит екскреції протизапального цитокіну ІЛ-10 у хворих на ГКС, без вірогідної різниці в обох групах. Так, даний показник у хворих на ГКС та ЦД був нижчим у 2,91 раза від показника контрольної групи ($p < 0,001$), а в хворих на ГКС без супутнього ЦД – у 2,69 раза ($p < 0,001$).

Відомо, що за умови розвитку ГКС має місце цитокіновий дисбаланс між прозапальними та протизапальними молекулами. Зростання вмісту в крові прозапальних цитокінів та їх тривале підвищення у хворих на гострий ІМ є маркером значної обструкції вінцевого русла та несприятливого прогнозу [226]. Надмірна активація моноцитів/макрофагів у хворих на коронарну хворобу має не тільки значення в дестабілізації атерому, а також може слугувати маркером формування синдрому СН [227, 228].

Супутній ЦД 2 типу в хворих на ГКС обумовлював виразні зміни показників трансторакальної ЕхоКГ. Так, середні значення КДР у хворих другої групи перевищували в 1,1 раза подібні в хворих першої групи ($p < 0,05$), а КСР – у 1,13 раза ($p < 0,05$). Пацієнти з ГКС на тлі ЦД демонстрували вірогідно нижчу ФВ ЛШ – у 1,14 раза ($p < 0,05$). Інші параметри трансторакальної ЕхоКГ вірогідно не відрізнялися між собою.

Результати ряду досліджень свідчать, що ФВ ЛШ є добре вивченим прогностичним чинником несприятливого прогнозу в хворих на ГКС. За даними 10-річного обстеження пацієнтів із бази даних Acute Coronary Syndromes-Israel Survey (ACSIS) database, низька ФВ ЛШ, а також ЕхоКГ-показники структурного ремоделювання ЛШ, впливають на смертність у віддаленому періоді, залежно від величини показника ФВ: ФВ $< 30\%$ чи ФВ $30\% - 49\%$ (HR 4.49; [95% CI 3.57–5.61 та HR 1.83; [1.49–2.24], відповідно) та незалежно від наявності ЦД 2 типу [229].

Середні показники рівнів у крові хворих на ГКС тропоніну I були вищими в когорті пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу – у 1,16 раза ($p < 0,05$). Встановлений прямий середньої сили зв'язок між вмістом тропоніну I та титрами hs-CRP у хворих на ГКС та ЦД 2 типу ($r^s = 0,46$; $p < 0,05$).

Відмічено, що значно підвищені рівні тропоніну можуть визначати прогноз хворих на ГКС. Так, за даними 270000 випадків поступлень у відділення екстреної медицини St James's Hospital (Ірландія), ризик 30-денної смертності зростає зі збільшенням рівнів згаданого маркера пошкодження міокарда: не визначено 3.6%, ≥ 25 ng/L = 5.3%, > 100 ng/L = 7.4%, > 1000 ng/L = 8.8% [230].

Уміст NT-pro-BNP у крові хворих на ГКС на тлі діабету був вищим за середні значення в першій групі в 1,14 раза ($p < 0,05$). Відмічена асоціація між рівнем NTproBNP у крові хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу із мультисудинним пошкодженням вінцевих артерій ($\phi = +0,27$; $p < 0,05$), а також класом ГСН за Т. Killip ($\phi = +0,33$; $p < 0,05$).

Численні дослідження показали, що високі рівні NT-pro-BNP у крові хворих на ГКС є незалежним предиктором розвитку ФП, СН та смерті після виписки зі стаціонару [231, 232, 233].

Як маркер формування СН, фіброзу та імунного запалення вивчали вміст у крові обстежених хворих галектину-3, середні значення рівнів у крові якого в хворих на ГКС без ЦД 2 типу в 3,18 раза, а за умови супутнього ЦД 2 типу – в 4,01 раза перевищували показники контрольної групи ($p < 0,001$). Наявний ЦД показав тенденцію до зростання середніх значень зазначеного показника в 1,26 раза ($p > 0,05$).

Методом мультиваріантного регресійного лінійного моделювання відмічена залежність між рівнями галектину-3 у хворих на ГКС із ЦД 2 типу та числом лейкоцитів, рівнями hsCRP, NT-proBNP, креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну та ступенем виразності пошкодження вінцевого русла за шкалою Gensini.

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що галектин-3 є незалежними чинником ризику загальної та кардіоваскулярної смерті, розвитку СН. У пізніх фазах ГКС даний білок призводить до переходу гострого запалення в хронічну фазу та спричиняє фіброз міокарду та його патологічне ремоделювання [234, 235].

Визначена за допомогою опитувальника EQ-5D-5L ЯЖ хворих на ГКС була низькою. При цьому, не відмічена вірогідна різниця серед досліджуваних параметрів в якості життя обох груп хворих на ГКС.

Проте, мала місце різниця між середніми значеннями ЯЖ за даними візуалізаційної шкали згаданого опитувальника: супутній ЦД 2 типу в хворих на ГКС вірогідно зменшував ЯЖ. Зокрема, даний показник в пацієнтів другої групи був у 1,34 раза нижчим, ніж у хворих першої групи ($p < 0,01$).

Для вивчення ефективності досліджуваних ліків 93 обстежені пацієнти з ГКС та ЦД 2 типу були розділені на наступні групи: перша (29 осіб) – отримували терапію відповідну настановам (ТВН); друга (30 осіб) – додатково отримували емпагліфлозин у дозі 10 мг на добу; третя (34 особи) – додатково до ТВН отримували поєднання емпагліфлозину та триметазидину (по 35 мг двічі на добу). Усі пацієнти були обстежені при поступленні перед початком курсового лікування. Повторні обстеження проводили на 28-й день та через 3 міс.

У процесі проведеного лікування відмічали поліпшення клінічної симптоматики – зменшення проявів ангінозного болю (чи його еквіваленту – задишки) та загальної слабкості в усіх групах обстеження. Поєднання емпагліфлозину та триметазидину чинило більш виразний вплив на динаміку больового синдрому, порівняно з терапією, відповідною до настанов ($\chi^2 = 3,917$; $p = 0,047$).

Обстежених пацієнтів у процесі лікування зменшувалися прояви загальної слабкості, проте, більш виразніше за умови додаткового призначення емпагліфлозину чи його поєднання з триметазидином. Додаткове призначення

емпагліфлозину пацієнтам із ГКС на тлі ЦД 2 типу зменшувало прояви загальної слабкості на 3-му міс терапії: (OR=0,20 [95CI; 0,06-0,69]; p=0,01) – в другій групі; (OR=0,22 [95CI; 0,067-0,762 p=0,013) – в третій групі.

На нашу думку, такий вплив емплагліфлозину на редукцію проявів ознак загальної слабкості пов'язаний із зменшенням об'єму циркулюючої крові, стриманням процесів фіброзу міокарда та іншими кардіометаболічними впливами, описаними для ІНЗКТГ2. Так, post-hoc аналіз дослідження EMBLEM trial показав, що дана молекула демонструє виразне зменшення рівнів об'ємний параметрів рідини, ефект якого вже виявляється на 24-й день [236]. Натомість, слід зауважити, що аналіз опитувальників Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (KCCQ-TSS) та Chronic Heart Failure Questionnaire Self-Administered Standardized format (CHQ-SAS), які використовувалися в пацієнтів із ЦД 2 типу та різними фенотипами СН у рамках досліджень EMPERIAL-Reduced та EMPERIAL-Preserved, не показав вірогідного впливу емплагліфлозину на зменшення задишки, слабкості у таких хворих [237].

Аналіз показника середньодобового вживання короткодійних нітратів показав, що найбільш виразною динаміка даного показника була в пацієнтів третьої групи (які додатково отримували емплагліфлозин та триметазидин): на 74,4% на 28-й день спостереження та на 88,2% на третій місяць спостереження, порівняно з вихідними даними (p<0,001).

Зменшення потреби в нітратах короткої дії обумовлена вживанням триметазидину, як антиангінального ліку 2 лінії. Мета-аналіз 23 клінічних досліджень із додатковим використанням згаданого препарату до антиангінальних ліків першої лінії в хворих на хронічні коронарні синдроми показав виразну редукцію вживання нітратів: [-1.47 (95% CI: -2.20 до -0.73)] та підвищення толерантності до фізичних навантажень [238].

Додаткове призначення емплагліфлозину призводило до вірогідного зменшення середніх значень показника ІМТ та ОТ обстежених пацієнтів наприкінці

лікування. Так, середні значення ІМТ у другій групі на 3 міс спостереження зменшилися на 25,1%, порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,05$); у хворих третьої групи – на 29,7%, порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,05$). Натомість, зменшення середніх значень показника ОТ у всіх обстежених групах хворих було невірогідним.

Експериментальне дослідження на лінії мишей C57BL/6J показало, що емплагліфлозин зменшує масу тіла при експериментальному ожирінні, прояви інсулінорезистентності та системного запалення в печінці й жировій тканині через модифікацію активності моноцитів/макрофагів [239]. Подібні результати отримані також і в клінічних дослідженнях, де згаданий інгібітор НЗКТГ2 зменшував показники ІМТ у хворих на ожиріння, а також в осіб із вісцеральним ожирінням [240].

Зменшення рівня глюкози в крові обстежених пацієнтів відбувалося в усіх групах. Так, у першій групі на 28-й день терапії середні значення глюкози зменшилися на 22,4%, а на 3-й міс – на 22,8%, порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,01$). Більш виразною була динаміка за умови додаткового призначення емплагліфлозину: на 23,7% – на 28-й день спостереження ($p < 0,01$) та на 35,4% – на 3-й міс спостереження ($p < 0,001$), що на 15,9% було нижче відповідних показників у першій групі ($p < 0,05$). Подібні зміни відмічали в когорті пацієнтів третьої групи, де середні значення глюкози в крові зменшувалися, відповідно, на 24,1% ($p < 0,01$) та на 35,8% ($p < 0,001$). В останньому випадку значення сироваткової глюкози на 16,3% були нижчими від подібних значень у першій групі ($p < 0,05$).

Рівні HbA1c у хворих першої групи на 28-й день зменшувалися на 2,8% ($p > 0,05$), на 3-й міс спостереження – на 9,3% ($p < 0,05$). Більш виразною була динаміка зазначеного показника в пацієнтів, які додатково отримували емплагліфлозин чи його поєднання з триметазидином. Так, у другій групі рівні HbA1c зменшувалися на 8,9% ($p < 0,05$) та на 15,4% ($p < 0,01$), відповідно. У третій групі, відповідно, на 8,9% ($p < 0,05$) та на 15,4% ($p < 0,01$).

Додаткове призначення емплагліфлозину обумовлювало кращий ефект у досягненні цільових значень показника HbA1c на 3-й міс терапії хворих на ГКС та ЦД 2 типу: (OR=0,23 [95 CI; 0,074-0,739]; p=0,013) – в другій групі; (OR=0,28 [95 CI; 0,098-0,843]; p=0,023) – в третій групі.

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME trial використання емплагліфлозину в хворих на ЦД 2 типу та супутні ССЗ зменшувало рівні та варіабельність рівнів HbA1c; відомо, що останній показник має незалежний несприятливий вплив на кардіоваскулярний прогноз [241]. Відмічений дозо-залежний ефект емплагліфлозину на рівні HbA1c [242].

Окремі дослідження також свідчать про вплив триметазидину на зниження вмісту HbA1c у крові хворих на стенокардію та ЦД 2 типу [243], проте наші результати свідчать про нейтральний ефект.

Досліджувані фармакологічні стратегії показали безпечний вплив на обмін електролітів, а також – динаміку показників сечовини та креатиніну, співставний із групою плацебо.

Об'єднані дані мета-аналізу 17 рандомізованих клінічних та 6 подовжених досліджень показали безпечний вплив обох доз емплагліфлозину (10 мг та 25 мг) на показники електролітного обміну в хворих на ЦД 2 типу [244]. Подібний нейтральний вплив на показники електролітного обміну демонструє також і триметазидин [245].

При аналізі показників ліпідограми відмічали вірогідне зменшення середніх значень ЗХС у плазмі крові всіх груп лікування вже на 28-й день терапії, що пов'язане з призначеною високоінтенсивною статинотерапією. Так, у хворих першої групи даний показник зменшувався на 16,3% (p<0,01) на 28-й день спостереження; на 20,1% (p<0,001) – на 3-й міс спостереження. У хворих другої групи даний показник зменшувався на 17,4% (p<0,01) на 28-й день спостереження; на 19,9% (p<0,001) – на 3-й міс спостереження; а в хворих третьої групи - на 17,8% (p<0,01) на 28-й день спостереження; на 20,7% (p<0,001) – на 3-й міс

спостереження. Не виявлено вірогідної різниці динаміки рівнів ЗХС між різними терапевтичними стратегіями.

Найвиразніше зміст у плазмі крові ХСЛПНГ зменшувався в третій групі на 3-й міс спостереження: на 49,2% від вихідних значень ($p < 0,001$), що на 16,6% було нижче, ніж у групі плацебо ($p < 0,05$). На 28-й день спостереження даний показник зменшився на 38,4% ($p < 0,001$).

Динаміка рівнів ХСЛПНГ у крові хворих першої групи була наступною: зменшення на 34,6% ($p < 0,001$) та на 38,6% ($p < 0,001$), відповідно. У другій групі – на 36,2% ($p < 0,001$) та на 40,7% ($p < 0,001$), відповідно.

У третій групі 21 (61,8%) пацієнтів наприкінці спостереження досягнули цільових рівнів ХСЛПНГ ($\leq 1,4$ ммоль/л), проти 10 (34,5%) у групі ТВН, а також 14 (46,7%) осіб другої групи, що свідчить про адитивний ефект додаткового використання триметазидину: (OR=0,21 [95%CI; 0,072-0,637]; $p=0,006$).

Проспективний мета-аналіз даних 90,056 осіб із 14 рандомізованих клінічних досліджень показав, що зниження рівнів у плазмі крові ХС ЛПНГ на 1 ммоль/л призводить до пропорційного зменшення на 12% загальної смертності (RR 0.88, 95% CI 0.84-0.91; $p < 0.0001$), на 19% серцево-судинної смертності (0.81, 0.76-0.85; $p < 0.0001$), ІМ (0.77, 0.74-0.80; $p < 0.0001$), потреби в коронарній реваскуляризації (0.76, 0.73-0.80; $p < 0.0001$), інсульту (0.83, 0.78-0.88; $p < 0.0001$) [246].

Позитивний вплив триметазидину на ліпідний обмін відмічений у ряді експериментальних досліджень [247, 248]. Подібно, мета-аналіз 18 клінічних досліджень спільного використання триметазидину та аторвастатину в хворих на стенокардію напруження відмітив вплив даного ліку на зменшення рівнів ХС ЛПНГ, ТГ та ЗХС [249].

Зростання вмісту в крові ХСЛВГ в усіх обстежених групах виявилось невірогідним. Подібно, не було різниці в динаміці плазмових рівнів ТГ в усіх

обстежених групах пацієнтів у процесі лікування, незалежно від терміну спостереження.

У процесі проведеного лікування зменшувалися середні значення показника ТГІ уже на 28-й день лікування. Так, у першій групі значення ТГІ зменшилося на 23,7% ($p < 0,001$) та на 25,1% ($p < 0,001$) на 3-й міс терапії. Більш виразною динаміка даного показника була за умови додаткового призначення емпагліфлозину – у другій та третій групах. Так, у когорті пацієнтів 2-ї групи даний показник зменшився, відповідно, на 24,9% ($p < 0,001$) та на 37,2% ($p < 0,001$); у когорті пацієнтів 3-ї групи – на 26,3% ($p < 0,001$) та на 37,9% ($p < 0,001$), відповідно.

Зменшення значення ТГІ на 3-й міс спостереження в другій та третій групах був на 16,3% та 17,6% відповідно нижчим від подібного показника групи плацебо ($p < 0,01$).

Зниження показника ТГІ може свідчити не тільки про зменшення проявів інсулінорезистентності, а також – проявів системного запалення, ендотеліальної дисфункції, а в віддаленій перспективі – загальної смертності [250].

У процесі лікування хворих на ГКС та ЦД 2 типу відмічали зменшення проявів хронічного запалення низької інтенсивності в міру зниження гостроти стану та внаслідок проведеного лікування, більш виразніше за умови додаткового призначення триметазидину. Зокрема, число лейкоцитів у крові хворих першої групи на 28-й день спостереження зменшилося на 42,3% ($p < 0,001$) та на кінець дослідження – на 43,1% ($p < 0,001$). Подібно, у другій групі – на 42,4% ($p < 0,001$) та на 42,9% ($p < 0,001$), відповідно. Натомість додаткове до емпагліфлозину та ТВН призначення триметазидину обумовлювало зменшення кількості лейкоцитів крові на 53,3% на 28-й день ($p < 0,001$) та на кінець дослідження – на 53,5% ($p < 0,001$), що на 17,6% нижче подібного значення групи ТВН та на 18,2% - групи ТВН та емпагліфлозину ($p < 0,05$).

Абсолютні значення кількості нейтрофілів у крові в процесі лікування зменшувалися в усіх групах уже на 28-й день спостереження та утримувалися до

кінця дослідження. Так, середній вміст нейтрофілів у крові хворих першої групи зменшився на 53,2% на 28-й день ($p < 0,001$) та на 54,1% на 3-й міс, порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,001$). Подібно, в другій групі – на 52,7% ($p < 0,001$) та на 53,9% ($p < 0,001$). Виразнішою була динаміка зменшення нейтрофілів у третій групі: на 58,1% на 28-й день ($p < 0,001$) та на кінець дослідження – на 58,6% ($p < 0,001$), що на 9,5% нижче подібного значення групи ТВН та на 9,9% - групи ТВН та емплагліфлозину ($p < 0,05$).

У експериментальному дослідженні на щурах із моделюванням ІМ відмічена здатність триметазидину зменшувати постішемичне пошкодження серцевого м'язу шляхом пригнічення пошкодження, ініційованого нейтрофілами [251]. Натомість, використання даного ліку в хворих на ГКС після реваскуляризації чинило нейтральний вплив на кількість нейтрофілів у крові [252].

На 28-й день фармакологічної терапії хворих на ГКС та ЦД 2 типу відмічали унормування середніх значень лімфоцитів, яке не залежало від обраної стратегії лікування та зберігалось до кінця дослідження. Так, у хворих першої групи кількість лімфоцитів зростає, відповідно до визначених термінів, на 19,1% ($p < 0,01$) та на 17,4% ($p < 0,01$); у хворих другої групи – на 15,4% ($p < 0,01$) та на 16,2% ($p < 0,01$), а пацієнтів третьої групи – на 14,7% ($p < 0,01$) та на 16,4% ($p < 0,01$).

Не спостерігали вірогідної зміни середніх значень моноцитів при різних фармакологічних стратегіях.

У процесі лікування відмічали зменшення середнього значення показника ІСНМ в усіх групах обстежених хворих із швидшим унормуванням при призначенні поєднання емплагліфлозину та триметазидину. Зокрема, в першій групі даний показник зменшився на 35,5% ($p < 0,001$) – на 28-й день; на 35,1% ($p < 0,001$); у другій групі, відповідно, на 45,1% ($p < 0,001$) та на 45,2% ($p < 0,001$); у третій групі – на 51,4% ($p < 0,001$) та на 52,5% ($p < 0,001$). Середні значення ІСНМ у хворих третьої групи наприкінці дослідження були нижчими, порівняно з групою ТВН, на 23,3% ($p < 0,05$).

Зростання показника ІСЛМ відбувалося без вірогідної різниці між групами різних фармакологічних стратегій та на закінчення дослідження не досягали показника групи практично здорових осіб. Зокрема, в першій групі даний показник зріс на 16,1% ($p < 0,01$) – на 28-й день; на 20,6% ($p < 0,001$); у другій групі, відповідно, на 18,9% ($p < 0,01$) та на 23, 1% ($p < 0,001$); у третій групі – на 18,3% ($p < 0,01$) та на 23,7% ($p < 0,001$).

Спостерігали вірогідне зменшення середніх значень ІСНЛ в усіх групах обстежених пацієнтів із ГКС та ЦД уже на 28-й день лікування. Так, зазначений показник зменшився на 60,2% в пацієнтів першої групи ($p < 0,001$), а на 3-й міс – на 60,6% ($p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями. У другій групі динаміка була наступною: на 59,6% ($p < 0,001$), та на 60,4% ($p < 0,001$), відповідно. У третій – на 64,1% ($p < 0,001$) та на 64,4% ($p < 0,001$), відповідно. Слід зауважити, що додаткове до ТВН призначення емпагліфлозину та триметазидину виразніше зменшувало значення ІСНЛ – на 9,2% ($p < 0,05$).

Середні значення ІСН/ЛМ зменшувалися в процесі лікування в усіх групах спостереження, проте виразніше – за умови додаткового призначення триметазидину з емпагліфлозином. Зокрема, зазначений показник зменшився на 58,7% в пацієнтів першої групи ($p < 0,001$) на 28-й день, а на 3-й міс – на 58,6% ($p < 0,001$), порівняно з вихідними значеннями. У другій групі динаміка була наступною: на 57,3% ($p < 0,001$), та на 58,6% ($p < 0,001$), відповідно. У третій – на 61,9% ($p < 0,001$) та на 62,5% ($p < 0,001$), відповідно. Різниця в динаміці даного показника між третьою та першою групами наприкінці дослідження склала 9,12% ($p < 0,05$).

Рядом досліджень відмічені протизапальні ефекти триметазидину в хворих на ІХС чи СН [253, 254].

Відмічали зменшення рівнів у крові обстежених хворих hs-СРП, із більш виразною динамікою за умови призначення до ТВН емпагліфлозину чи його поєднання з триметазидином. Так, у пацієнтів першої групи даний показник

зменшувався на 34,0% ($p < 0,01$) – на 28-й день терапії та на 44,5% ($p < 0,001$) – на 3-й міс. А в пацієнтів другої групи даний показник зменшувався на 44,1% ($p < 0,001$) – на 28-й день терапії, що на 15,7% менше від подібних значень групи ТВН ($p < 0,05$), та на 55,5% ($p < 0,001$) – на 3-й міс, що на 20,3% менше подібних значень групи ТВН ($p < 0,01$). У пацієнтів третьої групи середні значення СРП зменшувалися на 49,6% ($p < 0,001$) – на 28-й день терапії та на 58,1% ($p < 0,001$) – на 3-й міс, що на 23,8% та на 24,7% менше подібних показників у першій групі ($p < 0,01$).

Покроковий аналіз показав, що серед пацієнтів групи ТВН наприкінці лікування в 14 (48,3%) осіб досягнуто референтних значень СРП, проти 23 (76,7%) в групі додаткового призначення емплагліфлозину: (OR=0,28 [95% CI; 0,093-0,867]; $p=0,03$); та проти 27 (79,4%) – у групі додавання до ТВН емплагліфлозину та триметазидину (OR=0,21 [95% CI; 0,07-0,652]; $p=0,007$). Відмічено, що триметазидин помірно (невірогідно) потенціює дію емплагліфлозину щодо унормування рівнів у крові СРП (OR=0,17 [95% CI; 0,36-3,84]; $p=0,79$).

Дані дослідження Aggrastat-to-Zocor Trial свідчать, що збереження високих рівнів СРП у хворих на ГКС обумовлює високу смертність: пацієнти з hsCRP > 3 mg/L на 30 день мають удвічі вищу смертність в наступні 2 роки, ніж при рівнях hsCRP 1 - 3 mg/L чи hsCRP < 1 mg/L (6.1% vs 3.7% vs 1.6%, $P < 0.0001$). Досягнення цільових рівнів даного гострофазного білка на 30-й день після ЧКВ є запорукою віддаленого виживання пацієнтів [255].

Post-hoc субаналіз проспективного рандомізованого дослідження НИJ-PROPER показав, що в когорті хворих на ГКС швидке унормування рівнів СРП зменшує ризик загальної смерті [256].

У хворих на ГКС та супутній ЦД 2 типу, які отримували фармакологічну терапію, відповідну настановам, середні значення рівнів у крові ММП-9 вірогідно зменшилися на 3-й міс лікування – на 27,2% ($p < 0,01$). Натомість, у другій групі динаміка згаданого показника була: на 31,3% менше вихідних значень ($p < 0,01$) на 28-й день лікування, та на 44,3% ($p < 0,001$) – наприкінці лікування. Подібно, у третій

групі динаміка згаданого показника була: на 31,5% менше вихідних значень ($p < 0,01$) на 28-й день лікування, та на 44,5% ($p < 0,001$) – наприкінці лікування.

Емпагліфлозин володіє впливом на унормування вмісту в крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу ММП-9 (OR=0,24 [95% CI; 0,06-0,95] $p=0,04$).

Рядом експериментальних та клінічних досліджень відмічений протизапальний вплив емпагліфлозину та ряду інших іНЗКТГ2 у хворих на ЦД, що проявляється зменшенням синтезу прозапальних цитокінів, хемокінів та молекул адгезії [257, 258]. Це, в кінцевому результаті, обумовлює стримання процесів прогресування атеросклеротичної бляшки.

При проведенні трансторакальної ЕхоКГ спостерігали, що додаткове призначення емпагліфлозину обумовлювало вірогідне зменшення розмірів ЛП на 3-й міс терапії: на 7,75% у другій групі ($p < 0,05$) та на 8,9% у третій групі ($p < 0,05$). Відмітили вірогідну різницю між діаметром ЛП наприкінці лікування у хворих другої (на 5,9% менше) та третьої груп (на 7,6% менше), порівняно з групою ТВН ($p < 0,05$).

Не спостерігали вірогідної різниці в середніх значеннях КДР ЛШ у хворих першої групи. Натомість, додаткове призначення емпагліфлозину призводило до вірогідного зменшення КДР наприкінці дослідження у другій групі на 4,5% ($p < 0,05$), у третій – на 5,7% ($p < 0,05$), що на 3,5% та на 4,2% менше відповідного показника першої групи ($p < 0,05$).

Подібно, середні значення КСР не змінювалися в процесі лікування в хворих першої групи. Поряд з цим, додаткове призначення емпагліфлозину призводило до вірогідного зменшення КСР наприкінці дослідження у другій групі на 8,8% ($p < 0,05$), у третій – на 9,3% ($p < 0,05$), що на 7,5% та на 8,0% менше відповідного показника першої групи ($p < 0,05$).

Середні значення показника ІММЛШ не змінювалися в процесі лікування в хворих першої групи. Натомість, додаткове призначення емпагліфлозину призводило до вірогідного зменшення ІММЛШ наприкінці дослідження у другій

групі на 10,1% ($p < 0,05$), у третій – на 13,9% ($p < 0,05$), що на 7,5% та на 9,5% менше відповідного показника першої групи ($p < 0,05$).

Відмічали зростання показника ФВ ЛШ в усіх групах, без вірогідної різниці в фармакологічних стратегіях. Так, серед хворих першої групи даний показник зріс на 8,9% на 28-й день лікування та на 10,1% на кінець 3-го міс ($p < 0,01$). У пацієнтів другої групи динаміка згаданого показника була наступною: на 10,3% та 10,3%, відповідно ($p < 0,01$). У пацієнтів третьої групи – на 10,4% та 11,2%, відповідно ($p < 0,01$).

Систематизований огляд та мета-аналіз досліджень із використанням іНЗКТГ2 відмітив зменшення показника ІММЛШ за даними МРТ серця в усіх пацієнтів, незалежно від наявності ЦД 2 типу чи ФВ ЛШ (MD, -5.76 g; 95% CI, -10.87 g to -0.64 g, $I^2 = 73\%$; загальний ефект, $P < 0.03$; для 4-х досліджень) без статистично вірогідної різниці в зміні інших параметрів ремоделювання міокарда [259].

Наприкінці гострого періоду ІМ та на 3-й міс терапії відмічали виразне зменшення вмісту в крові рівнів тропоніну I, без вірогідної різниці між групами обстеження. Так, у першій групі даний показник знижувався на 94,9% ($p < 0,001$) та на 95,4% ($p < 0,001$), відповідно. Подібною динаміка була в другій групі: на 94,7% ($p < 0,001$) та на 95,5% ($p < 0,001$), відповідно; а також – у третій групі: на 94,8% ($p < 0,001$) та на 95,3% ($p < 0,001$).

Зменшення вмісту в крові NT-proBNP в усіх обстежених групах відбувалася вже із 28-го дня терапії, проте, більш виразніше за умови додаткового призначення емпагліфлозину. Так, у когорті пацієнтів першої групи вміст даного маркера в крові зменшувався на 22,2% ($p < 0,001$) на 28-й день лікування, на 25,1% ($p < 0,001$) наприкінці лікування. У пацієнтів другої групи вміст його в крові зменшувався на 25,7% ($p < 0,001$) на 28-й день лікування, на 36,9% ($p < 0,001$) наприкінці лікування; у пацієнтів третьої групи – на 25,9% ($p < 0,001$) та на 39,9% ($p < 0,001$), відповідно. Слід зауважити, що станом на кінець 3-го міс рівень NT-proBNP у крові хворих другої та

третьої груп був на 18,2% та на 20,2% меншим за відповідні значення групи ТВН ($p < 0,01$).

Відмічено, що додаткове призначення до ТВН емпагліфлозину призводить до більш виразного унормування рівнів NT-proBNP у крові хворих на ГКС та ЦД 2 типу: OR=0,27 [95 CI; 0,085-0,849]; $p=0,031$.

У дослідженні EMPEROR-Reduced (пацієнти з СНзНФВ), відмічено, що вищі рівні в крові NT-proBNP асоційовані з гіршим прогнозом таких пацієнтів, а емпагліфлозин обумовлював зниження вмісту зазначеного пептиду, незалежно від вихідних значень, у середньому, на 13% [260].

Зменшення вмісту галектину-3 в крові в когорті пацієнтів першої групи вірогідно відбулося на 3-й міс терапії – на 31,7% ($p < 0,01$). Подібно, в групі додаткового призначення емпагліфлозину рівні галектину-3 зменшувалися вірогідно на 3-й міс лікування – на 41,4% ($p < 0,01$).

Натомість, додаткове призначення триметазидину до ТВН та ТВН й емпагліфлозину призводило до вірогідного зменшення рівнів даного білка в крові вже на 28-й день лікування – на 22,1% ($p < 0,05$) та на 43,2% ($p < 0,01$) – на 3-й міс терапії, що на 11,5% та на 13,3% менше значень у відповідні терміни спостереження хворих першої групи.

Додавання триметазидину до ТВН та емпагліфлозину призводить до швидшого зменшення вмісту в крові галектину-3 уже на 28-й день фармакологічної терапії хворих на ГКС та ЦД 2 типу (OR=0,25 [95 CI; 0,074-0,925]; $p=0,037$).

Враховуючи факт прямої кореляції рівнів галектину-3 у крові та ремоделюванням й фіброзними процесами в міокарді [261], зниження його вмісту може бути свідченням хвороб-модифікуючої терапії, спрямованої на стримання розвитку синдрому СН у хворих на ГКС.

Уже на 28-й день спостереження, порівняно з візитом включення, відмітили вірогідне зростання показника ЯЖ за візуалізаційною шкалою опитувальника EQ-5D-5L в усіх групах обстеження, проте, більш виразніше в третій групі пацієнтів –

при додатковому до ТВН та ембагліфлозину призначенні триметазидину. Так, проведена терапія в когорті пацієнтів першої групи поліпшувала ЯЖ на 16,4% на 28-й день терапії ($p < 0,01$) та на 20,3% наприкінці лікування ($p < 0,001$). Подібною була позитивна динаміка згаданого показника серед когорти пацієнтів другої групи: зростання на 18,3% ($p < 0,01$) на 28-й день лікування та на 20,3% на 3-му міс лікування ($p < 0,001$). Натомість, додаткове призначення триметазидину вірогідніше впливало на поліпшення ЯЖ: відмічали зростання даного показника на 30,1% ($p < 0,001$) на 28-й день лікування та на 33,1% на 3-му міс лікування ($p < 0,001$), що на 14,1% та 13,1% переважало відповідні показники групи ТВН ($\chi^2 = 4,27$; $p = 0,039$). Більше того, зростання ЯЖ було виразніше, ніж у другій групі – на 12,1% та 9,6%, відповідно до термінів лікування ($\chi^2 = 3,18$; $p = 0,075$).

За даними першої частини опитувальника EQ-5D-5L вірогідно кращу ефективність продемонстрував триметазидин по зменшенню проявів болю чи дискомфорту: (OR=0,72 [95% CI; 0,41-0,90]; $p = 0,041$), порівнюючи з категорією «не маю жодних проблем».

Невелике дослідження серед когорти літніх пацієнтів із ішемічною кардіопатією показало поліпшення ЯЖ на тлі прийому триметазидину поряд із зростанням ФВ ЛШ та зменшенням проявів діастолічної дисфункції міокарда [262].

Наприкінці 3-го міс спостереження не відмітили різниці в частоті розвитку побічних явищ в групах додаткового призначення ембагліфлозину чи його поєднання з триметазидином, порівняно з групою ТВН, що є свідченням безпеки досліджуваних терапевтичних стратегій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено клініко-патогенетичне обґрунтування та нове вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини – оптимізація прогноз-модифікуючого медикаментозного лікування хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу шляхом використання емпагліфлозину та триметазидину на підставі виявлення особливостей метаболічних порушень, формування та перебігу запалення низької інтенсивності, структурних та функціональних змін міокарда.

1. Перебіг гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу характеризується високою ймовірністю дебюту без типового больового синдрому ($\varphi=+0,25$), наявністю задишки/задухи ($\varphi=+0,37$); більшою частотою виявлення багатосудинного пошкодження (у 3,86 рази), розвитком важчого класу гострої серцевої недостатності за Killip ($\varphi=+0,27$), вищим ризиком небажаних серцево-судинних подій за шкалою GRACE (на 18,8%); виразними порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, видільної функції нирок; частою ідентифікацією супутньої хронічної хвороби нирок (у 3,47 рази); нижчою якістю життя (у 1,34 рази). Відмічений прямий зв'язок між величиною ризику за шкалою GRACE та супутньою хронічною хворобою нирок ($\varphi=+0,32$), рівнем у крові HbA1c ($\varphi=+0,39$); між ймовірністю багатосудинного пошкодження та вмістом холестерину ліпопротеїдів низької густини ($\varphi=+0,35$), а також показником триацилгліцерол-глюкозного індексу ($\varphi=+0,39$).

2. Супутній цукровий діабет 2 типу в хворих на гострий коронарний синдром характеризується більш виразними проявами хронічного низькоінтенсивного запального процесу, що проявляється, порівняно з хворими без діабету, вищою кількістю в крові лейкоцитів (у 1,25 рази) за рахунок нейтрофілів (у 1,32 рази); зростанням ряду лейкоцитарних індексів: індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (у 1,37 рази), індекс співвідношення нейтрофілів до

моноцитів та лімфоцитів (у 1,39 раза); підвищеним вмістом високочутливого С-реактивного протеїну (у 1,23 раза) та матричної металопротеїнази-9 (у 1,32 раза). Встановлений середньої сили зв'язок між загальною кількістю лейкоцитів крові та мультисудинним пошкодженням ($\phi=+0,34$).

3. Моноцити/макрофаги в хворих на гострий коронарний синдром за умови наявності супутнього цукрового діабету перебувають у стані хронічної активації, проявами якої є дисбаланс продукції цитокінів в умовах *in vitro* у бік збільшення секреції прозапальних молекул – інтерлейкіну-1 β (у 1,5 раза) та фактору некрозу пухлин - α (у 1,4 раза), на тлі зниження продукції протизапального інтерлейкіну-10.

4. Супутній цукровий діабет 2 типу обумовлює структурно-функціональні особливості ремоделювання міокарда при гострому коронарному синдромі, які проявляються вищими значеннями кінцевого діастолічного розміру (у 1,1 раза) та кінцевого систолічного розміру (у 1,13 раза), нижчою фракцією викиду лівого шлуночка (у 1,14 раза) за даними трансторакальної ЕхоКГ; вищим вмістом у крові тропоніну I (у 1,16 раза), NTproBNP (у 1,14 раза). Встановлений прямий середньої сили зв'язок між вмістом тропоніну I та рівнями hs-CRP ($r^s=0,46$); між рівнем NTproBNP та мультисудинним пошкодженням ($\phi=+0,27$), а також класом ГСН за Т. Killip ($\phi=+0,33$). Методом мультиваріантного регресійного лінійного моделювання встановлена залежність між рівнями галектину-3 у хворих на гострий коронарний синдром із цукровим діабетом типу та числом лейкоцитів, рівнями hsCRP, NT-proBNP, креатиніну, глюкози, глікозильованого гемоглобіну та ступенем виразності пошкодження в'язового русла за шкалою Gensini.

5. Призначення емпагліфлозину до фармакологічної терапії, відповідної настановам, хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу призводить до швидшої редукції проявів загальної слабкості (OR=0,20 [95CI; 0,06-0,69]); зниження рівнів у крові HbA1c (OR=0,23 [95 CI; 0,074-0,739]), hs-CRP (OR=0,28 [95% CI; 0,093-0,867]), матричної металопротеїнази-9 (OR=0,24 [95% CI;

0,06-0,95]), NT-proBNP (OR=0,27 [95 CI; 0,085-0,849]); поліпшення структурних параметрів серця за даними ЕхоКГ: зменшення діаметру лівого передсердя, кінцевого систолічного та кінцевого діастолічного розмірів, індексу маси міокарда лівого шлуночка.

6. Поєднана фармакологічна терапія з використанням емпагліфлозину та триметазидину в хворих на гострий коронарний синдром на тлі цукрового діабету 2 типу обумовлює виразнішу редукцію больового синдрому, зменшення потреби в короткодійних нітратах; потенціює зниження рівнів у крові холестерину ліпопротеїдів низької густини (OR=0,21 [95%CI; 0,072-0,637]); поліпшує якість життя пацієнтів; зменшує прояви запального синдрому (зниження числа лейкоцитів, головним чином – за рахунок нейтрофілів, та окремих лейкоцитарних індексів – індексу співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (на 9,2%), індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів та лімфоцитів (на 9,1%) та явищ фіброзу (зменшення вмісту в крові галектину-3 (OR=0,25 [95 CI; 0,074-0,925])).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи співвідношення «ціна-якість», із метою прогнозування несприятливого перебігу гострого коронарного синдрому в хворих на цукровий діабет 2 типу доцільно використовувати триацилгліцерол-глюкозний індекс.

2. Для оцінки виразності запального синдрому в хворих на гострий коронарний синдром, який виник на тлі цукрового діабету 2 типу, рекомендовано використовувати лейкоцитарні індекси: індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) та індекс співвідношення нейтрофілів до мононуклеарів (ІСН/ЛМ).

3. Застосування в комплексній фармакологічній терапії пацієнтів із гострим коронарним синдромом та цукровим діабетом 2 типу емпагліфлозину в дозі 10 мг на добу та триметазидину в добовій дозі 70 мг (у два прийоми) дозволяє оптимізувати прогноз-модифікуюче лікування з урахуванням впливу на різні ланки патогенезу захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Sugiyama T, Yamamoto E, Bryniarski K, Xing L, Fracassi F, Lee H, Jang IK (2018) Coronary Plaque Characteristics in Patients With Diabetes Mellitus Who Presented With Acute Coronary Syndromes. *J Am Heart Assoc* 7(14): e009245
2. Jeger RV, Pfister O, Radovanovic D, Eberli FR, Rickli H, Urban P, Pedrazzini G, Stauffer JC, Nossen J, Erne P; AMIS-Plus Investigators (2017) Heart failure in patients admitted for acute coronary syndromes: A report from a large national registry. *Clin Cardiol* 40(10):907-913
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018) Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392(10159):1736-1788
4. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, Gale CP, Achenbach S, Weidinger F, Vardas P (2022) Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol* 19(2):133-143
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 42(34):3227-3337
6. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, et al (2020) Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2020:2047487320908698
7. Міністерство фінансів України (2021) Смертність в Україні. Доступ до електронного ресурсу: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/people/deaths/2021/>

8. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, et al (2022) Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 145(8):e153-e639
9. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, Grandner MA, Lavretsky H, Perak AM, Sharma G, Rosamond W; American Heart Association (2022) Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 146(5):e18-e43
10. Schwalm JD, McKee M, Mark Huffman D, et al (2016) Global Burden of Cardiovascular Disease: Resource Effective Strategies to Prevent and Treat Cardiovascular Disease. *Circulation* 133:742-755
11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al (2019) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 41(3):407–477
12. Braunwald E, Morrow DA (2013) Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 127(24):2452-2457
13. Ibanez B, James S, Agewall S, et al (2018) ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 39:119-177
14. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al (2020) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 00:1-179
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe S et al (2018) Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 40(3):237–269

16. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022) Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 45(Suppl 1):S17-S38
17. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PL, Sacre JW, Karuranga S, Sun H, Boyko EJ, Magliano DJ (2022) IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract* 183:109118
18. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020 (2020) Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/diabetes-stat-report.html>
19. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence J, Isom S, Dabelea D et al (2020) Trends in incidence of type 1 and type 2 diabetes among youths: selected counties and Indian reservations, United States, 2002-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:161–165
20. Li M, Xu Y, Wan Q, Shen F, Xu M, Zhao Z, et al (2020) Individual and Combined Associations of Modifiable Lifestyle and Metabolic Health Status With New-Onset Diabetes and Major Cardiovascular Events: The China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) Study. *Diabetes Care* 43(8):1929-1936
21. Zhang Y, Pan XF, Chen J, Xia L, Cao A, Zhang Y, et al (2020) Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 63(1):21-33
22. Moonesinghe R, Beckles GLA, Liu T, Khoury MJ (2018) The contribution of family history to the burden of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes, and prediabetes in the United States: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-2014. *Genet Med* 20(10):1159-1166
23. Woo HJ, Reifman J (2018) Genetic interaction effects reveal lipid-metabolic and inflammatory pathways underlying common metabolic disease risks. *BMC Med Genomics* 11(1):54

24. Rosta K, Al-Aissa Z, Hadarits O, Harreiter J, Nádasi Á, et al (2017) Association Study with 77 SNPs Confirms the Robust Role for the rs10830963/G of MTNR1B Variant and Identifies Two Novel Associations in Gestational Diabetes Mellitus Development. *PLoS One* 12(1):e0169781
25. Flannick J, Mercader JM, Fuchsberger C, Udler MS, Mahajan A, Wessel J, et al (2019) Exome sequencing of 20,791 cases of type 2 diabetes and 24,440 controls. *Nature* 570(7759):71-76
26. Bancks MP, Ning H, Allen NB, Bertoni AG, Carnethon MR, et al (2019) Long-term Absolute Risk for Cardiovascular Disease Stratified by Fasting Glucose Level. *Diabetes Care* 42(3):457-465
27. Fang M, Selvin E (2021) Thirty-Year Trends in Complications in U.S. Adults With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 44(3):699-706
28. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH (2018) Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 17(1):83
29. Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ (2016) Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes* 7(18):449-461
30. Alfredsson J, Green JB, Stevens SR, Reed SD, Armstrong PW, Angelyn Bethel M, et al (2018) Sex differences in management and outcomes of patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: A report from TECOS. *Diabetes Obes Metab* 20(10):2379-2388
31. de Jong M, Woodward M, Peters SAE (2020) Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank. *Diabetes Care* 43(9):2050-2059
32. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al (2020) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700

Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323(20):2052-2059

33. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323(13):1239-1242

34. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB (2016) Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 133(24):2459-502

35. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, et al (2004) Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in the National Registry of Myocardial Infarction-3 and -4: a simple index that predicts mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 44:783-789

36. Schwam LH, Fonarow GC, Reeves MJ, et al (2009) Get With the Guidelines—Stroke Is Associated With Sustained Improvement in Care for Patients Hospitalized With Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circulation* 119:107-115

37. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al (2006) The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 27:2285–2293

38. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV Jr, et al (2005) Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 165:1630–1636

39. Dieleman JL, Cao J, Chapin A, Chen C, Li Z, Liu A, Horst C, et al (2020) US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996-2016. *JAMA*. 2020 323(9):863-884

40. Wright JD, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Couper D, et al (2021) The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study: JACC Focus Seminar 3/8. *J Am Coll Cardiol* 77(23):2939-2959
41. Kochar A, Chen AY, Sharma PP, Pagidipati NJ, Fonarow GC, Cowper PA, Roe MT, Peterson ED, Wang TY (2018) Long-term mortality of older patients with acute myocardial infarction treated in US clinical practice. *J Am Heart Assoc* 7:e007230
42. Kite TA, Ludman PF, Gale CP, Wu J, Caixeta A, et al (2021) International Prospective Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 77(20):2466-2476
43. Badimon L, Padró T, Vilahur G (2012) Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 1(1): 60–74
44. Libby P (2013) Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 368:2004–2201
45. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E (2014) Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 114:1852–1866
46. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Ik-Kyung Jang (2019) Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes. *Circulation Research* 124:150–160
47. Kolodgie FD, Burke AP, Wight TN, Virmani R (2004) The accumulation of specific types of proteoglycans in eroded plaques: a role in coronary thrombosis in the absence of rupture. *Curr Opin Lipidol* 15:575–582
48. Hu S, Yonetsu T, Jia H, et al (2014) Residual thrombus pattern in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque erosion versus plaque rupture after successful fibrinolysis: an optical coherence tomography study. *J Am Coll Cardiol* 63:1336–1338
49. Vergallo R, Porto I, D’Amario D, et al (2019) Coronary atherosclerotic phenotype and plaque healing in patients with recurrent acute coronary syndromes

compared with patients with long-term clinical stability: An in vivo optical coherence tomography study. *JAMA Cardiol* 4:321-329

50. Banning A, Crea F, Luscher TF (2020) The year in cardiology: acute coronary syndromes. *SAHeart* 17:144-156

51. Steen DL, Khan I, Andrade K, Koumas A, Giugliano RP (2022) Event Rates and Risk Factors for Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in a Contemporary Post Acute Coronary Syndrome Population Representing 239 234 Patients During 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc* 11(9):e022198

52. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al (2019) 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 41(2):255-323

53. Sarwar CN, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al (2010) Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375(9733):2215–2222

54. Anand SS, Dagenais GR, Mohan V, et al (2012) Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: The EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 19:755–764

55. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al (2016) Clinical update: Cardiovascular disease in diabetes mellitus: Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 133: 2459–2502

56. Paulus WJ, Dal Canto E (2018) Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 6: 1–7

57. Gholap NN, Achana FA, Davies MJ, Ray KK, Gray L, Khunti K (2017) Long-term mortality after acute myocardial infarction among individuals with and without

diabetes: A systematic review and meta-analysis of studies in the post-reperfusion era. *Diabetes Obes Metab* 19(3):364-374

58. Cui J, Liu Y, Li Y, Xu F, Liu Y (2021) Type 2 Diabetes and Myocardial Infarction: Recent Clinical Evidence and Perspective. *Front Cardiovasc Med* 24;8:644189

59. Alegria JR, Miller TD, Gibbons RJ, Yi QL, Yusuf S (2007) Infarct size, ejection fraction, and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 154 (4): 743-750

60. Shah AM, Uno H, Kober L, Velazquez EJ, Maggioni AP, MacDonald MR, Petrie MC, McMurray JJ, Califf RM, Pfeffer MA, et al (2010) The inter-relationship of diabetes and left ventricular systolic function on outcome after high-risk myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 12 (11): 1229-1237

61. Chattopadhyay S, George A, John J, Sathyapalan T (2019) Pre-diabetes mellitus newly diagnosed after myocardial infarction adversely affects prognosis in patients without known diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2019:489-497

62. Guo VY, Cao B, Wu X, Lee JJW, Zee BC (2016) Prospective Association between Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Disease-A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25(7):1688-1695

63. Branch M, German C, Bertoni A, Yeboah J (2019) Incremental risk of cardiovascular disease and/or chronic kidney disease for future ASCVD and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: ACCORD trial. *J Diabetes Complications* 33(7):468-472

64. Gupta N, Elnour AA, Sadeq A, Gupta R (2022) Diabetes and heart: coronary artery disease. *E-Journal of Cardiology Practice* 22(10):112-120

65. Khafaji HA, Suwaidi JM (2014) Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *World J Cardiol* 6(8):802-13

66. Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ, Durham N, Oldham J, et al (2001) Poor prognosis of patients presenting with symptomatic myocardial infarction but without chest pain. *Heart* 86(5):494-8

67. Болюк МВ, Галушко ОА (2021) Особливості болювого синдрому при інфаркті міокарда в хворих на цукровий діабет. Медицина невідкладних станів 17(2):72-78
68. Amier RP, Smulders MW, van der Flier WM, Bekkers SCAM, Zweerink A, et al (2018) Long-Term Prognostic Implications of Previous Silent Myocardial Infarction in Patients Presenting With Acute Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging 11(12):1773-1781
69. Arenja N, Mueller C, Ehl NF, Brinkert M, Roost K, et al (2013) Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction. Am J Med 126(6):515-22
70. Hegde SS, Mallesh P, Yeli SM, Gadad VM, M GP (2014) Comparative angiographic profile in diabetic and non-diabetic patients with acute coronary syndrome. J Clin Diagn Res 8(9):MC07-10
71. Fallow G, Sing J (2004) The prevalence, type and severity of cardiovascular disease in diabetic and non-diabetic patients: A matched-paired retrospective analysis using coronary angiography as the diagnostic tool. Mol Cell Biochem 261: 263–269
72. Kerkmeijer LS, Farhan S, Mehran R, Dangas GD (2017) Diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: an ongoing battle for an ideal treatment strategy. Ann Transl Med 5(12):261
73. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN (2020) The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. Int J Mol Sci 21(5):1835
74. Katakami N (2018) Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. J Atheroscler Thromb 25(1):27-39
75. Summerhill VI, Grechko AV, Yet SF, Sobenin IA, Orekhov AN (2019) The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. Int J Mol Sci 20(14):3561

76. Taskinen MR, Borén J (2015) New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 239(2):483-95
77. Maguire EM, Pearce SWA, Xiao Q (2018) Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul* 112:54-71
78. Hagensen MK, Mortensen MB, Kjolby M, Palmfeldt J, Bentzon JF, Gregersen S (2019) Increased retention of LDL from type 1 diabetic patients in atherosclerosis-prone areas of the murine arterial wall. *Atherosclerosis* 286:156-162
79. Bornfeldt KE (2016) Does Elevated Glucose Promote Atherosclerosis? Pros and Cons *Circ Res* 119(2):190-3
80. Tabit CE, Shenouda SM, Holbrook M, Fetterman JL, Kiani S, et al (2012) Protein kinase C- β contributes to impaired endothelial insulin signaling in humans with diabetes mellitus. *Circulation* 127(1):86-95
81. Katakami N (2018) Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb* 25(1):27-39
82. Zeadin MG, Petlura CI, Werstuck GH (2013) Molecular mechanisms linking diabetes to the accelerated development of atherosclerosis. *Can J Diabetes* 37(5):345-50
83. Hamasaki S, Kobori T, Yamazaki Y, Kitaura A, Niwa A, et al (2018) Effects of scavenger receptors-1 class A stimulation on macrophage morphology and highly modified advanced glycation end product-protein phagocytosis. *Sci Rep* 8(1):5901
84. Catan A, Turpin C, Diotel N, Patche J, Guerin-Dubourg A, Debussche X et al (2019) Aging and glycation promote erythrocyte phagocytosis by human endothelial cells: Potential impact in atherothrombosis under diabetic conditions. *Atherosclerosis* 291:87-98
85. Di Marco E, Jha JC, Sharma A, Wilkinson-Berka JL, Jandeleit-Dahm KA, de Haan JB (2015) Are reactive oxygen species still the basis for diabetic complications? *Clin Sci (Lond)* 129(2):199-216

86. Gray SP, Di Marco E, Okabe J, Szyndralewicz C, Heitz F, et al (2013) NADPH oxidase 1 plays a key role in diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Circulation* 7;127(18):1888-902
87. Newton AC (2003) Regulation of the ABC kinases by phosphorylation: protein kinase C as a paradigm. *Biochem* 370(Pt 2):361-71
88. Harja E, Chang JS, Lu Y, Leitges M, Zou YS, Schmidt AM, Yan SF (2009) Mice deficient in PKC β and apolipoprotein E display decreased atherosclerosis. *FASEB J* 23(4):1081-91
89. Kong L, Shen X, Lin L, Leitges M, Rosario R, Zou YS, Yan SF (2013) PKC β promotes vascular inflammation and acceleration of atherosclerosis in diabetic ApoE null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33(8):1779-87
90. Vasu S, Kumano K, Darden CM, Rahman I, Lawrence MC, Naziruddin B (2019) MicroRNA Signatures as Future Biomarkers for Diagnosis of Diabetes States. *Cells* 8(12):1533
91. Barutta F, Bellini S, Mastrocola R, Bruno G, Gruden G (2018) MicroRNA and Microvascular Complications of Diabetes. *Int J Endocrinol* 2018:6890501
92. Chen W, Li X, Wang J, Song N, Zhu A, Jia L (2019) miR-378a Modulates Macrophage Phagocytosis and Differentiation through Targeting CD47-SIRP α Axis in Atherosclerosis. *Scand J Immunol* 90(1):e12766
93. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, Shong M, Ku BJ, Jo EK (2013) Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 62(1):194-204
94. Menegazzo L, Ciciliot S, Poncina N, Mazzucato M, Persano M, et al (2015) NETosis is induced by high glucose and associated with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 52(3):497-503
95. Nahrendorf M, Swirski FK (2015) Immunology. Neutrophil-macrophage communication in inflammation and atherosclerosis. *Science* 349(6245):237-8

96. Jonas R, Crabtree T, Jennings R, Choi A, Earls J, Min J (2021) Relationship of diabetes to atherosclerotic plaque characteristics of coronary artery lesions by differing angiographic stenosis severity. *European Heart Journal* 42(1): e724.0164
97. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, Fowler DR, Weber DK, et al (2004) Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(7):1266-71
98. de Oliveira FL, Gatto M, Bassi N, Luisetto R, Ghirardello A, Punzi L, Doria A (2015) Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 240(8):1019-28
99. Aksan G, Gedikli Ö, Keskin K, Nar G, İnci S, et al (2016) Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis? *J Investig Med* 64(3):764-70
100. Singaas EG, Manhenke CA, Dickstein K, Orn S (2016) Circulating Galectin-3 Levels Are Increased in Patients with Ischemic Heart Disease, but Are Not Influenced by Acute Myocardial Infarction. *Cardiology* 134(4):398-405
101. Atalar MN, Abuşoğlu S, Ünlü A, Tok O, İpekçi SH, Baldane S, Kebapçılar L (2019) Assessment of serum galectin-3, methylated arginine and Hs-CRP levels in type 2 diabetes and prediabetes. *Life Sci* 15;231:116577
102. Li Y, Li T, Zhou Z, Xiao Y (2022) Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Rev Endocr Metab Disord* 23(3):569-577
103. Єрмак ОС, Кравчун ПГ, Риндіна НГ, Титова ГЮ, Боровик КМ (2019) Галектин-3 та його зв'язок зі станом артерій коронарного русла у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі супутнього ожиріння. *Запорізький медичний журнал* 1(112):4-8
104. Schmitt VH, Prochaska JH, Föll AS, Schulz A, Keller K, et al (2021) Galectin-3 for prediction of cardiac function compared to NT-proBNP in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 11(1):19012

105. Prabhu SD, Frangogiannis NG (2016) The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circ Res* 119:91–112
106. Januzzi JL Jr (2013) ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res* 6:493–500
107. Iyer RP, Jung M, Lindsey ML (2016) MMP-9 signaling in the left ventricle following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 311:H190–H198
108. O'Malley RG, Bonaca MP, Scirica BM, Murphy SA, Jarolim P, Sabatine MS, Braunwald E, Morrow DA (2014) Prognostic performance of multiple biomarkers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: analysis from the MERLIN-TIMI 36 trial (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36). *J Am Coll Cardiol* 63:1644–1653
109. Åkerblom A, Wallentin L, Larsson A, Siegbahn A, Becker RC, Budaj A, et al (2013) Cystatin C- and creatinine-based estimates of renal function and their value for risk prediction in patients with acute coronary syndrome: results from the PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) study. *Clin Chem* 59:1369–1375
110. Klip IT, Voors AA, Anker SD, Hillege HL, Struck J, et al (2011) Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart* 97:892–898
111. Shinagawa H, Frantz S (2015) Cellular immunity and cardiac remodeling after myocardial infarction: role of neutrophils, monocytes, and macrophages. *Curr Heart Fail Rep* 12(3):247-54
112. Groh L, Keating ST, Joosten LAB, Netea MG, Riksen NP (2017) Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 40(2):203-214
113. Flynn MC, Pernes G, Lee MKS, Nagareddy PR, Murphy AJ (2019) Monocytes, Macrophages, and Metabolic Disease in Atherosclerosis. *Front Pharmacol* 10:666

114. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al (2019) Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 40:283–291

115. Sim HW, Zheng H, Richards AM et al (2020) Beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors in acute myocardial infarction managed with inhospital coronary revascularization. *Sci Rep* 10:15184

116. Cespon-Fernandez M, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E et al (2019) Renin–Angiotensin System Blockade and Risk of Heart Failure After Myocardial Infarction Based on Left Ventricular Ejection Fraction: A Retrospective Cohort Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 19: 487–495

117. Karagiannis A, Tziomalos K, Pagourelis ED, et al (2010) Effect of antihypertensive drug-associated diabetes on cardiovascular risk. *Hellenic J Cardiol* 51(3):195–199

118. Park JJ, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Cho YS, et al (2018) Effect of β -Blockers Beyond 3 Years After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 7(5):e007567

119. Kim YH, Her AY, Shin ES, Jeong MH (2019) Long-term clinical outcome between beta-blocker with ACEI or ARB in patients with NSTEMI who underwent PCI with drug-eluting stents. *J Geriatr Cardiol* 16(3):280-290

120. Pitt B, Remme W, Zannad F et al (2003) Eplerenone, a selective aldo-sterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New Engl J Med* 348:1309–1321

121. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al (2005) Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366 (9493):1267–1278

122. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J,

Collins R (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376 (9753):1670-1681

123. Yong Hoon Kim, Ae-Young Her, Myung Ho Jeong et al (2019) Which is the worst risk factor for the long-term clinical outcome? Comparison of long-term clinical outcomes between antecedent hypertension and diabetes mellitus in South Korean acute myocardial infarction patients after stent implantation. *Journal of Diabetes* 12(2):119-133

124. Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ (2022) Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol* 21(1):45

125. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42(36):3599-3726

126. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, et al (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 145(18):e895-e1032

127. Mohebi R, Januzzi JL (2022) Cardiovascular benefit of SGLT2 inhibitors. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 59(3):142-155

128. Marilly E, Cottin J, Cabrera N, Cornu C, Boussageon R, et al (2022) SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials balancing their risks and benefits. *Diabetologia* doi: 10.1007/s00125-022-05773-8

129. Wu YJ, Wang SB, Wang LS (2022) SGLT2 Inhibitors: New Hope for the Treatment of Acute Myocardial Infarction? *Am J Cardiovasc Drugs* doi: 10.1007/s40256-022-00545-6

130. Yushi Wu, Haiqiong Liu, Xianbao Wang (2021) Cardioprotection of pharmacological postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury. *Life Sciences* 264:118628

131. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM (2016) The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2:266–272

132. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JR (2003) Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase. *Circ Res* 93:e33–e37

133. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD (2000) The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 86:580–588

134. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 34:2949–3003

135. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al (2001) Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand. European Heart Journal* 22:2267–2274

136. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, Fitileva TB (2005) Trimetazidine in Angina Combination Therapy--the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 12(1):35-42

137. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GMC (2013) Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina--the VASCO-angina study. *International Journal of Cardiology* 168:1078–1081

138. Glezer M (2017) CHOICE-2 study investigators. Real-world evidence for the antianginal efficacy of trimetazidine from the Russian observational CHOICE-2 Study. *Advances in Therapy* 34:915–924

139. Li Y, Wang D, Hu C, Zhang P, et al (2016) Efficacy and safety of adjunctive trimetazidine therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology* 135:188–195

140. Steg PG, Grollier G, Gallay P, et al (2001) A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 77:263–273

141. Iyengar SS, Rosano GMC (2009) Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs* 9:293–297

142. Vakaliuk IP, Iyad Alghzawi (2021) Efficacy of trimetazidine in patients with acute coronary syndromes and co-morbidities. *Art of Medicine* 2(18): 20-25

143. Xu X, Zhang W, Zhou Y, et al (2014) Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig* 34:251–258

144. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (2021). Наказ Міністерства охорони здоров'я України 14.09.2021 № 1936 Доступ до ресурсу: https://ips.ligazakon.net/document/view/MOZ33077?ed=2021_09_14&an=8

145. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (2021).

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 15.09.2021 № 1951 Доступ до ресурсу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1957282-21#Text>

146. American Diabetes Association (2021) Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 44 (Suppl 1):S15-S33

147. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (2012). Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.12.2012 № 1118 Доступ до ресурсу: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118_nakaz.pdf

148. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013

149. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, Steg PG, Eagle KA, et al (2015) Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *American Journal of Medicine* 128:766-775

150. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854, Geneva, World Health Organization, 1995

151. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, et al (2020) Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 16(3):177-189

152. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39(33):3021-3104

153. Ezzelle J, Rodriguez-Chavez IR, Darden JM, Stirewalt M, et al (2008) Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. *J Pharm Biomed Anal* 46(1):18-29

154. Біловол ОМ, Кравчун ПГ, Бабаджан ВД, Кузнецова ЛВ Клінічна імунологія та алергологія. Харків, Гриф, 2011
155. Recalde HR (1984) A simple method of obtaining monocytes in suspension. *J Immunol Meth* 69:71-77
156. Bazett HC (1920) An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 7:353-370
157. Sgarbossa EB, Pinski SL, Gates KB, Wagner GS (1996) Early Electrocardiographic Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in the Presence of Ventricular Paced Rhythm. GUSTO-I investigators. *American Journal of Cardiology* 77(5):423–424
158. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 28(1):1–39
159. Воронков ЛГ, Паращенко ЛП (2010) Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Часть первая. Серцева недостатність 2:12-17
160. Euroqol Group (1990) Euroqol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16:199-208
161. Грузева ТС, Лехан ВМ, Огнєв ВА та інші. Біостатистика. Київ, Нова книга, 2020
162. Killip T 3rd, Kimball JT (1967) Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20(4):457-464
163. Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Wei A, et al (2020) Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 13;19(1):80

164. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102

165. Bondareva O (2021) The plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction and 2 type diabetes. Polish Journal of Science 45(1):27-29

166. Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118

167. Bondareva O, Fedorov S (2021) C-reactive protein as marker of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Proceedings of V International Scientific and Practical Conference “Scientific innovation in human life”, Manchester, UK, 17-19 November 2021

168. Fedorov SV, Bondareva OO (2021) The matrix degradation markers in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього», Дніпро, 12-13 листопада 2021

169. Bondareva OO, Fedorov SV (2021) The leucocytes count and leucocytes indices in patients with acute coronary syndrome and concomitant 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук», Одеса, 19-20 листопада 2021

170. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Активація моноцитів/макрофагів у хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції в медичних та фармацевтичних науках», Київ, 3-4 грудня 2021

171. Бондарєва ОО (2022) Динаміка рівнів галектину-3 у хворих на гострі коронарні синдроми та цукровий діабет під впливом емпагліфлозину та триметазидину. *Art of Medicine* 3(23):18-21

172. Бондарєва ОО (2022) Ефективність емпагліфлозину в хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет. Збірник тез доповідей ХСІХ Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Чернівці, 14 жовтня 2022

173. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M (2016) Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 37(42):3232-3245

174. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al (2020) Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 141(9):e139-e596

175. Hahn J, Fu Y-P, Brown MR, Bis JC, de Vries PS, Feitosa MF, et al (2020) Genetic loci associated with prevalent and incident myocardial infarction and coronary heart disease in the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium. *PLoS ONE* 15(11): e0230035

176. Rashid M, Kwok CS, Gale CP, Doherty P, Olier I, Sperrin M, Kontopantelis E, Peat G, Mamas MA (2017) Impact of co-morbid burden on mortality in patients with coronary heart disease, heart failure, and cerebrovascular accident: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 3(1):20-36

177. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, et al; CAPTURE Study Investigators (2021) CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 20(1):154

178. Gerstein HC (2015) Diabetes: dysglycaemia as a cause of cardiovascular outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 11:508–10

179. Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al (2011) Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829–41

180. Babes EE, Bustea C, Behl T, Abdel-Daim MM, Nechifor AC, et al (2022) Acute coronary syndromes in diabetic patients, outcome, revascularization, and antithrombotic therapy. *Biomed Pharmacother* 148:112772

181. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ et al (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 3;145(18):e895-e1032

182. Lee CY, Liu KT, Lu HT, Mohd Ali R, Fong AYY, Wan Ahmad WA (2021) Sex and gender differences in presentation, treatment and outcomes in acute coronary syndrome, a 10 year study from a multi-ethnic Asian population: The Malaysian National Cardiovascular Disease Database-Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) registry. *PLoS One* 8;16(2):e0246474

183. De Leon K, Winokur EJ (2022) Examining Acute Coronary Syndrome Across Ethnicity, Sex, and Age. *The Journal for Nurse Practitioners* 18(1):31-35

184. Madan M, Qiu F, Sud M, Graham MM, Saw J, et al (2022) Clinical Outcomes in Younger Women Hospitalized With an Acute Myocardial Infarction: A Contemporary Population-Level Analysis. *Canadian Journal of Cardiology* <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.06.023>

185. Gupta V, Tahir SM, Yadav R D (2022) Acute anterior wall myocardial infarction: The importance of ST-Segment change in lead aVR. *Curr Med Issues* 20:63-8

186. Entezarjou A, Mohammad MA, Andell P, Koul S (2018) Culprit vessel: impact on short-term and long-term prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart* 5;5(2):e000852

187. Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, et al (2021) Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 15;323:13-18

188. Jacoby RM, Nesto RW (1992) Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 20(3):736-44

189. Niazi Gul ZK, Nisar A, Arslan M, Ammar A, Sohail SM, Ijaz A (2020) Diabetic jeopardize of acute myocardial infarction chest pain. *Pakistan Heart J* 53(4):349-353

190. Dhanya A, Praveen A, Manju D, Jaideep M, Lakshmanan G (2019) *Asian Journal of Nursing Education and Research* 9(1):102-108

191. Dillinger JG, Achkouty G, Albert F, Muller G, et al (2022) Deleterious synergistic effects of acute heart failure and diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome: Data from the FAST-MI Registries. *Arch Cardiovasc Dis* 115(5):264-275

192. Lemesle G, Puymirat E, Bonello L, Simon T, Steg PG, Ferrières J, et al (2022) Compared impact of diabetes on the risk of heart failure from acute myocardial infarction to chronic coronary artery disease. *Diabetes Metab* 48(1):101265

193. Khalill R, Han L, Jing C, Quan H (2009) The use of risk scores for stratification of non-ST elevation acute coronary syndrome patients. *Exp Clin Cardiol* 14(2):e25–e30

194. Kumar D, Ashok A, Saghir T et al (2021) Prognostic value of GRACE score for in-hospital and 6 months outcomes after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Egypt Heart J* 73: 22 <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00146-9>

195. Jitraknatee J, Ruengorn C, Nochaiwong S (2020) Prevalence and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in Primary Care Practice. *Sci Rep* 10(1):6205

196. Potier L, Roussel R, Zeller M, Schiele F, Puymirat E, Simon T, Danchin N (2020) Chronic Kidney Disease, Diabetes, and Risk of Mortality After Acute Myocardial Infarction: Insight From the FAST-MI Program. *Diabetes Care* 43(3):e43-e44
197. Cepeda-Valery B, Slipczuk L, Figueredo VM, Pressman GS, Morris DL, Lavie CJ, Romero-Corral A (2013) Association between obesity and infarct size: insight into the obesity paradox. *Int J Cardiol* 31;167(2):604-6
198. Sohn GH, Kim EK, Hahn JY, Song YB, Yang JH, et al (2014) Impact of overweight on myocardial infarct size in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a magnetic resonance imaging study. *Atherosclerosis* 235(2):570-5
199. Kanic V, Vollrath M, Frank B, Kanic Z (2021) An obesity paradox in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous intervention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 4;31(1):127-136
200. Fukuoka S, Kurita T, Dohi K, Masuda J, Seko T, et al (2019) Untangling the obesity paradox in patients with acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention (detail analysis by age). *Int J Cardiol* 15;289:12-18
201. Shahim B, Redfors B, Chen S, et al (2020) BMI, infarct size, and clinical outcomes following primary PCI: Patient-level analysis from 6 randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 13:965-972
202. Kim EJ, Jeong MH, Kim JH, Ahn TH, Seung KB (2017) Clinical impact of admission hyperglycemia on in-hospital mortality in acute myocardial infarction patients. *Int J Cardiol* 236:9–15
203. Pararajasingam G, Høfsten DE, Løgstrup BB, Egstrup M (2016) Newly detected abnormal glucose regulation and long-term prognosis after acute myocardial infarction: comparison of an oral glucose tolerance test and glycosylated haemoglobin A1c. *Int J Cardiol* 214:310–5
204. Ding XS, Wu SS, Chen H, Zhao XQ, Li HW (2019) High admission glucose levels predict worse short-term clinical outcome in non-diabetic patients with acute

myocardial infarction: a retrospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 19(1):163

205. Upur H, Li JL, Zou XG, Hu YY, Yang HY, et al (2022) Short and long-term prognosis of admission hyperglycemia in patients with and without diabetes after acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 21(1):114

206. Pradhan A, Jain N, Vishwakarma P, Sethi R, Narain VS, et al (2018) Evaluation of short-term outcomes of impaired creatinine clearance in patients with acute coronary syndromes: A prospective cohort study at tertiary care center. *Heart India* 6:66-71

207. Faxén J, Xu H, Evans M, Jernberg T, Szummer K, Carrero JJ (2019) Potassium levels and risk of in-hospital arrhythmias and mortality in patients admitted with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 274:52-58

208. Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al (2018) Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 138:2315–2325

209. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al (2001) Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 104:1108–1113

210. Zhao J, Zhang Y, Wei F, Song J, Cao Z, Chen C et al (2019) Triglyceride is an independent predictor of type 2 diabetes among middle-aged and older adults: a prospective study with 8-year follow-ups in two cohorts. *J Transl Med* 17(1):403

211. Hui J, Zhou J, Chou O, et al (2022) Triglyceride glucose index predicts risk of cardiometabolic and mortality outcomes among Chinese adults – a territory-wide longitudinal study. *JACC* 79(9):1531

212. Shah B, Baber U, Pocock SJ, Krucoff MW, Ariti C et al (2017) White Blood Cell Count and Major Adverse Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention in the Contemporary Era: Insights From the PARIS Study (Patterns of Non-

Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients Registry). *Circ Cardiovasc Interv* 10(9):e004981

213. Yang M, Liu J, Xu J, Sun T, Sheng L, Chen Z, et al (2015) Elevated Systemic Neutrophil Count Is Associated with Diabetic Macroalbuminuria among Elderly Chinese. *Int J Endocrinol* 2015: 348757

214. Zafir B, Jaffe R, Sliman H, Barnett-Griness O, Saliba W (2020) Lymphopenia and risk for long-term mortality among patients undergoing coronary angiography. *European Heart Journal* 41(2):ehaa946.1340

215. Vaduganathan M, Ambrosy AP, Greene SJ, Mentz RJ et al (2012) Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Circ Heart Fail* 5(6):750-8

216. Quan XQ, Wang RC, Zhang Q, Zhang CT, Sun L (2020) The predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in the prognosis of acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 20(1):338

217. Luke K, Purwanto B, Herawati L, Al-Farabi MJ, Oktaviono YH (2019) Predictive Value of Hematologic Indices in the Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci* 7(15):2428-2433

218. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J (2017) The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers* 2017:3041565

219. Mansiroglu AK, Sincer I, Gunes Y (2020) Assessment of neutrophil and neutrophil/lymphocyte ratio in coronary collateral developed patients with acute coronary syndrome. *Rev Assoc Med Bras* 66(7):954-959

220. Polyakova EA, Mikhaylov EN (2020) The prognostic role of high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol* 17(7):379-383

221. Musunuru K, Kral BG, Blumenthal RS, Fuster V, Campbell CY et al (2008) The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5(10):621-35
222. Mani P, Puri R, Schwartz GG, Nissen SE, Shao M, et al (2019) Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels With Adverse Cardiovascular Events and Death After Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial. *JAMA Cardiol* 4(4):314-320
223. Hamed GM, Fattah MFA (2015) Clinical Relevance of Matrix Metalloproteinase 9 in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 21(8):705-711
224. Wang KF, Huang P H, Chiang CH, et al (2013) Usefulness of plasma matrix metalloproteinase-9 level in predicting future coronary revascularization in patients after acute myocardial infarction. *Coronary Artery Dis* 24(1):23–28
225. Li T, Li X, Feng Y, Dong G, Wang Y, Yang J (2020) The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. *Mediators Inflamm* 2020:3872367
226. Brunetti ND, Munno I, Pellegrino PL et al (2011) Inflammatory Cytokines Imbalance in the Very Early Phase of Acute Coronary Syndrome: Correlations with Angiographic Findings and In-Hospital Events. *Inflammation* 34:58–66
227. Fedorov S, Kozlova I, Chernyaga U (2019) In vitro production of cytokines by monocytes/macrophages in patients with chronic heart failure. *The Pharma Innovation* 8(12):193-195
228. Федоров СВ, Ковальчук ЛЄ (2015) Каріологічні показники моноцитів/макрофагів у хворих на хронічну серцеву Запорозжский медицинский журнал 1(88):31-33
229. Perelshtein Brezinov O, Klempfner R, Zekry SB, Goldenberg I, Kuperstein R (2017) Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. *Medicine (Baltimore)* 96(9):e6226

230. Conway R, Byrne D, Cournane S, O’Riordan D, Coveney S, Silke B (2020) Troponin status predicts 30-day in-hospital mortality. *Vessel Plus* 4:25
231. Zdravkovic V, Mladenovic V, Colic M, Bankovic D, Lazic Z et al (2013) NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. *Kardiol Pol* 71(5):472-9
232. Целуйко ВЙ, Бен Салем Ф, Матузок ОЕ (2021) Рівень NT-proBNP як предиктор розвитку фібриляції передсердь у хворих на гострий коронарний синдром. *Медицина невідкладних станів* 2(97):101-107
233. Schellings DA, Adiyaman A, Dambrink JE, Gosselink AM, et al (2016) Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Vasc Health Risk Manag* 12:471-476
234. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D (2021) The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules* 12(1):46
235. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, et al (2015) Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35(3):725-32
236. Tanaka A, Shimabukuro M, Teragawa H, Okada Y, Takamura T, et al (2021) Reduction of estimated fluid volumes following initiation of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the placebo-controlled, randomized EMBLEM trial. *Cardiovasc Diabetol* 20(1):105
237. Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macesic H et al (2019) Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 21(7):932-942
238. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J (2005) Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 19;(4):CD003614

239. Xu L, Nagata N, Chen G, Nagashimada M, Zhuge F et al (2019) Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet. *BMJ Open Diabetes Res Care* 7(1):e000783
240. Lee MH, Neeland IJ, de Albuquerque Rocha N, Hughes C, Malloy CR, Jin ES (2021) A randomized clinical trial evaluating the effect of empagliflozin on triglycerides in obese adults: Role of visceral fat. *Metabol Open* 13:100161
241. Ceriello A, Ofstad AP, Zwiener I, Kaspers S, George J, Nicolucci A (2020) Empagliflozin reduced long-term HbA1c variability and cardiovascular death: insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Cardiovasc Diabetol* 19(1):176
242. Ozcelik S, Celik M, Vural A, Aydin B (2019) The effect of low and high dose empagliflozin on HbA1c and lipid profile in type 2 diabetes mellitus: A real-world data. *North Clin Istanbul* 7(2):167-173
243. Meiszterics Z, Kónyi A, Hild G, Sárszegi Z, Gaszner B (2017) Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes. *J Comp Eff Res* 6(8):649-657
244. Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kaspers S, Woerle HJ, Kim G, Broedl UC (2016) Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics* 38(6): 1299-1313
245. Guarini G, Huqi A, Morrone D, Capozza PFG, Marzilli M (2018) Trimetazidine and Other Metabolic Modifiers. *Eur Cardiol* 13(2):104-111
246. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al (2015) Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385(9976):1397-405
247. Zhang H, Liu M, Zhang Y, Li X (2019) Trimetazidine Attenuates Exhaustive Exercise-Induced Myocardial Injury in Rats via Regulation of the Nrf2/NF- κ B Signaling Pathway. *Front Pharmacol* 10:175

248. Zheng S, Du Y, Peng Q, Fan X, Li J, Chen M (2018) Trimetazidine Protects Against Atherosclerosis by Changing Energy Charge and Oxidative Stress. *Med Sci Monit* 24:8459-8468

249. Wang S, Zhang H, Yang H, Chen H, Sheng J (2019) Meta analysis of atorvastatin combined with trimetazidine in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease. *Journal of Chinese Physicians* 12:239-242

250. Liu XC, He GD, Lo K, Huang YQ, Feng YQ (2020) The Triglyceride-Glucose Index, an Insulin Resistance Marker, Was Non-linear Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Front Cardiovasc Med* 7:628109

251. Tritto I, Wang P, Kuppusamy P, Giraldez R, Zweier JL, Ambrosio G (2005) The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 46(1):89-98

252. Mehi T, yuniadi Y, Haryono N (2015) Trimetazidine Effect on Neutrophils count in Post IKKP. *J Kardiologi Indonesia* 35(4):202-208

253. Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW (2021) Trimetazidine in Heart Failure. *Front. Pharmacol* 11:569132

254. Danikiewicz A, Szkodziński J, Hudzik B, Korzonek-Szlacheta I, Gąsior M, Zubelewicz-Szkodzińska B (2017) Effects of trimetazidine on interleukin-2 and interleukin-8 concentrations in patients with coronary artery disease. *Can J Physiol Pharmacol* 95(6):759-762

255. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Wiviott SD, Blazing MA et al (2006) Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 114(4):281-8

256. Kawada-Watanabe E, Yamaguchi J, Sekiguchi H, Arashi H, Ogawa H, Hagiwara N (2020) Targeting high-sensitivity C-reactive protein levels in acute coronary syndrome patients undergoing contemporary lipid-lowering therapy: a sub-analysis of the HIJ-PROPER trial. *J Cardiol* 75(5):500-506

257. Scisciola L, Cataldo V, Taktaz F, Fontanella RA, Pesapane A, et al (2022) Anti-inflammatory role of SGLT2 inhibitors as part of their anti-atherosclerotic activity: Data from basic science and clinical trials. *Front Cardiovasc Med* 9:1008922
258. Iannantuoni F, M de Marañon A, Diaz-Morales N, Falcon R, et al (2019) The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Ameliorates the Inflammatory Profile in Type 2 Diabetic Patients and Promotes an Antioxidant Response in Leukocytes. *J Clin Med* 8(11):1814
259. Dhingra NK, Mistry N, Puar P, Verma R, Anker S, Mazer CD, Verma S (2021) SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail* 8(6):4693-4700
260. Januzzi JL Jr, Zannad F, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al (2021) EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol* 78(13):1321-1332
261. Hara A, Niwa M, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A, et al (2020) Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules* 4;10(9):1277
262. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, et al (2004) Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 25(20):1814-21

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСТЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102 DOI 10.29254/2077-4214-2021-4-162-99-102 *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*

2. Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118 [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-110-118](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-110-118) *(Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала статтю до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*

3. Бондарєва ОО (2022) Динаміка рівнів галектину-3 у хворих на гострі коронарні синдроми та цукровий діабет під впливом емпагліфлозину та триметазидину. Art of Medicine 3(23):18-21 DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.18

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Bondareva O, Fedorov S (2021) C-reactive protein as marker of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Proceedings of V International Scientific and Practical Conference “Scientific innovation in human life”, Manchester, UK, 17-19 November 2021 *(Здобувач здійснила огляд*

літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)

2. Fedorov SV, Bondareva OO (2021) The matrix degradation markers in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього», Дніпро, 12-13 листопада 2021 (*Здобувач здійснила огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*)

3. Bondareva OO, Fedorov SV (2021) The leucocytes count and leucocytes indices in patients with acute coronary syndrome and concomitant 2 type diabetes mellitus. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук», Одеса, 19-20 листопада 2021 (*Здобувач провела огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*)

4. Бондарєва ОО, Федоров СВ (2021) Активація моноцитів/макрофагів у хворих на гострий коронарний синдром та супутній цукровий діабет 2 типу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції в медичних та фармацевтичних науках», Київ, 3-4 грудня 2021 (*Здобувач здійснила огляд літератури, провела підбір та клінічне обстеження хворих та підготувала тези до друку. Співавтор проф. Федоров С.В. надавав консультативну допомогу)*)

5. Бондарєва ОО (2022) Ефективність емпагліфлозину в хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет. Збірник тез доповідей ХСІХ Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Чернівці, 14 жовтня 2022

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

1. Bondareva O (2021) The plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction and 2 type diabetes. Polish Journal of Science 45(1):27-29

ДОДАТОК А1

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. V International Scientific and Practical Conference “Scientific innovation in human life”, Manchester, UK, 17-19 November 2021 (публікація тез)
2. Міжнародна науково-практична конференція «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього», Дніпро, 12-13 листопада 2021 (публікація тез)
3. Міжнародна науково-практична конференція «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук», Одеса, 19-20 листопада 2021 (публікація тез)
4. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні тенденції в медичних та фармацевтичних науках», Київ, 3-4 грудня 2021 (публікація тез)
5. ХСІХ Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Чернівці, 14 жовтня 2022 (публікація тез)

ДОДАТОК Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Івано-Франківський обласний кардіологічний центр ІФОР» КМР

В.М. Якимчук
Прізвище І.Б.
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
« 11 » « 10 » 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- «Оптимізація лікування гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу із включенням емпагліфлозину та триметазидину»
(назва пропозиції для впровадження)¹
- Івано-Франківський національний медичний університет, 76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, Бондарева Олена Олександрівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
- Джерело інформації: Бондарева О.О. Ефективність емпагліфлозину в хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Харків, 14 жовтня 2022
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено за 2022 р. в «КНП "Коломийська центральна районна лікарня" КМР»
(назва лікувально-профілактичної установи)
- Строки впровадження: вересень - жовтень 2022 року _____
- Загальна кількість спостережень: 14 пацієнтів _____
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Збільшення толерантності до фіз.навантаження	на 25%	на 25%
Зменшення: летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 15%	на 15%

8. Зауваження, додатки: немає _____
« 11 » « 10 » 2022 р.

Відповідальний за впровадження _____ Петровський Р.В., зав. відділенням
(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «Центральна міська
 клінічна лікарня (ФМР) КМР
 _____ П.Р.Масляк
 _____ Прізвище І.Б.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 31 » _____ 10 _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оптимізація лікування гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу із включенням емпагліфлозину та триметазидину».
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Івано-Франківський національний медичний університет, 76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, Бондарева Олена Олександрівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Бондарева О.О. Ефективність емпагліфлозину в хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Харків, 14 жовтня 2022
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в «КНП "Коломийська центральна районна лікарня" КМР
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження: вересень - жовтень 2022 року _____
6. Загальна кількість спостережень: 14 пацієнтів _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Збільшення толерантності до фіз.навантаження	на 25%	на 25%
Зменшення: летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 15%	на 15%

8. Зауваження, додатки: немає _____
 « 31 » _____ 10 _____ 2022 р.

Відповідальний за впровадження _____ Вербовська О.С., зав. кардіологічним
 в-ням

(посада, підпис, ПІБ)

ДОДАТОК БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заступник директора Національного
 інституту серцево-судинної хірургії
 АМН України ім. М.М. Амосова
 з лікувально-координаційної роботи
 проф. Руденко К.В.
 Прізвище І.Б.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 10 » _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оптимізація лікування гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу із включенням ептагліфлозину та триметазидину».
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Івано-Франківський національний медичний університет, 76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, Бондарева Олена Олександрівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Бондарева О.О. Ефективність ептагліфлозину в хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Харків, 14 жовтня 2022
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в Національний інститут серцево-судинної хірургії АМН України ім. М.М. Амосова
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження: вересень - жовтень 2022 року _____
6. Загальна кількість спостережень: 11 пацієнтів _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Збільшення толерантності до фіз.навантаження	на 25%	на 25%
Зменшення: летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 15%	на 15%

8. Зауваження, додатки: немає _____
 « 10 » _____ 2022 р.

Відповідальний за впровадження лікар хірург - серцево-судинний
 (посада, підпис, ПІБ)
І.Б. Руденко д.т.о.

ДОДАТОК Б4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Оптимізація лікування гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу із включенням емплагліфлозину та триметазидину»
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Івано-Франківський національний медичний університет, 76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2, Бондарева Олена Олександрівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Бондарева О.О. Ефективність емплагліфлозину в хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми та перспективи розвитку української науки», Харків, 14 жовтня 2022
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2022 р. в _КНП"Коломийська центральна районна лікарня" КМР
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження: вересень - жовтень 2022 року _____
6. Загальна кількість спостережень: 14 пацієнтів _____
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) _____

Показники ³	За даними	
	Розробників ¹	Установи, яка проводила впровадження ²
Збільшення толерантності до фіз..навантаження	на 25%	на 25%
Зменшення: летальності інвалідності захворюваності частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	на 15%	на 15%

8. Зауваження, додатки: немає _____
«...» _____ 2022 р.

Відповідальний за впровадження _____ Луцак І.Б., зав. кардіологічним в-ням
(Ф.І.П., підпис, ПІБ)



ДОДАТОК В1

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор із науково-педагогічної та лікувальної роботи
 Івано-Франківського національного медичного університету
 доп. Тарас КОБРИН
 « 3 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників лейкограми».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини ПО, Івано-Франківський національний медичний університет

Термін впровадження: січень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 3 від 3.10 2022 р.).

**Завідувач кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини ПО
 Івано-Франківського національного медичного університету**

Д.мед.н., професор

Сергій ФЕДОРОВ

ДОДАТОК В2

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор із науково-педагогічної та лікувальної роботи
 Івано-Франківського національного медичного університету
 доц. Тарас КОБРИН
 « 11 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників лейкограми».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарєва, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка Івано-Франківський національний медичний університет

Термін впровадження: січень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 4 від 10 2022 р.).

**Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1,
 клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка
 Івано-Франківського національного
 медичного університету**

Д.мед.н., професор

Наталія ЧЕРНЮК

ДОДАТОК ВЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор із науково-педагогічної та лікувальної роботи
 Івано-Франківського національного медичного університету
 доц. Тарас КОБРИН
 « 19 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників лейкограми».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарєва, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини ім. проф. М.М. Бережницького, Івано-Франківський національний медичний університет

Термін впровадження: січень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 3 від 19-09 2022 р.).

**Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої
 медицини ім. проф. М.М. Бережницького
 Івано-Франківського національного
 медичного університету**

Д.мед.н., професор

Василь НЕЙКО

ДОДАТОК В4

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного університету
 доц. Геруш І.В.
 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників лейкограми».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет

Термін впровадження: травень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 5 від 06.10.2022 р.).

Завідувачка кафедри пропедевтики
 внутрішніх хвороб
 Буковинського державного
 медичного університету,
 д.мед.н., професор



Глашук Т.О.

ДОДАТОК В5



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор із науково-педагогічної та лікувальної роботи
Вінницького національного медичного університету
проф. *Тимо Олександр*
« 4 » *листопада* 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників лейкограми».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО, Вінницький національний медичний університет

Термін впровадження: травень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 6 від 1. 11. 2022 р.).

**Завідувачка кафедри терапевтичних
дисциплін та сімейної медицини ФПО
Вінницького національного
медичного університету**

Д.мед.н., професор

Осовська Н.Ю.

Осовська Н.Ю.

ДОДАТОК В6

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор із науково-педагогічної
та лікувальної роботи Національного
медичного університету
імені О.О. Богомольця



проф. Канюра О.А.
2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників лейкограми».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Bondareva OO, Fedorov SV (2021-2022) Markers of low-grade inflammation in patients with acute coronary syndrome and 2 type diabetes mellitus. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс 16-17(61-62):110-118

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

Термін впровадження: травень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 6 від 05.10.2022 р.).

Завідувач кафедри кафедри
пропедевтики внутрішньої
медицини №2, Національного
медичного університету
імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., професор

Кондратюк В.Е.

ДОДАТОК Д1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор із науково-педагогічної
та лікувальної роботи Національного
медичного університету
імені О.О.Богомольця

проф. Канюра О.А.

2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників активації моноцитів/макрофагів».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Бондарева ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини №3, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця.

Термін впровадження: травень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 5 від 03.10. 2022 р.).

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №3,
Національного медичного
університету
імені О.О.Богомольця,
д.мед.н., професор

Яременко О.Б.

ДОДАТОК Д2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор із науково-педагогічної та лікувальної роботи
Івано-Франківського національного медичного університету

доц. Тарас КОБРИН

« 31 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників активації моноцитів/макрофагів».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Бондарева ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра терапії, сімейної та екстреної медицини ПО, Івано-Франківський національний медичний університет.

Термін впровадження: січень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 3 від 3.10.2022 р.).

Завідувач кафедри терапії, сімейної та
екстреної медицини ПО
Івано-Франківського національного
медичного університету

Д.мед.н., професор

Сергій ФЕДОРОВ

ДОДАТОК ДЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор із науково-педагогічної та лікувальної роботи
Івано-Франківського національного медичного університету
доц. Тарас КОБРИН
« 4 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників активації моноцитів/макрофагів».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Бондарева ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка Івано-Франківський національний медичний університет.

Термін впровадження: січень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 2 від 4.10.2022 р.).

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1,
клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка
Івано-Франківського національного
медичного університету

Д.мед.н., професор

Наталія ЧЕРНЮК

ДОДАТОК Д4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор із науково-педагогічної та лікувальної роботи
Івано-Франківського національного медичного університету
доп. Тарас КОБРИН
« _____ » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників активації моноцитів/макрофагів».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Бондарева ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішньої медицини ім. проф. М.М. Бережницького, Івано-Франківський національний медичний університет.

Термін впровадження: січень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 3 від 15.09.2022 р.).

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої
медицини ім. проф. М.М. Бережницького
Івано-Франківського національного
медичного університету

Д.мед.н., професор

Василь НЕЙКО

ДОДАТОК Д5

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного медичного університету
 доц. Геруш І.В.
 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників активації моноцитів/макрофагів».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Бондарева ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет.

Термін впровадження: травень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 5 від 06.10.2022 р.).

Завідувачка кафедри пропедевтики
 внутрішніх хвороб
 Буковинського державного
 медичного університету,
 д.мед.н., професор



Глещук Т.О.

ДОДАТОК Д6

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Професор із науково-педагогічної та лікувальної роботи
 Вінницького національного медичного університету
 проф. _____
 «1» листопада 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Прогнозування перебігу гострих коронарних синдромів у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом вивчення показників активації моноцитів/макрофагів».

Установа-розробник: Івано-Франківський національний медичний університет (76008, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; Олена Бондарева, Сергій Федоров)

Джерела інформації: Бондарева ОО, Федоров СВ (2021) Маркери активації моноцитів у хворих на гострий коронарний синдром та цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини 4(162):99-102

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини ФПО, Вінницький національний медичний університет.

Термін впровадження: травень - вересень 2022 року.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол №6 від 1.11. 2022 р.).

Завідувачка кафедри терапевтичних
 дисциплін та сімейної медицини ФПО
 Вінницького національного
 медичного університету

Д.мед.н., професор

Осовська Н.Ю.

Осовська Н.Ю.