

УДК 616.13

DOI: 10.32345/USMYJ.4(119).2020.56-65

**Моцак Тетяна**

Асистент, аспірант кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Україна, м. Київ

## ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ НА ФОНІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ПІД ВПЛИВОМ ЦИЛОСТАЗОЛУ

**Анотація.** Метою роботи було вивчити особливості центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз (ГАС) та їх динаміку під впливом селективного інгібітора фосфодіестерази 3 цилостазолу. Стан центральної гемодинаміки вивчали у хворих трьох досліджуваних груп: 1 групу склали 48 пацієнтів з ГАС чоловічої статі, віком від 65 до 83 років з клінічними проявами ураження чотирьох судинних басейнів: коронарного, церебрального, мезентеріального і феморального; 2 групу склали 23 хворих на хронічний коронарний синдром (ХКС), постінфарктний кардіосклероз без супутньої судинної патології, чоловічої статі, середній вік  $68,5 \pm 6,5$  років, з клінічними проявами атеросклеротичного ураження лише коронарного русла. Контрольну групу (КГ) склали 18 практично здорових осіб чоловічої статі, середній вік по групі склав  $62,5 \pm 5,3$  роки. Пацієнти 1 групи були рандомізовані на дві підгрупи. Пацієнти першої підгрупи (ГАС-Ц) додатково до базисної терапії отримувала цилостазол (Ц) в дозі 100 мг двічі на добу, пацієнти другої підгрупи - підгрупа порівняння (ГАС-П) – отримували лише базисну терапію. Стан центральної гемодинаміки оцінювали методом ехокардіографії в М- та В-режимах. Біоелектричну активність міокарда оцінювали методом добового моніторингу електрокардіограми.

Отримані данні засвідчили достовірно менші показники як інотропної, так і хронотропної функції міокарда у хворих 1-ї групи порівняно з пацієнтами КГ ( $p < 0,05$ ), що проявилось достовірно значно меншими показниками хвилинного об'єму кровообігу ( $p < 0,01$ ). Порівняння показників центральної гемодинаміки хворих 1-ї групи з аналогічними показниками хворих 2-ї групи дозволило виявити достовірно менші значення частоти серцевих скорочень (ЧСС), фракції викиду лівого шлуночка (ФВ), швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда ( $V_{cf}$ ), ударного (УО) та хвилинного (ХОК) об'ємів кровообігу у хворих 1-ї групи ( $p < 0,05$ ). Після додаванням цилостазолу (Ц) до комплексної стандартної фармакотерапії, спостерігали посилення інотропної та хронотропної функції серця: ЧСС достовірно збільшилась на 9,1% ( $p < 0,05$ ), кінцево-сistolічний об'єм зменшився на 6,2%, фракція викиду зросла на 5,2% ( $p < 0,01$ ), хвилинний об'єм кровотоку збільшився на 14,9% ( $p < 0,01$ ), а швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда, на 4,7% ( $p < 0,05$ ), порівняно з даними до лікування. Важливо, що приріст функціональної активності міокарда (хронотропної та інотропної), під впливом Ц, був одночасно зі зменшенням проявів ішемії міокарда. Кількість больових (БЕІМ) та безбольових епізодів ішемії міокарда (ББЕІМ) достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилась – відповідно на 24,0% та 20,6%.

Таким чином, отримані нами дані показали що у хворих на генералізований атеросклероз з перенесеними інфарктом міокарда, ішемічним інсультом з синдромом переміжної кульгавості та стенозом мезентеріальних артерій, застосування інгібітора фосфодіестерази-3 Ц в складі комплексної стандартної фармакотерапії призводить до позитивного інотропного та хронотропного ефектів та загалом до збільшення хвилинного об'єму кровообігу. Важливо те, що збільшення функціональної активності міокарда у хворих на ГАС не збільшує прояви ішемії міокарда, а достовірно зменшує кількість БЕІМ та ББЕІМ ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** центральна гемодинаміка, генералізований атеросклероз, цилостазол, ішемія міокарда.

**Вступ.** Стан центральної гемодинаміки відіграє важливу роль в прогнозі ризику, розвитку та перебігу серцево-судинних подій у хворих на атеросклероз. Відповідно до Фрамінгемського дослідження, визначення профілю ризику серцево-судинних захворювань, нова концепція опирається на прогнозування не окремих коронарних подій, а на прогноз всіх наявних серцево-судинних захворювань (D'agostino R.B. et al., 2008). На сьогодні є очевидним, що ризик смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) повинен включати аналіз всієї сукупності ССЗ – інфаркту міокарда (ІМ), гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), транзиторної ішемічної атаки (ТІА), захворювань периферичних артерій (ЗПА), серцевої недостатності (Kullo I.J. et al., 2016). Такий більш широкий акцент на прогноз ризику смертності від ССЗ може бути особливо корисним при прогнозуванні перебігу захворювань у хворих похилого віку (Lloyd-Jones D, Adams RJ & Brown TM., 2010). При наявності достатніх компенсаторних можливостей серцево-судинної системи стан центральної гемодинаміки відіграє важливу роль в проведенні реабілітаційних заходів та медикаментозного лікування у хворих на генералізований атеросклероз.

Антиагрегантна терапія – є важливим компонентом в лікуванні гострих і хронічних захворювань артерій, які вражають коронарні та периферичні судини (Gurbel P.A., Fox K.A., Tantry U.S., ten Cate H., & Weitz J.I., 2019). Одним із таких препаратів є селективний інгібітор фосфодіестерази-3 – цилостазол. Крім антиагрегантної дії, яка проявляється блокуванням агрегації тромбоцитів, він також діє на клітини гладкої мускулатури та ендотелій, стимулює вазодилатацію та покращує ангиогенез (Лизогуб, Купчинская & Бугайцев, 2018; Chao T.H. et al., 2016). За даними Європейського товариства кардіологів, FDA (США), Американської асоціації серця та Американського коледжу кардіологів (2016 р.) цилостазол визнано ефективним препаратом для зменшення симптомів переміжної кульгавості (клас рекомендацій ІА)

(ESO, 2011; Gerhard-Herman M.D. et al., 2017). Також доведена ефективність Ц щодо вторинної профілактики ГПМК та ТІА, зменшення частоти розвитку рестенозів після стентування периферичних, коронарних і сонних артерій – (Лизогуб, Купчинская, Бугайцев, 2018; Friedland, S. N., Eisenberg, M. J., & Shimony, A., 2012; Uchiyama S. Et al., 2014). Проте застосування цилостазолу у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом залишається недостатньо вивченим на даний момент.

**Мета:** вивчити особливості центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на генералізований атеросклероз та їх динаміку під впливом селективного інгібітора фосфодіестерази 3 цилостазолу.

**Методи:** Було проведено відкрите рандомізоване дослідження з паралельними групами протягом 12 тижнів. Дослідження складалось з двох етапів: на першому етапі було вивчено стан центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих трьох досліджуваних груп. 1 групу (групу ГАС) склали 48 осіб чоловічої статі, вік обстежених хворих був в межах від 65 до 83 років. Кожний з пацієнтів даної групи мав в анамнезі ГПМК за ішемічним типом, ІМ, синдром переміжної кульгавості та атеросклеротичний стеноз arteria mesenterica superior більше 50%. Групу порівняння, 2 групу, склали 23 хворі на хронічний коронарний синдром (ХКС) чоловічої статі, середній вік  $68,5 \pm 6,5$  років, з перенесеним ІМ в анамнезі. Контрольну групу (КГ) склали 18 практично здорових осіб чоловічої статі, середній вік по групі склав  $62,5 \pm 5,3$  роки.

В дослідження не включали осіб з перенесеним ГПМК за геморагічним типом, перенесеним менш ніж за 6 місяців до включення в дослідження гострим ІМ або ГПМК за ішемічним типом, життєво небезпечними порушеннями серцевого ритму, серцевою недостатністю ІІА ст. за класифікацією М.Д.Стражеско-В.Х.Василенка та вище, неконтрольованою артеріальною гіпертензією, шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі, печінковою та нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями.

На другому етапі дослідження пацієнти групи ГАС були рандомізовані на дві підгрупи – підгрупу цилостазолу (гр. ГАС-Ц) або підгрупу порівняння (гр. ГАС-П) – у співвідношенні 1:1 з урахуванням вихідного віку (<70 або ≥70 років), як фактору стратифікації. Хворі підгрупи ГАС-П приймали тільки базисну терапію, яка включала: (бета-адреноблокатори, нітрати, ацетилсалцилову кислоту (АСК), інгібітори АПФ/сартани, статини) (Aboyans V. et al., 2018), а хворі підгрупи ГАС-Ц додатково до базисної терапії перорально приймали цилостазол («Плестазол» виробництва Київського вітамінного заводу, який має певні особливості складу – патент №83911 від 24 грудня 2012 р – додатково містить гіпромозу, що сприяє поступовому вивільненню активної речовини), починаючи з 50 мг 2 рази на добу (100мг/добу) за 30 хвилин до прийому їжі. Після 2 тижнів прийому доза Ц була збільшена до 100 мг 2 рази на добу (200 мг/добу). При збільшенні ЧСС більше ніж на 10 уд/хв дозу Ц не збільшували. При появі значних побічних ефектів прийом препарату припиняли.

Протокол дослідження був затверджений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (Протокол №116 від 29.11.2018). Всі пацієнти, які були включені в дослідження отримали детальну інформацію щодо методів обстеження, властивостей цилостазолу, та, після ознайомлення, підписали інформовану згоду.

Усім пацієнтам було проведено загальноклінічне обстеження (анамнез, об'єктивний огляд, вимірювання систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС)). Показники центральної гемодинаміки досліджували методом секторальної ехокардіографії в стані спокою (апарат НІТАСНІ, АЛОКА, AriettaS70) за загальноприйнятими методиками (Mitchell C. et al., 2019). Методом ехокардіографії визначали кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка, розраховували ударний об'єм (УО), хвилиний об'єм кровотоку (ХОК),

фракцію викиду (ФВ), швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда (Vcf). Визначення кісточково-плечового індекса (КПІ) проводили за допомогою сфігмоманометра та ультразвукового апарату (НІТАСНІ, АЛОКА, Arietta S70) за загальноприйнятою методикою (Aboyans V. et al., 2018). Визначення кількості та тривалості больових (БЕІМ) та безбольових епізодів ішемії міокарда (ББЕІМ) проводили за допомогою апарату холтерівського моніторингу ЕКГ (КадіоСенс «ХАЙ-МЕДИКА») за загальноприйнятими методиками.

Статистичну обробку даних досліджень проводили за допомогою програми Microsoft Excel, MedStat. Нормальність розподілу кількісних ознак визначали методом Шапіро-Уїлко. При порівнянні даних, що не відрізняються від нормального, використовували  $M \pm SD$ , де  $M$  - середнє арифметичне значення,  $SD$  - стандартне відхилення середнього. Для порівняння середніх двох незалежних вибірок при нормальному розподілі даних використовували критерій Ст'юдента. Для визначення достовірності динаміки показників застосовували метод попарно зв'язаних вибірок. Різницю між вибірками даних вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Дослідження показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у досліджуваних двох групах хворих дозволило виявити достовірні відмінності, порівняно з КГ. Найбільш суттєві відмінності показників центральної (ХОК, ЧСС, ПСО) та внутрішньосерцевої (КДО, КСО, УО, ФВ, Vcf) гемодинаміки були виявлені у хворих на ГАС (1 група), при порівнянні з хворими 2-ї (табл. 1).

Незважаючи на варіабельність ураження міокарда хворих 2-ї групи, які перенесли ІМ, ЧСС хворих 2-ї групи достовірно не відрізнялась від аналогічного показника осіб КГ ( $p > 0,05$ ). Одним із пояснень цього факту є адекватне застосування бета-адреноблокаторів у хворих 2-ї групи. Достовірно меншою на 9,8% була середньо групова ЧСС хворих 1-ї групи порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ). Порівняння ЧСС хворих 1-ї групи з хворими 2-ї групи, також засвідчило статистично значиму різницю на 14,5% ( $p < 0,05$ ). Достовірно менші



**Таблиця 1.** Показники центральної та внутрішньо серцевої гемодинаміки хворих КГ групи та хворих 1-ї та 2-ї груп (M±SD)

Показники	КГ (n=18)	1 група (n=48)	2 група (n=23)	P1-2	P1-3
	1	2	3		
ЧСС, уд/хв.	69,4±1,8	62,6±1,6	68,1±1,17	<0,05	>0,05
САТ, мм.рт.ст.	121,3±3,1	119,7±2,5	133,2±3,6	>0,05	<0,05
ДАТ, мм рт. ст.	80,4±2,2	86,5±2,3	90,7±2,3	>0,05	<0,05
КДО, мл	87,2±1,3	101,2±3,2	99,4±3,7	<0,05	>0,05
КСО, мл	28,3±1,1	50,3±2,1	46,1±3,2	<0,05	>0,05
УО, мл	58,9±1,3	50,9±1,3	53,3±2,0	<0,05	>0,05
ХОК, мл/хв	4,11±0,14	3,16±0,17	3,74±0,13	<0,01	>0,05
Vcf, окр/сек <sup>-1</sup>	1,24±0,11	1,06±0,09	1,07±0,09	<0,05	>0,05
ФВ, %	67,5±1,7	50,3±1,5	53,6±2,2	<0,05	>0,05
ПСО, дин.с.см <sup>-5</sup>	2118,2±135,5	2583,6± 167,8	2622,3 ±148,6	<0,05	<0,01
КПІ	1,03±0,04	0,56±0,05	0,94±0,05	<0,01	>0,05

**Примітка.** ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; КДО – кінцево-діастолічний об'єм; КПІ – кісточно-плечовий індекс; КСО – кінцево-сistolічний об'єм; ПСО – периферичний судинний опір; САТ – систолічний артеріальний тиск; УО – ударний об'єм; ФВ – фракція викиду; ЧСС – частота серцевих скорочень; Vcf – швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда

значення ЧСС у хворих на ГАС, порівняно з пацієнтами КГ та хворими 1-ї групи хворих, очевидно можна пояснити генералізованою ішемією багатьох органів, що в свою чергу веде до виснаження адаптивних нейрогуморальних механізмів.

Зміни САТ в фізіологічних умовах також є одним із основних показників адекватності нейрогуморальної регуляції периферичної гемодинаміки. На сьогодні відомо, що у хворих на атеросклероз ураження магістральних артерій великого та середнього калібру головного мозку, нирок та наднирників призводить до стійкого підвищення САТ та ДАТ. Разом з тим, у хворих на ГАС, які мають одночасне ураження атеросклеротичним процесом багатьох судинних басейнів, в тому числі церебрального, коронарного, мезентеріального та феморального, що проявляється ішемією відповідних органів, відомості про стан САТ та ДАТ відсутні. Отримані нами дані показали, що хворі 2-ї групи мали достовірно вищі показники САТ та ДАТ, ніж хворі КГ (p<0,05) (див.табл.1). Разом з тим, САТ хворих 1-ї групи (групи ГАС) в середньому по групі був достовірно меншим ніж у хворих, які перенесли

ІМ (2-а група) (p<0,05). Рівень ДАТ у хворих 2-ї групи був також достовірно вищим, ніж у обстежених КГ (p<0,05). У хворих 1-ї групи середньо групова величина ДАТ статистично значимо не відрізнялась від показників хворих 2-ї групи, але також і не відрізнялась від ДАТ КГ.

Таким чином, АТ у хворих 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї групи, в анамнезі яких був також перенесений ІМ та які мали клінічні прояви атеросклеротичного ураження лише одного судинного басейну мали вищі показники системного АТ, що на нашу думку свідчить про адекватну відповідь серцево-судинної системи на прояви ішемії життєво важливих органів. Достовірно менші значення ДАТ та САТ у хворих на ГАС (хворих 1-ї групи) свідчать про зменшення компенсаторних можливостей серцево-судинної системи.

Показники функціональної активності міокарда лівого шлуночка вивчали за допомогою секторальної ехокардіографії. Хворі 1-ї та 2-ї груп мали в анамнезі перенесений ІМ, чим пояснюється достовірно більші значення КДО та КСО (p<0,05). Збільшення розмірів лівого шлуночка в діастолу свідчить про

включення механізму Франка-Старлінга – компенсаторного механізму направлено на збільшення серцевого викиду, а збільшення КСО свідчить про зниження функціональної активності м'язів лівого шлуночка. Про статистично значиме зменшення скоротливої здатності лівого шлуночка свідчать також прямі його показники фракція викиду (ФВ) та швидкість циркуляторного скорочення волокон міокарда ( $V_{cf}$ ), які достовірно були меншими у хворих 1-ї та 2-ї груп ( $p < 0,05$ ). ФВ у пацієнтів 1 групи була нижчою на 25,5% ніж в КГ, а у пацієнтів 2 групи – на 20,6%, порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ). Показник  $V_{cf}$  у хворих на ГАС (пацієнтів 1 групи) був достовірно нижчий і складав  $1,06 \pm 0,09$  окр/сек-1, що було на 14,5% нижче, ніж в КГ ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2 групи, з перенесеним ІМ, показник  $V_{cf}$  був на 13,7% нижче, ніж в КГ ( $p < 0,05$ ).

Важливим інтегральним показником центральної гемодинаміки є хвилинний об'єм кровообігу – (ХОК), цей показник об'єднує характеристику основних складових регуляції кровотоку хронотропної та інотропної функцій міокарда. В стані спокою найнижчий ХОК спостерігали в 1-й групі хворих з генералізованим атеросклерозом. У відсотковому відношенні ХОК в 1-й групі був на 23,1% меншим ніж в контрольній групі ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів 2 групи, які перенесли ІМ, ХОК був нижче на 9,0%, ніж в КГ ( $p < 0,05$ ). Рівень КПП, який вказує на атеросклеротичне ураження периферичних артерій, у пацієнтів 1 групи був достовірно меншим на 45,6%, порівняно з КГ ( $p < 0,01$ ). А рівень КПП у хворих 2-ї групи не мав статистично значимої різниці від КГ і складав  $0,94 \pm 0,05$ .

Таким чином, у хворих на ГАС (1-а група) пригнічення центральної гемодинаміки, проявляється достовірно меншими показниками функції лівого шлуночка порівняно з хворими 2-ї групи які також перенесли ІМ, а саме: меншими ФВ та швидкістю циркулярного скорочення волокон міокарда ( $V_{cf}$ ) та більшими об'ємами лівого шлуночка в діастолу та систолу (КДО та КСО), що не можна пояснити лише ураженням міокарда ( $p < 0,05$ ). Більш того, ЧСС у хворих на ГАС була достовірно

меншою порівняно з хворими 2-ї групи (на 8,1%;  $p < 0,05$ ). На нашу думку, тривала ішемія життєво важливих органів призводить до виснаження нейрогуморальних компенсаторних механізмів, що пояснює, чому аналогічне атеросклеротичне ураження тільки одного судинного басейну, в даному випадку - коронарного русла (хворі 2 –ї групи), супроводжується достовірно кращими показниками центральної гемодинаміки.

За даними другого етапу дослідження, за яким пацієнти 1-ї групи ГАС, додатково до базисної терапії отримували Ц (ГАС-Ц), або лише базисну терапію (ГАС-П) протягом 12 тижнів, були виявлені зміни показників центральної гемодинаміки лише в підгрупі ГАС-Ц (таблиця 2).

В підгрупі хворих ГАС-Ц після проведеного комплексного лікування з додаванням Ц, ЧСС достовірно збільшилась на 9,1%, при цьому прискорення серцевого ритму спостерігали у всіх хворих групи ГАС-Ц крім одного пацієнта ( $p < 0,05$ ). Як свідчать численні дані літератури (Lee, M. Y., Kim, N. H., & Ko, J. S., 2020; Yoshikawa, H., Suzuki, M., Hashimoto, G., Otsuka, T., & Sugi, K., 2011), Ц проявляє прямий позитивний хронотропний та інотропний ефект, як у здорових людей, так і у хворих з судинною патологією. Крім того Ц, за даними Uchikawa, T., Fujino, T., Higo, T., Ohtani, K., Shiose, A., & Tsutsui, H., 2019 особливо ефективний у хворих з брадикардією.

Аналіз динаміки показників насосної та скоротливої функції лівого шлуночка: КДО, КСО, УО, ФВ та  $V_{cf}$ , під впливом Ц, засвідчив наявність позитивного інотропного ефекту Ц у хворих на ГАС. КСО після прийому Ц достовірно зменшився на 6,2%, порівняно зі станом до лікування ( $p < 0,05$ ). КДО мав тенденцію до зменшення, але достовірних змін ми не виявили ( $p = 0,1$ ). Динаміка УО, який є узагальненням змін КДО та КСО, засвідчила достовірно збільшення серцевого викиду в систолу, на 4,5%, що також підтверджено статистично значущим приростом ФВ на 5,2% ( $p < 0,01$ ). ХОК в підгрупі ГАС-Ц, під впливом лікування збільшився на 14,9%, порівняно з даними до лікування ( $p < 0,01$ ). Швидкість циркуляр-

**Таблиця 2.** Показники гемодинаміки хворих підгруп ГАС-Ц та ГАС-П до та після 12-тижневого лікування (M±SD)

Показники	ГАС-Ц (n=24)		ГАС-П (n=24)		P 1-2	P 3-4
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
	1	2	3	4		
ЧСС, уд/хв.	62,6±1,6	68,3±1,6	62,6±1,7	60,3±1,6	<0,05	>0,05
САТ, мм.рт.ст.	119,7±2,5	120,8±2,4	119,7±2,5	121,3±2,3	>0,05	>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	86,5±3,3	84,4±3,1	86,5±2,3	84,8±2,4	>0,05	>0,05
КДО, мл	101,2±3,2	100,4±3,7	101,2±3,2	100,9±3,1	>0,05	>0,05
КСО, мл	50,3±2,1	47,2±2,4	50,3±2,1	50,4±2,2	<0,05	>0,05
УО, мл	50,9±1,5	53,2±1,4	50,9±1,5	50,5±1,2	<0,01	>0,05
ХОК, мл/хв	3,16±0,17	3,63±0,18	3,18±0,17	3,11±0,16	<0,01	>0,05
Vcf, окр/сек <sup>-1</sup>	1,06±0,09	1,11±0,09	1,06±0,09	1,06±0,09	<0,01	>0,05
ФВ, %	50,3±1,3	52,9±1,3	50,3±1,3	50,1±1,4	<0,01	>0,05
ПСО, дин сек см <sup>5</sup>	2583,6± 167,8	2416,9± 173,6	2579,1± 166,2	2580,4± 166,4	<0,01	>0,05
КПІ	0,56±0,07	0,58±0,05	0,56±0,05	0,56±0,09	>0,05	>0,05

**Примітка.** ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; КДО – кінцево-діастолічний об'єм; КПІ – кісточково-плечовий індекс; КСО – кінцево-систолічний об'єм; ПСО – периферичний судинний опір; САТ – систолічний артеріальний тиск; УО – ударний об'єм; ФВ – фракція викиду; ЧСС – частота серцевих скорочень; Vcf – швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда,

ного скорочення волокон міокарда (Vcf), який є основним показником скорочувальної здатності лівого шлуночка, збільшився на 4,7% в підгрупі ГАС-Ц під впливом лікування (p<0,01).

Динаміка КПІ в результаті проведеного лікування як в групі ГАС-Ц так і в групі ГАС-П була не достовірною і мало значимою, що може вказувати на нетривалий прийом препарату. У хворих на ГАС середньогрупові показники артеріального тиску, як САТ так і ДАТ під впливом Ц суттєво не змінились (p=0,1). Щодо підгрупи ГАС-П, достовірних змін в показниках центральної гемодинаміки та рівня АТ після проведеного лікування не було виявлено.

Враховуючи те, що основними клінічними проявами ХКС є епізоди ішемії міокарда (ЕІМ), ми застосували для оцінки впливу Ц на міокард методику добового моніторингу ЕКГ. Дослідження проводили до призначення Ц та через 12 тижнів лікування в підгрупі хворих ГАС-Ц. Базисна фармакотерапія не змінювалась протягом прийому Ц. В підгрупі порівняння Ц не застосовували. Пацієнти

підгрупи порівняння впродовж 12 тижнів продовжували приймати базисну терапію.

До призначення Ц у хворих на ГАС-Ц, за результатами добового моніторингу ЕКГ загальна кількість БЕІМ та ББЕІМ складала в середньому 5,9±0,4 епізодів на добу з достовірним переважанням ББЕІМ (p<0,05). Кількість БЕІМ з депресією сегмента ST була на 15,7% більша, ніж БЕІМ з елевацією сегмента ST. При цьому середня тривалість болювих та безболювих ЕІМ складала 2,1±0,2 хвилини. Звертає на себе увагу постпрандіальний характер виникнення БЕІМ та ББЕІМ, на долю якого приходиться до 63,4% всіх ЕІМ.

Повторне Холтеровське моніторування ЕКГ проводили через 12 тижнів прийому Ц. Як видно з таблиці 3 кількість БЕІМ з елевацією сегмента ST достовірно зменшилась на 18,7%, а кількість БЕІМ з депресією сегмента ST – на 15,8% (p<0,05). Значне статистично значиме зменшення ББЕІМ порівняно з станом до прийому Ц складало 20,6%. Середня тривалість епізодів ішемії міокарда також зменшилась на 38,1% (p<0,01). В групі ГАС-П суттєвої динаміки не виявили.

**Таблиця 3.** Результати добового моніторингування ЕКГ у хворих підгруп ГАС-Ц та ГАС-П до та через 12 тижнів лікування (M±SD)

Показники	До лікування		Після лікування		P1-3
	ГАС-Ц n=24	ГАС-П n=24	ГАС-Ц n=24	ГАС-П n=24	
	1	2	3	4	
Кількість БЕІМ	2,5±0,2	2,4±0,2	1,9±0,2	2,4±0,3	<0,001
Кількість БЕІМ з депресією сегмента ST	1,9±0,1	1,8±0,1	1,6±0,1	1,7±0,1	<0,05
Кількість БЕІМ з елевацією сегмента ST	1,6±0,2	1,6±0,2	1,3±0,1	1,7±0,3	<0,05
Кількість ББЕІМ	3,4±0,3	3,3±0,3	2,7±0,3	3,5±0,3	<0,03
Середня тривалість ЕІМ та ББЕІМ, хв	2,1±0,2	2,2±0,3	1,3±0,2	1,9±0,3	<0,05

**Примітка:** ББЕІМ – безбольові епізоди ішемії міокарда; БЕІМ – больові епізоди ішемії міокарда.

### Обговорення результатів дослідження.

Таким чином, проведені нами дослідження стану центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ГАС показали зниження скорочувальної функції міокарда, про що свідчать достовірно менші показники ФВ та Vcf порівняно з аналогічними показниками пацієнтів контрольної групи (p<0,05). Враховуючи, що обстежені нами хворі на ГАС мали хронічний коронарний синдром, частина з них перенесла ІМ (52% пацієнтів), а 48% - мали в анамнезі гострий коронарний синдром та/або коронарне стентування, дані про зниження скоротливої функції міокарда є зрозумілими та очевидними. Проте питання фармакотерапії даних хворих є дуже важливим. Основне завдання при цьому, покращити кровопостачання органів, магістральні артерії яких уражені атероматозним процесом. Це можливо лише при покращенні центральної гемодинаміки і в першу чергу за рахунок збільшення скоротливої та насосної функції лівого шлуночка. Отримані нами данні свідчать, що прийом Ц в дозі 100 мг 2 рази на добу сприяє збільшенню ФВ на 5,2% та Vcf – на 4,7% (p<0,05). Позитивний фармакотерапевтичний ефект Ц проявився також у хронотропній дії - збільшення ЧСС на 9,1%. Загалом позитивна дія Ц на центральну гемодинаміку проявилась відносно незначним приростом інотропної та хронотропної функції міокарда, а в результаті головний інтегральний показник центральної

гемодинаміки – ХОК - збільшився на 14,9% (з 3,16±0,17л/хв до 3,63±0,18л/хв. (p<0,05). Певною мірою цьому сприяв вазодилатативний ефект Ц, про що свідчить зменшення ПСО на 6,5%. Важливо, що збільшення функціональної активності міокарда під впливом Ц, поєднувалось зі зменшенням проявів ішемії міокарда, а це можливо в тому випадку, коли коронарна гемодинаміка покращується.

### Висновки.

1. У хворих на ГАС з клінічними проявами атеросклеротичного ураження чотирьох судинних басейнів: коронарного, церебрального, мезентеріального та феморального спостерігаються достовірно менші значення основних показників центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки ФВ, Vcf, ЧСС, ХОК, які відображають функціональний стан міокарда, порівняно з хворими на ХКС (постінфарктний кардіосклероз).
2. У хворих на генералізований атеросклероз з перенесеними: інфарктом міокарда, ішемічним інсультом та синдромом переміжної кульгавості застосування інгібітора фосфодіестерази-3 цилостазолу в складі комплексної стандартної фармакотерапії спричиняє позитивний інотропний та хронотропний ефект, веде до збільшення об'єму кровообігу і при цьому зменшує прояви ішемії міокарда.

**Фінансування:** Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.



## ЛІТЕРАТУРА

- Лизогуб, В. Г., Купчинська, Е., & Бугайцев, А. А. (2018). Цилостазол–антиагрегант с большими перспективами. Ліки України, (2), 218.с.10-15
- Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. L. E., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., ... & Espinola-Klein, C. (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular .... European heart journal, 39(9), 763-816
- Chao, T. H., Chen, I. C., Lee, C. H., Chen, J. Y., Tsai, W. C., Li, Y. H., ... & Tseng, W. K. (2016). Cilostazol enhances mobilization of circulating endothelial progenitor cells and improves endothelium-dependent function in patients at high risk of cardiovascular disease. *Angiology*, 67(7), 638-646.
- D'agostino, R. B., Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., & Kannel, W. B. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation*, 117(6), 743-753.
- Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO), Authors/Task Force Members, Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M. L., Baumgartner, I., ... & Erbel, R. (2011). ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 32(22), 2851-2906.
- Friedland, S. N., Eisenberg, M. J., & Shimony, A. (2012). Meta-analysis of randomized controlled trials on effect of cilostazol on restenosis rates and outcomes after percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*, 109(10), 1397-1404.
- Gerhard-Herman, M. D., Gornik, H. L., Barrett, C., Barshes, N. R., Corriere, M. A., Drachman, D. E., ... & Lookstein, R. (2017). 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11), e71-e126.
- Gurbel, P. A., Fox, K. A., Tantry, U. S., ten Cate, H., & Weitz, J. I. (2019). Combination antiplatelet and oral anticoagulant therapy in patients with coronary and peripheral artery disease: Focus on the COMPASS trial. *Circulation*, 139(18), 2170-2185.
- Kullo, I. J., Jouni, H., Austin, E. E., Brown, S. A., Kruisselbrink, T. M., Isseh, I. N., ... & Broeckel, U. (2016). Incorporating a genetic risk score into coronary heart disease risk estimates: effect on low-density lipoprotein cholesterol levels (the MI-GENES clinical trial). *Circulation*, 133(12), 1181-1188.
- Lee, M. Y., Kim, N. H., & Ko, J. S. (2020). Protective Effect of Cilostazol Against Restraint Stress Induced Heart Failure in Post-Myocardial Infarction Rat Model. *Chonnam medical journal*, 56(3), 180–185.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ & Brown TM (2010) on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee et al.Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*.;121:e1–e170.]
- Mitchell, C., Rahko, P. S., Blauwet, L. A., Canaday, B., Finstuen, J. A., Foster, M. C., ... & Velazquez, E. J. (2019). Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 32(1), 1-64
- Uchikawa, T., Fujino, T., Higo, T., Ohtani, K., Shiose, A., & Tsutsui, H. (2019). Cilostazol Is Useful for the Treatment of Sinus Bradycardia and Associated Hemodynamic Deterioration Following Heart Transplantation. *International heart journal*, 60(5), 1222–1225.
- Uchiyama, S., Shinohara, Y., Katayama, Y., Yamaguchi, T., Handa, S., Matsuoka, K., ... & Kitagawa, Y. (2014). Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovascular diseases*, 37(4), 296-303.
- Yoshikawa, H., Suzuki, M., Hashimoto, G., Otsuka, T., & Sugi, K. (2011). Impact of cilostazol on left ventricular geometry and function: assessment by tissue Doppler imaging and two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 28(4), 431–437.



**Motsak Tatiana**

PhD student, an assistant of Department of Internal Medicine No4 O.Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kyiv.

**THE FEATURES OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME ON THE BACKGROUND OF GENERALIZED ATHEROSCLEROSIS UNDER THE INFLUENCE OF CILOSTAZOL**

**Abstract.** The aim of the work was to study the features of central and intracardiac hemodynamics in patients with generalized atherosclerosis (GAS) and their dynamics under the influence of a selective inhibitor of phosphodiesterase 3 cilostazol. The condition of central hemodynamics was studied in patients of three study groups: 1 group consisted of 48 male GAS patients aged 65 to 83 years with clinical manifestations of lesions of four vascular territories: coronary, cerebral, mesenteric and femoral; Group 2 consisted of 23 patients with chronic coronary syndrome (CCS), postinfarction cardiosclerosis without concomitant vascular pathology, males mean age  $68.5 \pm 6.5$  years, with clinical manifestations of atherosclerotic lesions of the coronary artery only. The control group (CG) consisted of 18 almost healthy males, the mean age in the group was  $62.5 \pm 5.3$  years. Patients in group 1 were randomized into two subgroups. Patients of the first subgroup (GAS-C) in addition to basic therapy received cilostazol (C) at a dose of 100 mg twice a day, patients of the second subgroup - comparison subgroup (GAS-P) - received only basic therapy. The condition of central hemodynamics was assessed by echocardiography in M- and B-modes. The bioelectrical activity of the myocardium was assessed by the method of daily monitoring of the electrocardiogram.

The obtained data showed significantly lower indicators of both inotropic and chronotropic myocardial function in patients of the 1st group compared to the patient with CG ( $p < 0.05$ ), which was significantly lower in minute volume of blood circulation ( $p < 0.01$ ). The comparison of central hemodynamics of patients of the 1st group with similar indicators of patients of the 2nd group revealed significantly lower values of heart rate (HR), left ventricular ejection fraction (EF), circular rate of myocardial fibers (Vcf), stroke volume (SV) and minute blood volume (MBV) in patients of the 1st group ( $p < 0.05$ ). After the addition of cilostazol (C) to the complex standard pharmacotherapy, an increase in inotropic and chronotropic cardiac function was observed: heart rate significantly increased by 9.1% ( $p < 0.05$ ), end-systolic volume decreased by 6.2%, ejection fraction increased by 5.2% ( $p < 0.01$ ), minute blood flow increased by 14.9% ( $p < 0.01$ ), and the rate of circular contraction of myocardial fibers increased by 4.7% ( $p < 0, 05$ ), compared with data before treatment. It is important that the increase in functional activity of the myocardium (chronotropic and inotropic), under the influence of C, was simultaneously with a decrease in the manifestations of myocardial ischemia. The number of painful (PEIM) and painless episodes of myocardial ischemia (PIEIM) probably decreased - by 24.0% and 20.6%, respectively ( $p < 0.05$ ).

Thus, our data showed that in patients with generalized atherosclerosis with myocardial infarction, ischemic stroke with intermittent claudication and stenosis of the mesenteric arteries, the use of phosphodiesterase-3 inhibitor C as a part of complex standard pharmacotherapy and leads to increase in minute volume of blood circulation. Importantly, the increase in myocardial functional activity in patients with GAS does not increase the manifestations of myocardial ischemia, but significantly ( $p < 0.05$ ) reduces the number of PEIM and PIEIM.

**Key words:** central hemodynamics, generalized atherosclerosis, cilostazol, myocardial ischemia.

**Моцак Татьяна**

Ассистент, аспирант кафедры внутренней медицины №4 Национального медицинского университета имени Богомольца, Украина, Киев

## **ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИЛОСТАЗОЛА**

**Аннотация.** Целью работы было изучить особенности центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных генерализованным атеросклерозом (ГАС) и их динамику под влиянием селективного ингибитора фосфодиэстеразы 3 цилостазолу. Состояние центральной гемодинамики изучали у больных трех исследуемых групп: 1 группу составили 48 больных ГАС мужского пола в возрасте от 65 до 83 лет с клиническими проявлениями поражения четырех сосудистых бассейнов: коронарного, церебрального, мезентериального и феморального; 2 группу составили 23 больных с хроническим коронарным синдромом (ХКС), постинфарктным кардиосклерозом без сопутствующей сосудистой патологии, мужского пола, средний возраст  $68,5 \pm 6,5$  лет, с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения только коронарного русла. Контрольную группу (КГ) составили 18 практически здоровых лиц мужского пола, средний возраст по группе составил  $62,5 \pm 5,3$  года. Пациенты 1 группы были рандомизированы на две подгруппы. Пациенты первой подгруппы (ГАС-Ц) дополнительно к базисной терапии получали цилостазол (Ц) в дозе 100 мг дважды в сутки, пациенты второй подгруппы - подгруппа сравнения (ГАС-П) - получали только базисную терапию. Состояние центральной гемодинамики оценивали методом эхокардиографии в М и В-режимах. Биоэлектрическую активность миокарда оценивали методом суточного мониторинга электрокардиограммы.

Полученные данные показали достоверно меньшие показатели как инотропной, так и хронотропной функции миокарда у больных 1-й группы по сравнению с пациентами КГ ( $p < 0,05$ ), проявилось достоверно значительно меньшими показателями минутного объема кровообращения ( $p < 0,01$ ). Сравнение показателей центральной гемодинамики больных 1-й с аналогичными показателями больных 2-й группы позволило выявить достоверно меньшие значения частоты сердечных сокращений (ЧСС), фракции выброса левого желудочка (ФВ), скорости циркулярного укорочения волокон миокарда ( $V_{cf}$ ), ударного (УО) и минутного (МОК) объемов кровообращения у больных 1-й группы ( $p < 0,05$ ). После добавления цилостазола (Ц) к комплексной стандартной фармакотерапии, наблюдали усиление инотропной и хронотропной функции сердца: ЧСС достоверно увеличилось на 9,1% ( $p < 0,05$ ), конечно-систолический объем уменьшился на 6,2%, фракция выброса выросла на 5,2% ( $p < 0,01$ ), минутный объем кровотока увеличился на 14,9% ( $p < 0,01$ ), а скорость циркулярного сокращения волокон миокарда, на 4,7% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными до лечения. Важно, что прирост функциональной активности миокарда (хронотропной и инотропной), под влиянием Ц, был одновременно с уменьшением проявлений ишемии миокарда. Количество болевых (БЕИМ) и безболевой эпизодов ишемии миокарда (ББЕИМ) достоверно уменьшились - соответственно на 24,0% и 20,6% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные нами данные показали, что у больных с генерализованным атеросклерозом и перенесенными: инфарктом миокарда, ишемическим инсультом с синдромом перемежающейся хромоты и стенозом мезентериальных артерий, применение ингибитора фосфодиэстеразы-3 Ц в составе комплексной стандартной фармакотерапии приводит к положительному инотропному и хронотропному эффектам и вообще к увеличению минутного объема кровообращения. Важно то, что увеличение функциональной активности миокарда у больных ГАС не увеличивает проявления ишемии миокарда, а достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшает количество БЕИМ и ББЕИМ.

**Ключевые слова:** центральная гемодинамика, генерализованный атеросклероз, цилостазол, ишемия миокарда.