



В.Д. Сиволап, Н.С. Михайловська

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА, АСОЦІЙОВАНОГО З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *Q-інфаркт міокарда, метаболічний синдром, лікування, симвастатин, фенофібрат, кверцетин, предуктал MR*

В роботі наведені дані щодо оптимізації лікування інфаркту міокарда, асоційованого з метаболічним синдромом. Лікування інфаркту міокарда у хворих з метаболічним синдромом повинно бути комплексним і спрямованим на корекцію всіх наявних метаболічних і гемодинамічних порушень. При інфаркті міокарда зі стійкою елевацією сегменту ST у хворих з метаболічним синдромом на тлі базисної терапії (тромболітична терапія / первинна черезшкірна транслюмінальна ангіопластика, антиагреганти, антикоагулянти, нітрати, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ / блокатори АТ1) для корекції дисліпідемії доцільно використовувати симвастатин або фенофібрат. Фенофібрат має переваги при гіпертригліцеридемії та підвищенні рівня сечової кислоти. При наявності цукрового діабету повинні призначатись цукрознижуючі засоби та/або інсулін. Метаболічні розлади доцільно корегувати за допомогою кардіопротекторів кверцетина ("Корвітина") та предукталу MR.

Основними факторами ризику ішемічної хвороби серця та її загрозливого прояву інфаркту міокарда являються ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпидопрофілія, інсулінорезистентність, цукровий діабет, які є складовими частинами метаболічного синдрому (синдрому X) [3,8]. У пацієнтів з метаболічним синдромом, порівняно з особами без нього, атеросклероз розвивається на 10-15 років раніше, швидко прогресує і набагато частіше ускладнюється фатальними серцево-судинними розладами [4]. При сполученні ЦД 2 типу з МС наявність ІХС збільшується в три-чотири рази, смертність від цієї патології у вищезазначеного контингенту хворих трапляється в 80-90% випадків [5,8]. При ІХС з супутньою артеріальною гіпертензією інфаркт міокарда виникає у 3-4 рази частіше. Цукровий діабет 2 типу підвищує ризик ІХС у 2-4 рази. Абсолютний ризик коронарної смерті при ЦД удвічі вищий у чоловіків і у 4,7 разів у жінок порівняно з особами без діабету [8]. Супутній ЦД підвищує госпітальну летальність хворих на ІМ у 1,5-2 рази. 40-50% хворих на ЦД, що перенесли ІМ, помирають впродовж найближчих 5 років, що удвічі більше, ніж у загальній популяції [9]. У хворих на інфаркт міокарда, асоційований з цукровим діабетом, висока внутрішньогоспітальна смертність обумовлена поширенням зони некрозу та рецидивуючою ішемією, пізньою смертністю – зростанням частоти повторного інфаркту та розвитком застійної серцевої недостатності. Інфаркт міокарда у жінок, хворих на ЦД, перебігає важче і має менш сприятливий віддалений прогноз: частіше зустрічається післяінфарктна стенокардія, повторні ІМ, серцева недостатність, що обумовлює високу летальність [4,8].

Серед методів лікування інфаркту міокарда у хворих з МС та ЦД, ефективність яких підтверджена в багаточисельних дослідженнях, в перші години захворювання найбільше значення мають заходи, які сприяють зменшенню розміру інфаркту – тромболітична

терапія чи первинна черезшкірна транслюмінальна ангіопластика (при ІМ зі стійкою елевацією сегменту ST), застосування блокаторів глікопротеїна ІІb/ІІІa з наступним проведенням коронарографії протягом 24-48 годин і, за необхідності, черезшкірної транслюмінальної ангіопластики (при ІМ без стійкої елевації сегменту ST) [10,12,14,18]. При проведенні інвазивного відновлення коронарного кровообігу у хворих на ЦД доцільно використання стентів, вкритих препаратами з антипроліферативною дією, тому що в даній категорії хворих є великий ризик розвитку постінтервенційних стенозів, ніж у пацієнтів без ЦД. Таким чином, ЦД не є перешкодою для відбору пацієнтів при проведенні реваскуляризаційних процедур [1].

За відсутності протипоказань, в гострий період інфаркту міокарда у хворих з МС необхідне призначення препаратів наступних груп: антиагрегантів (аспірин та/або клопидогрель), антикоагулянтів (нефракціонований гепарин, низькомолекулярні гепарини), нітратів, β-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ (або блокаторів АТ1), при наявності цукрового діабету – цукрознижуючих засобів та/або інсуліну. В довготривалій перспективі необхідно використовувати антиагреганти (аспірин та/або клопидогрель), β-адреноблокатори, інгібітори АПФ (або блокатори АТ1) та ліпідзнижуючі засоби [6,7,10,16].

З урахуванням схильності хворих МС до тромбозування у зв'язку із збільшеною активністю проконвертину, підвищенням у плазмі крові рівня інгібітора тканинного активатора плазміногену-1 та фібриногену виправдане включення в терапію цих хворих антитромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів [1,2,10].

Антитромбоцитарні засоби зменшують можливість виникнення тромбоцитарного тромбу на ранніх етапах тромбоутворення і тим самим запобігають розвитку гострих коронарних синдромів та інших атеротромботичних ускладнень. Серед антитромбоцитарних засобів у хворих на ІХС та МС золотим стандартом як і



раніше залишається ацетилсаліцилова кислота. Згідно із сучасними рекомендаціями, всім хворим на ІМ та МС для проведення тривалої профілактики серцево-судинних ускладнень ацетилсаліцилову кислоту призначають в дозі (75-100) мг/сут (за відсутності протипоказань) [1,14].

В той же час препарат не інгібує адгезію тромбоцитів і не пригнічує їх секретуючу активність, має істотні індивідуальні відмінності в ефективності і побічні ефекти, зокрема життєнебезпечні шлунково-кишкові кровотечі. Вказане послугувало підставою для впровадження в клінічну практику нового класу антитромбоцитарних засобів – тієнопіридинових похідних – тіклопідина і клопідогреля, що блокують активацію тромбоцитів, індуковану АДФ.

Для корекції дисліпідемій рекомендується індивідуальний добір ліпідознижуючих препаратів з класів статинів чи фібраторів [1,10,15]. Секвестранти жовчних кислот не повинні призначатися при метаболічному синдромі тому, що вони сприяють розвитку гіпертригліцеридемії. Не слід застосовувати так само нікотинову кислоту, а також її пролонговані форми, оскільки вони сприяють розвитку порушення толерантності до глюкози і гіперглікемії. Уникають вживання пробуколу, що знижує рівень ХС ЛПВЩ.

Оптимальними препаратами в корекції дисліпідемії (ДЛП) при метаболічному синдромі є статини, за допомогою яких можна знизити в сироватці крові рівні загального ХС, ХС ЛПНЩ до бажаних, усунути супутню ГТГ без зниження вмісту ХС в антиатерогенних ЛПВЩ, ГМГ-КоА-редуктаза, як відомо, регулює ранні стадії синтезу ХС в печінці [19,27]. Статини пригнічують активність цього ферменту і тим самим, зменшують утворення ХС в гепатоцитах. Зменшення утворення ХС в клітинах печінки зумовлює появу на їх мембранах більшої кількості високоспецифічних рецепторів для ЛПНЩ. Одночасно уповільнюється синтез й вивільнення з гепатоцитів в кров ЛПДНЩ і ЛПНЩ, багатих на ХС. Статини здатні зменшувати концентрацію в плазмі крові АпоВ, що можливо, обумовлено не тільки прискоренням катаболізму ЛПНЩ рецепторним шляхом, але й гальмуванням синтезу АпоВ в печінці [27,29].

Найбільше розповсюдження в корекції змішаної ДЛП при МС набули такі представники класу статинів: ловастатин, симвастатин та аторвастатин. Добові дози препаратів добираються індивідуально.

Відповідно до рекомендацій ESC (2003) [30], для пацієнтів з клінічними проявами ССЗ і/або ЦД цільовими рівнями основних показників ліпідного обміну є ЗХС < 4,5 ммоль/л (174 мг/дл) та ХС ЛПНГ < 2,5 ммоль/л (97 мг/дл). Однак результати останніх досліджень вказують на значно більшу користь від додаткового зниження ХС ЛПНГ нижче 2,5 ммоль/л (97 мг/дл). Тому у доповненнях до рекомендацій АТР III

(Adult Treatment Panel III) цільовий рівень ХС ЛПНГ для пацієнтів з високим ризиком, серед яких хворі на ЦД, становить 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) [26].

Призначення статинів рекомендоване практично всім хворим на ЦД та супутню ІХС при відсутності протипоказань [1,2,5,10]. Дослідження (PROVE-IT, TNT) переконливо продемонстрували більш сприятливий вплив "агресивної" терапії статинами на прогноз хворих із ЦД та гострий коронарний синдром чи ІХС. Враховуючи ці дані, рекомендовано надавати перевагу вибору якомога вищих доз статинів (наприклад, для аторвастатину – 40-80 мг). На сьогодні цільові рівні ЗХС, ХС ЛПНГ для хворих на ЦД і супутню ІХС, порівняно з пацієнтами з ІХС, суттєво знижені [1]. Це зумовлено даними про сприятливий вплив статинів на прогноз цих пацієнтів у випадку досягнення більш низьких рівнів ліпідів. Деякі дослідники вважають за доцільне продовжувати терапію статинами навіть при зниженні рівня ліпідів нижче цільових.

На цій підставі ESC та EASD (2007) рекомендують призначати терапію статинами хворим на ЦД та супутню ІХС, незалежно від початкового рівня ХС ЛПНГ, і проводити її, орієнтуючись на досягнення цільового рівня < 1,8-2,0 ммоль/л (70-77 мг/дл) (клас I, рівень доказовості B).

Усім пацієнтам з МС та перенесеним ІМ слід рекомендувати тривалий прийом статинів [10]. Саме така терапія забезпечує стабілізацію та регрес атеросклеротичної бляшки і сприяє достовірному зниженню ризику розвитку повторних ІМ, мозкових інсультів, серцево-судинної та загальної смерті. На сьогодні не існує рекомендацій, які б обмежували у часі тривалість прийому статинів пацієнтами з МС.

Застосування фібраторів при МС зумовлене декількома важливими механізмами їх дії [20,21,23, 25,29]: пригнічуванням синтезу жирних кислот в печінці; стимуляцією катаболізму жирних кислот в гепатоцитах за допомогою їх р-окислення; зниженням синтезу в печінці ТГ і ЛПДНЩ; стимуляцією активності ліпопротеїдліпази, за допомогою якої здійснюється катаболізм ліпопротеїдів, збагачених ТГ таких як ЛПДНЩ; здатністю фібраторів підвищувати вміст в сироватці крові ХСЛПВЩ; зменшенням під впливом фібраторів концентрації в плазмі крові дрібних щільних частинок ЛПНЩ; здатністю фібраторів позитивно впливати на фібриноліз за рахунок їх прямої дії на синтез інгібітора активатора плазміногену, рівень якого підвищений у хворих з МС; зниженням при лікуванні фібратами рівня фібриногену в сироватці крові. Серед фібраторів, які вживаються в корекції ДЛП у осіб з МС, найбільшого поширення набули: гемфіброзил 900-1200 мг на добу; безафібрат 400-600 мг на добу; фенофібрат 200-300 мг на добу; ципрофібрат 100-200 мг на добу [25,29].

У рекомендаціях ESC і EASD (2007) визначено, що первинним пріоритетним завданням лікування хворих



на діабетичну ДЛП є нормалізація рівня ХС ЛПНГ (клас I, рівень доказовості А) [15]. Притаманне діабету підвищення рівня ТГ та зниження ХС ЛПВГ також потребує інтенсивної корекції для попередження серцево-судинних катастроф, у зв'язку з чим як вторинну мету (після корекції ХС ЛПНГ) визначено зниження ХС не-ЛПВГ (клас ІІ, рівень доказовості В). У рекомендаціях ESC і EASD гіпертригліцеридемія тепер визначається при рівні ТГ вище 2,0 ммоль/л (177 мг/дл), що є суттєво нижчим від раніше запропонованого АТР ІІ значення цього показника 2,3 ммоль/л (189 мг/дл) [1, 15].

В останній час для вторинної профілактики інфаркту міокарда у тому числі у хворих з метаболічним синдромом використовуються омега-3-поліненасичені жирні кислоти, які містять 1г омега-3 етилових ефірів. Вони пригнічують синтез ТГ та знижує рівень ЛПДНЩ, інгібують продукцію тромбоксана А₂ та лейкотрієна В₄, має протизапальні, антиагрегантні, гіпокоагуляційні, імуномодулюючі властивості.

β-адреноблокатори сприяють зниженню смертності у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом [28]. З урахуванням негативного впливу неселективних β-блокаторів на секрецію інсуліну, доцільніше призначати ті, які володіють метаболічним ефектом на β-адренорецептори, зокрема, карведилол та небіволол. При тривалому використанні неселективних β-адреноблокаторів побічною дією є збільшення концентрації ТГ і ХС ЛПНЩ, зниження вмісту ХС ЛПВЩ, що відсутнє при лікуванні карведилолом та небівололом. Крім того, їх застосування виправдане також кардіопротективною дією [12].

У пацієнтів на ІМ та МС застосування інгібіторів АПФ засновано на їх кардіопротективній та васкулопротективній властивості, здатності гальмувати ремоделювання міокарда, а також на антиішемічній, антипроліферативній і антиатерогенній дії [12, 14]. Інгібітори АПФ знижують синтез ангіотензину ІІ, мають антиадренергічний ефект, завдяки чому регулюють артеріальний тиск. Зменшення розмірів інфаркту міокарда при терапії інгібіторами АПФ відбувається завдяки підвищенню рівня брадикініну [7, 12].

Інгібітори АПФ ефективно знижують смертність і сповільнюють прогресування діабетичної нефропатії як на стадії мікроальбумінурії, так і протеїнурії, не мають негативних метаболічних ефектів [8]. Представники третього класу інгібіторів АПФ (гідрофільні ліки) є найбільш привабливими у відношенні призначення хворим на метаболічний синдром Х, тому що ліпофільні інгібітори АПФ другого класу схильні до осідання у жировій тканині, що призводить до зниження їх ефективності у хворих з ожирінням. В Україні з представників третього класу використовують лізиноприл.

Беручи до уваги наявність виражених метаболічних розладів кардіоміоцитів у хворих на цукровий діабет

2-го типу та метаболічний синдром, не менш важливим є розробка нових підходів до лікування ІХС та ІМ, які базуються на використанні медикаментів із властивостями мембраноцитопротекторів, що здійснюють безпосередній вплив на клітинний метаболізм, іонний гомеостаз, порушений метаболізм ішемізованих кардіоміоцитів, функцію мембран, перешкоджаючи розвитку незворотнього їх пошкодження при ішемії та реперфузії [16, 17, 31]. До препаратів, які володіють антиоксидантною та мембранопротекторною діями, відносяться кверцетин та триметазидін.

Кверцетин (3,5,7,3',4'-пентаоксифлавонол) – одна з найпоширеніших агліконових сполук флавоноїдних глікозидів лікарських рослин. За останні роки виявлений широкий спектр біологічної активності препарату [6, 11, 13]. Антиоксидантна дія кверцетину проявляється в тому, що він нейтралізує вільні радикали та захищає ліпідний шар біомембран від пошкодження, активізує ферменти власного антиоксидантного захисту організму (каталази та інші). Завдяки своїм антиоксидантним властивостям кверцетин використовується в якості кардіопротектора [6].

Протизапальна дія кверцетину пов'язана із його здатністю інгібувати активність 5-ліпоксигенази - ключового ферменту біотрансформації арахідонової кислоти по ліпоксигеназному шляху метаболізму в лейкотрієни, які мають виражені запальні властивості [11]. Кверцетину притаманні властивості імуномодулятора за рахунок збільшення фагоцитарної активності перитонеальних макрофагів, стимуляції активності природних клітин-кілерів. Кверцетин володіє антипроліферативним ефектом, який обумовлений його гальмівним впливом на процеси клітинного поділу. Вазопротекторний ефект кверцетину також пов'язаний із його антиоксидантними властивостями у відношенні до мембран клітинних елементів судин. Стимулюючи діяльність детоксикаційних ферментних систем організму, кверцетин проявляє антиоксидантний ефект [13].

Кверцетин діє на різні патогенетичні ланки атерогенезу. Зокрема, кверцетин здатний попереджувати перекисне окислення ліпопротеїдів низької щільності та блокувати набуті ними атерогенні властивості. Препарат впливає і на локальні судинні механізми атерогенезу, усуваючи ретракцію ендотелію та набряк інтими (чинники, що спричиняють розширення міжендотеліальних проміжків) та зменшуючи продукцію ендотелієм адгезивних молекул [13].

Кверцетину також притаманна властивість вазодилататора [11]. Блокуючи процеси протеїніназного фосфорилування та виключивши в кінцевому рахунку функціонування кальцієвої АТФ-ази, кверцетин порушує вхід кальція в клітину, тим самим попереджує вазоконстрикцію на рівні гладком'язевих клітин судин. Крім того, завдяки інактивації кверцетином ферменту аденозиндезамінази, підвищується вміст ендogenous аденозину в ендотеліальних клітинах, що

веде до вазодилатації. Кверцетин також підсилює продукування ендотелієм оксиду азоту (NO) – потужного вазорелаксуючого чинника.

Антиагрегантний та антикоагулянтний ефекти [6,11] кверцетину пов'язані із пригніченням синтезу лейкотрієнів і надходженням кальцію в тромбоцити, а також інгібуванням каталітичної активності тромбіну в реакції зв'язування фібриногену.

Триметазидин MR ("Предуктал MR", фірма "Servier", Франція) представляє собою 1-[(2,3,4-триметоксифеніл) метил]піперазин – представник нового покоління метаболічних препаратів, які діють безпосередньо на клітинному рівні. Триметазидин здійснює цитопротекторну, антиішемічну та антигіпоксичну дію на серцевий м'яз, підсилюючи синтез АТФ за рахунок переключення енергетичного метаболізму з β -окислення вільних жирних кислот на окислення глюкози, що є особливо важливим у хворих на цукровий діабет та метаболічний синдром [16]. У результаті підвищується економічність ресинтезу АТФ, перешкоджається реалізація метаболічних зрушень клітин із підтриманням запасів енергії, зменшується внутрішньоклітинний ацидоз. Стимулюючи утворення фосфоліпідів у клітинних мембранах із вільних жирних кислот, триметазидин попереджає їх накопичення і зумовлені цим несприятливі наслідки, тобто здійснює мембранопротекторну дію.

Продемонстровано покращення функціональних параметрів серцевої діяльності та підвищення толерантності до фізичного навантаження у хворих на ІХС з ЦД під впливом триметазидину [17]. Триметазидин збільшує фракцію викиду лівого шлуночка, зменшує симптоми серцевої недостатності, покращує функцію ендотелію та метаболізм глюкози у хворих на ЦД з ішемічною кардіоміопатією, сприяє зменшенню об'ємів та збільшенню фракції викиду лівого шлуночка у хворих на ІХС з ЦД [16]. Додавання триметазидину MR в комплексну терапію гострого ІМ у хворих на ЦД 2 типу супроводжується зменшенням госпітальної смертності та зменшенням розміру ІМ.

Згідно сучасним вимогам, при лікуванні цукрового діабету слід намагатись досягнення наступних показників глікемії – до 7,0 ммоль/л натще і до 10 ммоль/л протягом дня після їжі; рівень гліколізованого гемоглобіну не повинен перевищувати 7%.

Для досягнення вказаних цільових значень в арсеналі лікарів-ендокринологів є пероральні цукрознижувальні препарати: похідні сульфонілсечовини (гліклазид, глімепірид); похідні тiazолідиндіону (розіглітазон, піоглітазон); бігуаніди (метформін); інгібітори альфа-глюкозидази (акарбоза, миглітол).

Серед похідних сульфонілсечовини найбільш перспективними представниками є гліклазид модифікованого вивільнення (Діабетон MR, фірма "Servier", Франція) та глімепірид. Діабетон MR зменшує рівень

глюкози в крові, збільшує секрецію інсуліну β -клітинами, підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, нормалізує рівень глікогенсинтетази в скелетних м'язах [2]. Препарат зменшує прояви оксидативного стресу, відновлює функцію ендотелію, інгібує адгезію та агрегацію тромбоцитів, підвищує активність тканинного плазміногену і зменшує ризик розвитку мікротромбозів. Діабетон MR створений на основі унікального гідрофільного матриксу, що дозволило зменшити дозу гліклазиду в таблетці до 30 мг. Гідрофільний матрикс забезпечує поступове вивільнення діючої речовини протягом 24 годин, що відповідає циркадним коливанням глікемії у хворих цукровим діабетом 2 типу. Плавний фармакокінетичний профіль забезпечує стабільний контроль глікемії і мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії.

Глімепірид збільшує синтез глікогену за рахунок активації транслокації GLUT-1 і GLUT-4, зменшує швидкість глюконеогенезу в печінці, забезпечує низький ризик розвитку гіпоглікемії, має антиагрегаційний та антиатерогенний ефекти.

Механізм дії бігуанідів (фенформін, буформін і метформін) полягає у гальмуванні глюконеогенезу в печінці, збільшенні периферичної утилізації глюкози у м'язах, впливі на утворення інсуліну у β -клітинах, активації транспортування глюкози у м'язевій та жировій тканинах і зменшенні проявів інсулінорезистентності [2]. У зв'язку з високим ризиком розвитку лактоацидозу на тлі застосування фенформіну й буформіну єдиним бігуанідом, що використовується в теперішній час є метформін. Широке застосування препарату, особливо при лікуванні ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням, пов'язано також з його анорексигенним ефектом, здатністю уповільнювати всмоктування вуглеводів у кишечнику, зменшувати масу тіла пацієнтів, рівень гіперінсулінемії і атерогенних фракцій ліпопротеїдів в крові, гальмувати активність інгібітора активатора плазміногену, впливати на агрегаційну властивість тромбоцитів [8].

До відносно нової, перспективної групи пероральних антидіабетичних препаратів відносять модулятори дії інсуліну – глітазони або тiazолідиндіони, які підсилюють дію гормону в скелетних м'язах, жировій тканині та печінці за рахунок здатності взаємодії з певним класом ядерних рецепторів *peroxisome proliferators-activated receptor* [24]. Тiazолідиндіони здатні діяти на дисліпідемію, знижувати артеріальний тиск, зменшувати прояви ендотеліальної дисфункції, знижувати прозапальні показники, зменшувати тромбогенну активність [2]. Глітазони безпосередньо впливають на механізми розвитку резистентності до інсуліну та сприяють збереженню функції β -клітин. Найбільш вивченими і широко вживаним на сьогоднішній день серед представників глітазонів є розіглітазон і піоглітазон. Попередник розіглітазону – троглітазон – не знайшов



широкого клінічного застосування у зв'язку з високою гепатотоксичністю [9].

До цукрознижувальних пероральних препаратів належать також інгібітори ферменту α -глюкозидази – акарбоза, миглітол [2]. Препарати цієї групи гальмуєть всмоктування вуглеводів (оліго- і дисахаридів) у кишечнику, завдяки чому знижується післяпрандіальна гіперглікемія. Застосування акарбози сприяє нормалізації жирового обміну, зменшенню рівня холестерину, тригліцеридів в крові, нормалізації маси тіла хворих. Ці засоби можуть використовуватися в якості монотерапії при вперше виявленому ЦД 2 типу, особливо у осіб з ожирінням, або в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами.

Інсулінорезистентність, як первинна, так і вторинна, відіграє важливу роль в розвитку метаболічних порушень і, відповідно, може бути мішенню для втручання. З цією метою можуть бути використані деякі лікарські препарати, насамперед метформін та тiazолідиндіони, які зменшують інсулінорезистентність. Однак їх вплив на ризик серцево-судинних ускладнень у хворих з метаболічним синдромом не доведений.

До речовин, що знаходяться на стадії розробки і потенційно здатні підвищувати чутливість до інсуліну, відносять агоністи β -3 рецепторів, ферменти ліпідів, що беруть участь в обміні, і інгібітори ФНП- α .

Ранній початок інсулінотерапії при метаболічному синдромі (за виключенням випадків декомпенсації цукрового діабету) є небажаним, так як скоріше за все буде підсилювати прояви гіперінсулінізму. Однак, слід підкреслити, якщо є загроза ускладнень цукрового діабету або на тлі інфаркту міокарда виникла його декомпенсація, досягнення рівня нормоглікемії повинно бути здійснено за допомогою інсулінотерапії [3]. Інсулінотерапія повинна також призначатись при незадовільному ефекті від попереднього лікування. При цьому можлива її комбінація з пероральними цукрознижувальними препаратами.

Результати останніх років показали, що інсулін здійснює позитивний ефект на перебіг ІМ у хворих на ЦД не тільки завдяки модуляції енергетичного метаболізму кардіоміоцитів, а також внаслідок безпосередньої активації сигнальних шляхів, які підвищують виживаність кардіоміоцитів в умовах ішемії, пригнічення продукції ряду прозапальних цитокінів, активації NO-синтази, покращення насосної функції серця, протизапального та профібринолітичного ефектів [24].

Дієта. Зменшення маси тіла слід досягати за рахунок зниження калорійності харчування і раціоналізації складу їжі. В добовому раціоні вуглеводи повинні складати 50-60% і бути представлені в основному клітковиною і складними вуглеводами, які містяться в зернових продуктах, овочах і фруктах.

Споживання насичених жирів не повинно перевищувати 10% загальної калорійності їжі. При цьому

бажано замінити тваринні насичені жири ненасиченими рослинними і рибними жирами. Добове вживання білків не повинно перевищувати 15% загальної калорійності харчового раціону і чималу частину останніх повинні складати білки рослинного походження (бобові), а також пісних сортів м'яса, птиці та всіх сортів риби. Потрібно обмежити споживання харчової солі до 3,0 г на добу і води до 1,5 л.

Наші дослідження стосуються 140 хворих на Q-інфаркт міокарда (60 чоловіків та 80 жінок, середній вік – 57,3 \pm 4,7р.), які лікувалися в інфарктному відділенні міської клінічної лікарні швидкої та екстреної медичної допомоги: 110 хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом та 30 хворих на Q-інфаркт міокарда без метаболічних порушень (контрольна група).

У 60 хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом проведена порівняльна оцінка ефективності фенофібрату ("Ліпікарду", USV Limited) та симвастатину ("Симгалу", IVAX) на тлі базисної терапії ІМ фібринолітиками (стрептокіназою), β -блокаторами (карведилол), ІАПФ (лізиноприлом), антиагрегантами (аспірин або клопидогрель), антикоагулянтами (гепарин), цукрознижувальними засобами (гліметірид або глібенкламід).

Встановлено, що застосування фенофібрату в добовій дозі 200 мг або симвастатину в добовій дозі 20 мг в комплексній терапії Q-інфаркту міокарда з метаболічним синдромом на протязі 6 місяців приводить до суттєвого зниження рівня загального холестерину (на 25,2% і 21,8%), β -ліпопротеїдів (на 26,4% і 30,9%), підвищенню рівня α -холестерину (на 17,9% і 17,4%), зменшенню концентрації фібриногена (на 38,2% і 33,2%), C-реактивного білка (на 43% і 34,7% відповідно), а також зниженню внутрішньогоспітальної летальності. Застосування фенофібрату в добовій дозі 200 мг в комплексній терапії Q-інфаркту міокарда з метаболічним синдромом сприяє зниженню кількості рецидивів захворювання, частоти повторних госпіталізацій з приводу дестабілізації стану після виписки зі стаціонару, знижує рівень тригліцеридів (на 42,8%), інтерлейкіну-1 α (на 43,3%), сечової кислоти (на 28,6%) через 6 місяців від початку терапії.

У 50 хворих на Q-інфаркт міокарда з метаболічним синдромом вивчена клініко-гемодинамічна ефективність внутрішньовенної форми кверцетина ("Корвітина", Боршагівський хіміко-фармацевтичний завод). Препарат призначався в перші 6-12 год від розвитку інфаркту міокарда шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 5 діб за схемою: в 1-у добу - при надходженні по 0,5 г на 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно протягом 15-20 хвилин, через 2 год. - знову 0,5 г, через 12 год. – 0,5г; 2-а й 3-я доба – по 0,5 г на 50,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 2 рази на добу через 12 годин; 4-а й

5-а доба – 0,5 г на 50,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу [11].

Застосування кверцетина внутрішньовенно за схемою на тлі базисної терапії інфаркту міокарда у хворих з метаболічними порушеннями сприяє вірогідному зменшенню частоти розвитку ранньої післяінфарктної стенокардії (на 20%), шлуночкової екстрасистолії III-IV класу (на 16%), формування аневризми серця (на 12%), частоти використання наркотичних анальгетиків, а також приводить до поліпшення показників систолічної функції лівого шлуночка: зменшенню КДІ ЛШ (на 15,5%), КСІ ЛШ (на 23,1%), при одночасному збільшенні ФВ (на 30,5 %). Препарат має високу ефективність та добру переносимість, що дозволяє рекомендувати його у комплексній терапії в гострому періоді захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Лікування метаболічного синдрому у хворих на інфаркт міокарда повинно бути комплексним і спрямованим на корекцію всіх наявних метаболічних і гемодинамічних порушень.

2. Для корекції дисліпідемії у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом доцільно використовувати симвастатин або фенофібрат як ефективні гіполіпідемічні препарати з плейотропною дією. Фенофібрат має переваги при гіпертригліцеридемії та підвищенні рівня сечової кислоти.

3. Застосування кверцетина ("Корвітина") на тлі базисної терапії інфаркту міокарда у хворих з метаболічним синдромом сприяє зменшенню кількості ускладнень, а також приводить до поліпшення показників систолічної функції лівого шлуночка на госпітальному етапі лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- Березін О.Є. Концепція "пацієнта високого кардіоаскулярного ризику": в центрі уваги цукровий діабет і метаболічний синдром (огляд клінічних рекомендацій) // Укр.мед.часопис. - 2007. - №2(58). - III/IV. - С.20-23.
- Гльченко О.М. Лікування при цукровому діабеті 2-го типу. Коротке резюме систематичних оглядів Кокранівського співробітництва // Укр.мед.часопис. - 2007. - №2(58). - III/IV. - С.54-59.
- Коваленко В.М. Кардіологія в Україні: медичні і соціальні аспекти на сучасному етапі. Матеріали пленуму правління Українського наукового товариства кардіологів "Атеросклероз і ІХС. Сучасний стан проблеми". - Київ. - 2003. - С.15-16.
- Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсбергу // Нова медицина. - 2005. - №4(21). - С.18-23.
- Коваленко В.М. Атеросклероз і асоційовані з ним хвороби внутрішніх органів: загальна стратегія профілактики та етапність спеціалізованого лікування // Укр.кард. журн. - 2007. - №5. - С.8-11.
- Коваль Е. А., Прог Р. В. Оценка эффективности применения флавоноида кверцетина при остром инфаркте миокарда в отдаленный постинфарктный период // Серце і судини. - 2003. - № 4. - С.72-77.
- Мамедов М. Н., Перова Н. В., Косматова О. В. и соавт. Перспективы коррекции проявлений метаболического синдрома: влияние сочетанной гипотензивной и гиполипидемической терапии на уровень суммарного коронарного риска и тканевую инсулинорезистентность // Кардиология. - 2003. - №3. - С.13-19.
- Маньковський Б.М. Цукровий діабет як фактор ризику серцево-судинних захворювань у жінок // Нова медицина. - 2005. - №1. - С.38-39.
- Митченко Е.И. Метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Укр.-кард. журн. - 2007. - №5. - С.74-80.
- Мітченко О. І. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, преддіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів // Укр.мед.часопис. - 2007. - №2(58). - III/IV. - С.4-13.
- Мойбенко А. А., Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST // Журнал АМН України. - 2003. - Т.9, №2. - С.361-370.
- Нетяженко В., Доценко О. Гострий інфаркт міокарда - сучасні стандарти профілактики, діагностики, лікування та реабілітації // Ліки України. - 2003. - №6. - С5-12.
- Пархоменко А. Н., Иркин О. И., Кожухов С. Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и в клинической практике // Ліки України. - 2002. - №7-8. - С.2-11.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За редакцією Коваленка В.М., Лутая М.І, Сіренка Ю.М. - К., 2007. - 128с.
- Скибчик В.А., Соломенчук Т.М. Діабетична дисліпідемія. Аналіз рекомендацій "Цукровий діабет, преддіабет і серцево-судинні захворювання" Європейського товариства з кардіології (ESC) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) // Укр.мед.часопис. - 2007. - №2(58). - III/IV. - С.47-53.
- Ушаков А.В. Метаболическая терапия при остром инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом // Матеріали VI з'їзду ендокринологів України. Київ, 23-25 травня 2001 р. Ендокринологія. - 2001. - Т.6, додаток. - С.310.
- Ушаков А.В. Кардиопротекторы метаболического ряда в лечении острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом // Таврический медико-биологический вестник. - 2003. - №2. - С.149-152.
- Явелов И.С. Клинические аспекты тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда // Фарматека. - 2003. - №6. - С.14-24.
- Deedwania P., Barter P., Carmena R. et all. Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart



- disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New targets study // Lancet. - Vol.368. - P.919-928.
20. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study: A randomised study // Lancet.-2001.- Vol.357.-P.905-910.
 21. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study: A randomised study // Lancet.-2001.- Vol.357.-P.905-910.
 22. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patient with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial // Eur. Heart J. - 2000. - Vol. 21. -P.1537-1546.
 23. Elisaf M. et al. Effects of micronised fenofibrate & Losartan combination on uric acid metabolism on hypertensive patients with hyperuricemia // J. Cardio. Pharmacol. - 1999.- Vol.37.-P.60-63.
 24. Erbas T. Metabolic syndrome // Acta Diabetol. - 2003. - №40. -P.401-403.
 25. Gomez-Gerique J.A., Ros E., Olivan J. et al. Effect of atorvastatin and bezafibrate on plasma levels of C-reactive protein in combined (mixed) hyperlipidemia // Atherosclerosis. - 2002. - Vol. 162, № 2. -P.245-251.
 26. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // Circulation. - 2005. - Vol.112. -P.2735-52.
 27. Lefer A.M., Scalia R., Lefer D.J. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease // Cardiovasc. Res. - 2001. - Vol. 49, № 2. - P.281-287.
 28. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J. -2007. - Vol.28(20). -P.2525-2538.
 29. Wang T.D., Chen W.J., Lin J.W. et al. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: Relations with baseline lipid profiles// Atherosclerosis. - 2003. - Vol. 170. -P.315-323.
 30. Werf F., Ardissino D. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. - 2003. -Vol. 24. -P.28-66.
 31. Yellon D. M., Baxter G. F. Protection the ischaemic and reperfused myocardium in with acute myocardial infarction: distant dream or near reality? Heart. - 2000. - Vol. 83. -P.381-387.

Надійшла 17.01.2008р.

В.Д. Сыволап, Н.С. Михайловская

Особенности лечения инфаркта миокарда, ассоциированного с метаболическим синдромом

В работе представлены данные по оптимизации лечения инфаркта миокарда, ассоциированного с метаболическим синдромом. Лечение инфаркта миокарда у больных с метаболическим синдромом должно быть комплексным и направленным на коррекцию всех метаболических и гемодинамических нарушений. При инфаркте миокарда со стойкой элевацией сегмента ST у больных с метаболическим синдромом на фоне базисной терапии (тромболитическая терапия / первичная чрезкожная транслюминальная ангиопластика, антиагреганты, антикоагулянты, нитраты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ / блокаторы АТ1) для коррекции дислипидемии необходимо использовать симвастатин или фенофибрат. Фенофибрат имеет преимущества при гипертриглицеридемии и повышении уровня мочевой кислоты. При наличии сахарного диабета должны назначаться сахароснижающие препараты и / или инсулин. Метаболические нарушения целесообразно коррегировать при помощи кардиопротекторов кверцетина ("Корвитина") и предуктала MR.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, метаболический синдром, лечение, симвастатин, фенофибрат, кверцетин, предуктал MR

V.D. Syvolap, N.S. Mikhaylovskaya

Features of treatment of q-myocardial infarction associated with the metabolic syndrome

In work the treatment optimization of the myocardial infarction associated with the metabolic syndrome are submitted. Treatment of the myocardial infarction at patients with a metabolic syndrome should be complex and directed on correction of all metabolic and haemodynamics abnormalities. At myocardial infarction with ST-segment elevation at patients with a metabolic syndrome on a background of basic therapy (thrombolytic therapy / primary transcuteis angioplasty, antiaggregants, anticoagulants, nitrates, β -blockers, ACE-inhibitors / AT1-receptor blockers) for correction dyslipidemia it is necessary to use simvastatin or phenofibrate. Phenofibrate has an advantages at hypertriglyceridemia and increase of a level of urinary acid. At presence of a diabetes mellitus should be appointed glucose decreased preparations and / or insulin. Metabolic abnormalities it is expedient to correct with the cardioprotectors quercetin ("Corvitin") and trimetazidin (Preductal MR).

Key words: myocardial infarction, metabolic syndrome, treatment, simvastatin, phenofibrate, quercetin, trimetazidin

Відомості про авторів:

Сыволап В.Д., д.мед.н, профессор, зав. кафедры внутрішніх хвороб-1 ЗДМУ;

Михайловска Н.С., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб-1 ЗДМУ.

Адреса для листування:

Сыволап Віктор Денисович, 69000, м. Запоріжжя, вул. Перемоги 80. Тел.: (0612) 33-61-75