

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი  
თბილისის შპს კარდიოლოგიური კლინიკა

თამარ სვანიძე

მეტაბოლური თერაპიის გავლენა მიოკარდიუმის  
მწვავე ინფარქტის მიმდინარეობაზე

14.00.06 – კარდიოლოგია

დისერტაცია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო  
ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი \_მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი ირაკლი მეგრელაძე

თბილისი,

2006

## შ ი ნ ა ა რ ს ი

დისერტაციაში გამოყენებული შემოკლებები.

შესავალი.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1. მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმი ნორმაში.

1.2. იშემიური მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმი.

1.3. მეტაბოლური თერაპიის გავლენა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მიმდინარეობაზე.

თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები.

თავი III. კვლევის შედეგები.

3.1. მეტაბოლური თერაპიის გავლენა გულის კუნთის ბიოელექტრულ აქტივობაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს.

3.1.ა. მეტაბოლური თერაპიის გავლენა დაზიანების პოტენციალზე.

3.1.ბ. მეტაბოლური თერაპიის გავლენა არიტმიებზე.

3.2. მეტაბოლური თერაპიის გავლენა გულის კუნთის ბიომექანიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების მიხედვით.

თავი IV. კვლევის შედეგების განხილვა.

დასკვნა.

პრაქტიკული რეკომენდაციები.

ლიტერატურა.

## შ ე მ ო კ ლ ე ბ ე ბ ი

მმი ----- მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი

გიკ ----- მაპოლარიზებული ხსნარი (გლუკოზა–ინსულინი–  
კალიუმი)

გიდ ----- გულის იშემიური დაავადება

ატფ ----- ადენოზინტრიფოსფორმჟავა

პდჰ ----- პირუვატდეჰიდროგენაზა

- ეკგ ----- ელექტროკარდიოგრამა
- EDD----- საბოლოო დიასტოლური ზომა
- ESD----- საბოლოო სისტოლური ზომა
- EDV----- საბოლოო დიასტოლური მოცულობა
- ESV----- საბოლოო სისტოლური მოცულობა
- SV ----- დარტყმითი მოცულობა
- EF ----- განდევნის ფრაქცია

## შესავალი

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი (მმი), როგორც გულის იშემიური დაავადების გამოვლინების მწვავე ფორმა, დინამიკური პროცესია, რომლის განვითარების ძირითადი ეტაპებია იშემია, იშემიური დაზიანება და ნეკროზი. პირველი ორი ეტაპი შექცევადი ხასიათისაა და დროული რეპერფუზიის შემთხვევაში უკუგანვითარებას განიცდის, ხოლო მესამე ეტაპი ანუ უჯრედის კვდომა უჯრედის შეუქცევადი დესტრუქციაა, რომელიც მიმდინარეობს იშემია-რეპერფუზიის ფონზე კოაგულაციური ნეკროზისა და აპოპტოზის გზით [M. Mocanu et al., 2000; Fortuno M.A. et al., 2001; M C. Mold et al., 2001; Niessen H.W. et al., 1999; G. Olivetti et al., 1994]. ფარბისა და თანაავტორების [A. Farb et al., 2000] მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ იშემია-რეპერფუზიის დროს მრავალი კარდიომიოციტი ზიანდება იშემიური ზონის მოსაზღვრე უბანშიც. მწვავე კორონარული უკმარისობის შედეგად გულის კუნთში ყალიბდება სტრუქტურულად და ფუნქციურად ჰეტეროგენული კერა, რომლის შესწავლის საფუძველზეც გაჩნდა ისეთი ახალი “იშემიური სინდრომების” მცნება, როგორიცაა მიოკარდიუმის “ჰიბერნაცია”, “სტანინგი”, “მეტაბოლური ადაპტაცია” [Amocoba E. H. 2000]. როგორც დაზიანების კერაში, ისე მის ირგვლივ მყოფ ქსოვილში განვითარებული დისმეტაბოლური ცვლილებების ხასიათი და სიმძიმე მნიშვნელოვანწილად განსაზღვრავს მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის კლინიკურ მიმდინარეობას და გამოსავალს. აქედან გამომდინარე, აღნიშნული დაავადების ტრადიციული მიდგომების გვერდით აქტუალობას იძენს დაზიანების კერის მეტაბოლური კორექციის პრობლემა. იშემიური მიოკარდიუმის მეტაბოლური დაცვის კონცეფცია ემყარება იმ ფაქტს, რომ გლიკოლიზი უზრუნველყოფს

უჯრედის ბიოენერგეტიკას ატფ-ის მარაგის შექმნის სახით როგორც ანაერობულ, ისე აერობულ პირობებში და მასთან მოიხმარს ჟანგბადს გაცილებით ნაკლები რაოდენობით, ვიდრე თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დაშლის პროცესი-ლიპოლიზი. უჯრედის ჰიპოქსიის პირობებში გლიკოლიზის აერობული ეტაპი ბლოკირებულია მიტოქონდრიაში მიმდინარე ლიპოლიზის ერთ-ერთი რგოლის- $\beta$ -ოქსიდაციის მიერ, რაც იწვევს ისედაც დეფიციტური ჟანგბადის არაეკონომიურ ხარჯვას. აქედან გამომდინარე, მწვავე იშემიური დაზიანების კერაში, რომელიც ხასიათდება სტრუქტურული და ფუნქციური ჰეტეროგენობით, მეტაბოლური კორექციის სტრატეგია გულისხმობს გლიკოლიზის როგორც ეკონომიური ბიოენერგეტიკული მექანიზმის გაძლიერებას. აღნიშნული მიზნის მიღწევა შესაძლებელია, ერთის მხრივ, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების  $\beta$ -ოქსიდაციის ბლოკირების გზით, ხოლო მეორეს მხრივ, მაპოლარიზებელი ხსნარის (გლუკოზა, ინსულინი, კალიუმის ქლორიდი) საშუალებით გლუკოზის უჯრედშიდა ტრანსპორტირების გაძლიერების გზით. მაპოლარიზებელი ხსნარის (გიკ) ანტიიშემიური მოქმედების არსი მდგომარეობს იმაში, რომ გლუკოზა აძლიერებს ანაერობულ გლიკოლიზს, ინსულინი კი – გლუკოზის შთანთქმის ინტენსივობას, რაც განაპირობებს გლიკოლიზური ატფ-ის მარაგის გაზრდას და კალიუმის თანამყოფობის პირობებში დარღვეული ელექტროლიტური ბალანსის კორექციას [C. Rackley et al. 1981]. თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციის მბლოკირებელ საშუალებათა შორის ყურადღებას იპყრობს ევროპის კარდიოლოგთა ასოციაციის მიერ რეკომენდირებული პრეპარატი პრედუქტალი, რომელიც თრგუნავს მიტოქონდრიაში მიმდინარე  $\beta$ -ოქსიდაციის პროცესს და პრეპარატი მილდრონატი, რომელიც აფერხებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ტრანსმემბრანულ დიფუზიას მიტოქონდრიაში. პრედუქტალი და მილდრონატი ხელს უწყობენ იშემიზირებულ მიტოქონდრიაში ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის ბლოკირების გზით გლიკოლიზის აერობული მექანიზმის ამუშავებას ანუ უფრო ეკონომიური და ეფექტური ენერგოპროდუქციის პროცესის აღდგენას. პლაფერონი ლბ აძლიერებს მიტოქონდრიის ენერგიზაციის პროცესს [Ягужинский Л.С. 1995] და აფერხებს აპოპტოზის განვითარებას [A. Bakhutashvili et al., 2001]. ასევე, პლაფერონი იცავს კარდიომიოციტების მიტოქონდრიების სუნთქვითი ჯაჭვის I კომპლექსს ელექტრონების ტრანსპორტზე სხვადასხვა მავნე ფაქტორების (ტოქსინი, შოკი, იშემია

და სხვა) მაინჰიბირებელი ზემოქმედებისაგან. პლაფერონ ლბ-ს ამგვარი მემბრანო-მასტაბილიზებელი თვისება მიტოქონდრიების დეზორგანიზაციისგან დაცვას და მაშასადამე, ენერგოდამოკიდებული გენების ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის პროცესების ნორმალიზაციას უზრუნველყოფს [ი. მეგრელაძე და სხვ. 2003].

### **კვლევის მიზანი და ამოცანები**

კვლევის მიზანს შეადგენდა მეტაბოლური თერაპიის (მაღალპროცენტიანი მაპოლარიზებელი ხსნარის, პრედუქტალის, მილდრონატის, პლაფერონის) გავლენის შესწავლა კლინიკურ-ინსტრუმენტული მაჩვენებლების დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

ამ მიზნის მისაღწევად დასახულ იქნა შემდეგი ამოცანები:

- შეგვესწავლა მეტაბოლური თერაპიის გავლენა ეკგ დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს.
- შეგვესწავლა მეტაბოლური თერაპიის გავლენა ექოკარდიოგრაფიული ცვლილებების დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს.
- შეგვესწავლა მეტაბოლური თერაპიის გავლენა ავადმყოფთა სიკვდილობის მაჩვენებელზე მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

### **შრომის მეცნიერული სიახლე**

პირველად იქნა შესწავლილი სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედი მეტაბოლური პრეპარატების კომბინაციის (მაღალპროცენტიანი გიკ, პრედუქტალ MR, მილდრონატი, პლაფერონი ლბ) გავლენა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მიმდინარეობაზე, რის შედეგადაც დადგინდა, რომ აღნიშნული კომბინაცია მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს გულის ბიოელექტრულ და ბიომექანიკურ ფუნქციას, ამცირებს პოსტინფარქტული გართულებებისა და ავადმყოფთა სიკვდილობის სიხშირეს.

### **შრომის პრაქტიკული ღირებულება**

მეტაბოლური პრეპარატების (გიკ, პრედუქტალ MR, მილდრონატი, პლაფერონი) მოქმედების მექანიზმების გათვალისწინებით, აღნიშნული მედიკამენტების კომბინაცია შეიძლება გამოყენებულ იქნას მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს ტრადიციული მკურნალობის კლინიკური ეფექტურობის გასაძლიერებლად.

### **პრაქტიკაში დანერგვა**

გამოკვლევის შედეგები დანერგილია სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის კარდიოლოგიის კათედრაზე, თბილისის მუნიციპალური კარდიოლოგიური კლინიკის ბაზაზე.

### **აპრობაცია**

დისერტაციის მასალები მოხსენებულ იქნა: საქართველოს კარდიოლოგთა I კონგრესზე “მეტაბოლური თერაპიის გავლენა გულის ფუნქციურ მდგომარეობაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს” (თბილისი, 2005); საქართველოს სახელმწიფო სამედიცინო აკადემიის კარდიოლოგიის კათედრის გაფართოებულ სხდომაზე (თბილისი, 2005 წლის 21 დეკემბერი, ოქმი 15).

### **პუბლიკაციები**

სადისერტაციო თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო ნაშრომი.

### **დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა**

სადისერტაციო ნაშრომი მოიცავს 106 ნაბეჭდ გვერდს, შედგება შემდეგი თავებისგან: შესავლი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, შედეგები, დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები. დისერტაცია ილუსტრირებულია 24 ჰისტოგრამით, 11 ცხრილით, 3 სურათით და 192 ნაშრომის ბიბლიოგრაფიული საძიებელით.

## თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

გულის იშემიური დაავადება (გიდ) წარმოადგენს გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიით გამოწვეული სიკვდილიანობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზს, რომელიც მოიცავს მრავალი სახის კლინიკურ ფორმას და მდგომარეობას, როგორც მწვავეს, ასევე ქრონიკულს, როგორც შექცევადს, გარდამავალს, ასევე შეუქცევადს, რაც საბოლოოდ იწვევს მიოკარდიუმის უჯრედების დაზიანებას და სიკვდილს. მიოკარდიუმის იშემია, უპირველეს ყოვლისა, მეტაბოლური დარღვევების კომპლექსია [154]. მიოკარდიუმის იშემიის შექცევადი დარღვევებით განპირობებული ენერჯის სინთეზის, ტრანსპორტის და უტილიზაციის პროცესები კლინიკურად ვლინდება სტენოკარდიის შეტევებით, გულის კუმშვადი ფუნქციის დათრგუნვით, რიტმისა და გამტარებლობის დარღვევებით, ხოლო შეუქცევადი – მიოკარდიუმის ინფარქტით, სისხლის მიმოქცევის გაჩერებით და სიკვდილით.

უკანასკნელი 30-40 წლის განმავლობაში აშშ-ში და დასავლეთ ევროპის უმრავლეს ქვეყანაში აღინიშნება გიდ-ით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირება, რაც უპირველესად განპირობებულია რისკ-ფაქტორებზე აქტიური ზემოქმედებით, აგრეთვე დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მკურნალობის თანამედროვე მეთოდებს. გიდ-ის ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ გამოვლინებას წარმოადგენს მიოკარდიუმის ინფარქტი.

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი წარმოადგენს დინამიურ პროცესს, რომელიც ყალიბდება მწვავე კორონარული უკმარისობის შედეგად გაივლის რა იშემიის, იშემიური დაზიანებისა და კოაგულაციური ნეკროზის სტადიებს. დაზიანების კერა სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებების თვალსაზრისით არაერთგვაროვანია და ამდენად ამ დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობას განსაზღვრავს არა მარტო ნეკროზული კერის სიდიდე, არამედ პერიინფარქტულ ზონაში არსებული მეტაბოლური ცვლილებების ხასიათი და ინტენსივობა. ამ მხრივ განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს ენერგეტიკული დისბალანსი. სახელდობრ ცნობილია, რომ ჰიპოქსიის დროს უჯრედულ დონეზე მცირდება გლუკოზის დაჟანგვა და ძლიერდება მისი ლაქტატად გარდაქმნა, რაც ხდება აციდოზის ჩამოყალიბების მიზეზი. ასეთ პირობებში ფერხდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციაც, რაც იწვევს ატფ-ის პროდუქციის შემცირებას.

ეს მეტაბოლური ცვლილებები განაპირობებენ ქსოვილოვანი ჰომეოსტაზის დარღვევებს, მემბრანის სტრუქტურულ დაზიანებას, ელექტროლიტურ დისბალანსს, დაზიანების პოტენციალის აღმოცენებას და საბოლოო ჯამში, უჯრედის კვდომას [136]. აქედან გამომდინარე, გიდ-ის მკურნალობის ალტერნატიული მიდგომა მდგომარეობს მიოკარდიუმის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ოპტიმიზაციაში [188]. მიოკარდიუმის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის კორექციის თანამედროვე მიდგომა გლუკოზის მეტაბოლიზმის სტიმულაციას ან ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის დათრგუნვას და ელექტროლიტური ბალანსის აღდგენას გულისხმობს.

როგორც ცნობილია, სისხლის მიმოქცევის მოშლით მიმდინარე დაავადებების მკურნალობის მიზანია ჟანგბადის დეფიციტის პირობებში უჯრედების, ქსოვილების და ორგანოების სიცოცხლის უნარის შენარჩუნება, ამიტომ სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად საჭიროა ისეთი სამკურნალო საშუალებების გამოყენება, რომლებიც აუმჯობესებენ მიოკარდიუმში მეტაბოლურ პროცესებს, ხელს უწყობენ მიოკარდიუმის ინფარქტის ზონის შემოფარგვლას, აუმჯობესებენ მიოკარდიუმის ფუნქციონალურ მდგომარეობას.

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმს წარმოადგენს ეპიკარდიულ კორონარულ არტერიაში ათეროსკლეროზული ფოლაქის რუპტურა, რომელიც მოქმედებს სუბენდოთელიალურ ქსოვილზე შემდგომი თრომბოგენური რეაქციით და იწვევს სისხლძარღვის სრულ ოკლუზიას [82, 69]. აღნიშნული კორონარული არტერიის ადრეული რეპერფუზია ამცირებს სიკვდილიანობას [150, 186, 146, 179, 151]; მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის ადრეული საათების განმავლობაში რუტინულ მკურნალობად ითვლება თრომბოლიტიკები, ასპირინი, ანგიოპლასტიკა. გიდ-ის, მათ შორის, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის ტრადიციული თერაპია მიმართულია მიოკარდიუმის მიერ ჟანგბადის მოთხოვნილების შემცირებისკენ და ვაზოდილატაციის საშუალებით მისი მიწოდების გაზრდისკენ. როგორც ცნობილია, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის ადრეული საათების განმავლობაში ხდება მეტად მნიშვნელოვანი ცვლილებები [150], რომელიც მოიცავს კატექოლამინების სეკრეციის გაზრდას [186], ცირკულირებადი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციის [146], და გლუკოზის ინტოლერანტობის (აუტანლობის) გაზრდას [179]. ყველა ეს პათოლოგიური



მდგომარეობა არახელსაყრელ გავლენას ახდენს მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის გამოსავალზე [151, 147]. როგორც დაზიანების კერაში, ისე მის ირგვლივ მყოფ ქსოვილში განვითარებული დისმეტაბოლური ცვლილებების ხასიათი და სიმძიმე მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს მიოკარდიუმის კლინიკურ მიმდინარეობას და გამოსავალს. აქედან გამომდინარე, გასაგები ხდება მკვლევართა ფართო წრის ინტერესი მეტაბოლური ციტოპროტექტორებისადმი. იშემია-რეპერფუზიის შედეგად განვითარებულ დისმეტაბოლურ დარღვევებს შორის წამყვანი როლი ენიჭება ენერგოდეფიციტს, რომელიც იქმნება მიტოქონდრიაში ჟანგბადის ეკონომიური უტილიზაციის მექანიზმის (გლუკოზის ოქსიგენაცია) დათრგუნვასა და ნაკლებად ეფექტური მექანიზმის (ცხიმოვანი მჟავების  $\beta$ -ოქსიდაციის) სტიმულირების შედეგად. აქედან გამომდინარე, იშემია-რეპერფუზიით გამოწვეული ენერგოდეფიციტის კორექციის სტრატეგია გულისხმობს გლუკოზის ჟანგვითი პროცესის გაძლიერებას და მისი ხელშემშლელი  $\beta$ -ოქსიდაციის დათრგუნვას, ე.ი. მეტაბოლური თერაპიის მიზანია მიოკარდიუმის მიერ ჟანგბადის უტილიზაციის ეფექტურობის გაზრდა იშემიის პირობებში, მიოკარდიუმის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ოპტიმიზაცია [188, 43], მისი ციტოპროტექცია, რაც მიმართულია იშემიის წინააღმდეგ უჯრედის ბიოქიმიური დაცვისკენ მეტაბოლური ჯაჭვის ცალკეულ რგოლებზე. ამ შემთხვევაში მიუხედავად მიოკარდიუმის მიერ ჟანგბადის მოთხოვნილებასა და მიწოდებას შორის დისბალანსისა, კარდიომიოციტები ინარჩუნებენ სიცოცხლის უნარს და ფუნქციონალურ აქტივობას. მეტაბოლური პრეპარატები არ ახდენენ გავლენას ჰემოდინამიკურ მაჩვენებლებზე, მათ ძირითად სამიზნეს წარმოადგენს კარდიომიოციტი [47].

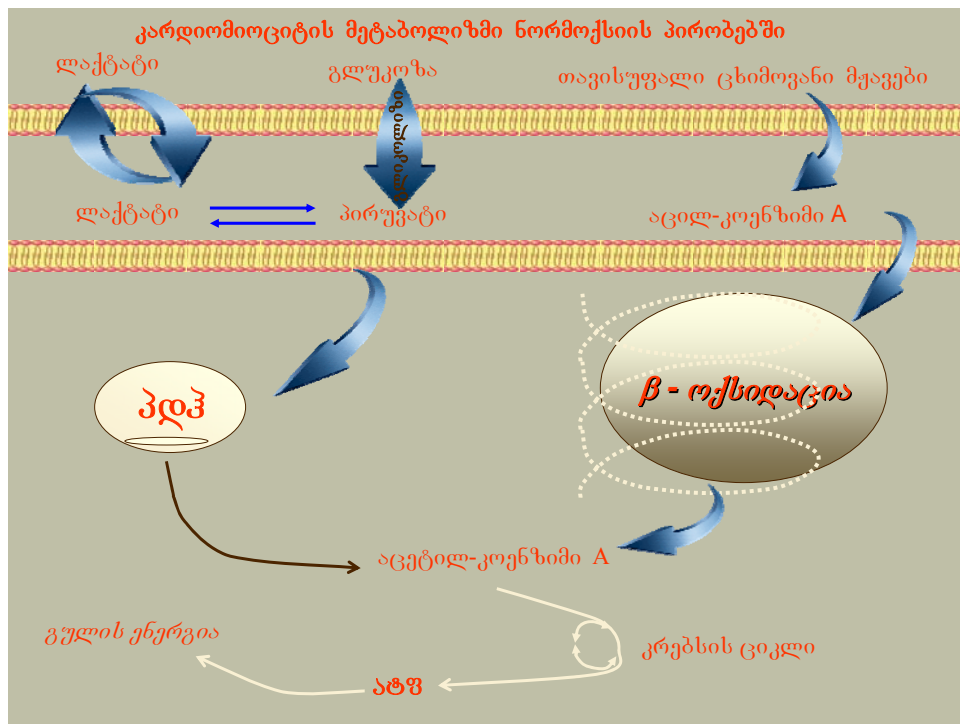
### 1.1. მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმი ნორმაში

ჯანმრთელი გულის ბიომექანიკური აქტივობა უზრუნველყოფილია ჟანგბადის ინტენსიური მოხმარებით და ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმით. ენერგიის დამატებით წყაროს გლუკოზის ოქსიდაციისა და ლაქტატისაგან მიღებული ენერგია წარმოადგენს [20] (სურათი 1). როგორც აღვნიშნეთ, გულში ენერგიის წარმოქმნა პირდაპირ დაკავშირებულია ცხიმოვანი მჟავების და ნახშირწყლების (უმთავრესად,

გლუკოზის) კატაბოლიზთან. ნორმაში ამ ორ მეტაბოლურ გზას შორის არსებობს წონასწორობა, თუმცა ნორმალური აერობული მდგომარეობის დროს, ცხიმოვანი მჟავები წარმოადგენენ მიოკარდიუმისთვის დომინანტურ სუბსტრატებს, რომლებიც ხელს უწყობენ ატფ-ის 60-80%-ის წარმოქმნას [126], ხოლო დანარჩენი ნაწილი- გლუკოზის და ლაქტატის დაჟანგვის ხარჯზე წარმოიქმნება. ცხიმების და ნახშირწყლების დაჟანგვის პროცესში გამოყოფილი ენერგია აკუმულირდება ადენოზინტრიფოსფატის (ატფ) მოლეკულის სახით და მიეწოდება კარდიომიოციტების კუმშვად ელემენტებს. გლუკოზის მეტაბოლიზმი წარმოდგენილია ორი ძირითადი კომპონენტით – გლიკოლიზით და ჟანგვითი ფოსფორილირებით. გლიკოლიზი წარმოადგენს საწყის ფაზას, მოიცავს რეაქციების სერიებს, რომელთა დროსაც ხდება გლუკოზის დაშლა პირუვატამდე. ჟანგვითი ფოსფორილირების დროს, რომელიც წარმოადგენს შემდგომ ეტაპს, მიმდინარეობს პირუვატის შემდგომი დაჟანგვა. მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ გლიკოლიზი მიმდინარეობს ანაერობულ პირობებში [127]. მიუხედავად იმისა, რომ გლიკოლიზის დროს წარმოიქმნება ATP -ის მხოლოდ მცირე რაოდენობა (აერობულ პირობებში წარმოქმნილი ATP-ის მხოლოდ 5%), ვარაუდობენ, რომ ATP-ის ეს უმნიშვნელო რაოდენობა აუცილებელია იონური წონასწორობის და უჯრედის მთლიანობის შესანარჩუნებლად [87, 153]. უჯრედში ატფ-ის რესინთეზი უზრუნველყოფილია ჟანგვითი ფოსფორილირებით – პროცესით, რომელიც მოიცავს მიტოქონდრიის მატრიქსში ნახშირწყლების და ცხიმოვანი მჟავების ჟანგვით მეტაბოლიზმს. ატფ-ის უჯრედშიდა რეზერვის სრული აღდგენა ხდება ყოველ 10-15 წამში.

მიტოქონდრიაში გლუკოზა გარდაიქმნება პირუვატად და შემდეგ აცეტილ-CoA-დ, რომელიც ერთვება რეაქციათა რთულ ჯაჭვში (კრებსის ციკლი), რაც სრულდება ატფ-ის წარმოქმნით. ლაქტატი, გლუკოზის მეტაბოლიზმის გზაში ჩართვამდე, ტრანსფორმირდება პირუვატად. პირუვატდეჰიდროგენაზა (პდჰ) არის გლუკოზის მეტაბოლიზმის შუალედური საფეხური, რომლის აქტივობასაც, თავის მხრივ, ცხიმოვანი მჟავების გაზრდილი ოქსიდაცია თრგუნავს [75]. ეს ჯანმრთელი კარდიომიოციტის წარმოქმნის უპირატესი გზაა. ცხიმოვანი მჟავები წარმოადგენენ კრებსის ციკლისთვის აცეტილ-CoA-ს სხვა დიდ წყაროს, და მიოკარდიული ატფ-ის ჟანგვით პროდუქციას. ცხიმოვანი მჟავები დაჟანგვის დროს ტრანსფორმირდებიან

აცეტილ-CoA-დ, რომლის ბეტა-ოქსიდაციის შედეგად აგრეთვე წარმოიქმნება აცეტილ-CoA და შემდეგ – ატფ. ჩვეულებრივ, უჯრედული მეტაბოლიზმი მიმდინარეობს ერთდროულად ორივე აღწერილი გზით, ამასთან, ნორმოქსიის პირობებში, წამყვანია ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაცია, რადგან იგი უფრო “ეკონომიურია” ენერგოსუბსტრატის მოხმარების თვალსაზრისით. თუმცა, მეორეს მხრივ, ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაცია ჟანგბადის უფრო დიდ რაოდენობას საჭიროებს, ვიდრე გლუკოზის ოქსიდაცია, ამიტომ ეს გზა იშემიის პირობებში არარენტაბელურია [136].



1. კარდიომიოციტის მეტაბოლიზმი ნორმოქსიის პირობებში.

1.2. იშემიური მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმი

მიოკარდიუმში იშემიური ცვლილებები ვითარდება მისი ჟანგბადით მომარაგების შემცირების ან ჟანგბადზე მისი მოთხოვნილების გაზრდის გამო, როდესაც მიოკარდიუმში სისხლის ნაკადი არ არის საკმარისი გულის კუნთის მეტაბოლური მოთხოვნილებების უზრუნველსაყოფად. იშემიური მიოკარდიუმის პათოფიზიოლოგიის შესწავლით მიღებულმა მიღწევებმა გამოაშკარავეს, რომ პარკუჭების ქრონიკული დისფუნქცია, გამოვლენილი მიოკარდიუმის ასინერგიით, არ არის აუცილებლად ასოცირებული მიოკარდიუმის მუდმივ და შეუქცევად დაზიანებასთან. ის დაკავშირებულია ახალი კლინიკური სინდრომების აღწერასთან,

როგორცაა “გაბრუებული”, “ჰიბერნაციული” მიოკარდიუმი, “მეტაბოლური ადაპტაცია”, რომლებიც ასახავენ გულის იშემიურ დისფუნქციას [191]. უკანასკნელ დროს კარდიოლოგები და კარდიოქირურგები მათ განიხილავდნენ როგორც რთულად დიაგნოსტირებად კლინიკურ მდგომარეობებს [142]. განასხვავებენ ფიზიოლოგიურ და ბიოქიმიურ იშემიას. ფიზიოლოგიური იშემია ვითარდება, როდესაც სისხლის ნაკადის შემცირების გამო შეუძლებელია მიოკარდიუმის ნორმალური კუმშვადი ფუნქციის შენარჩუნება. ფიზიოლოგიური იშემიური მდგომარეობა ხასიათდება მიოკარდიუმის კუმშვადობის ფუნქციის დაქვეითებით, რასაც თან არ ახლავს მოლეკულარული ცვლილებები [19]. ფიზიოლოგიური იშემია შეიძლება განხილულ იქნეს როგორც მიოციტის კონსერვატიული ადაპტაციური პასუხი, რომელიც ვლინდება მისი კუმშვადი ფუნქციის დაქვეითებით, რის შედეგადაც მცირდება მიოკარდიუმის ენერგეტიკული მოთხოვნილება მისი სიცოცხლისუნარიანობის შენარჩუნების პირობებში [106, 93].

ამის საწინააღმდეგოდ, ბიოქიმიური იშემია ვითარდება ნეიროჰორმონალური სიგნალების მთელ ჯაჭვზე პასუხის სახით, რომელიც არის უპირატესად არაკარდიული წარმოშობის და აქტივირდება გულის ტუმბოს ფუნქციის და განდევნის ფრაქციის შესანარჩუნებლად. ამის გამო მიოციტი განიცდის მთელ რიგ ბიოქიმიურ ცვლილებებს. შედეგად, თუ ადრეულ ეტაპზე არ აღდგა მიოკარდიუმის ნორმალური სისხლით მომარაგება, ბიოქიმიური იშემია ფარმაკოლოგიური ჩარევის გარეშე პროგრესირებს და იწვევს მიოციტების სიკვდილს [19]. ფიზიოლოგიური იშემიის ერთ-ერთ სახეს წარმოადგენს მიოკარდიუმის ჰიბერნაცია, რომელიც წარმოადგენს მიოკარდიუმის კუმშვადი ფუნქციის ადაპტაციურ შემცირებას მისი სისხლით მომარაგების შემცირების საპასუხოდ. ეს ხელს უწყობს, ერთის მხრივ, ატფ-ის ეკონომიურ ხარჯვას და იშემიზირებული კარდიომიოციტის სიცოცხლისუნარიანობის გახანგრძლივებას [1, 37, 11], ხოლო მეორეს მხრივ, ჰიბერნიზირებული კუნთოვანი ბოჭკოების ჰიპოდინამია ნეკროზული აკინეზიური უბნების არსებობის პირობებში ამცირებს მიოკარდიუმის მასას და აქვეითებს მის ინოტროპულ ფუნქციას [1, 149]. არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც, მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომ არსებული ჰიბერნაციული უბნები ხელს უწყობენ მედიკამენტოზური თერაპიის ეფექტურობას და სიკვდილიანობის

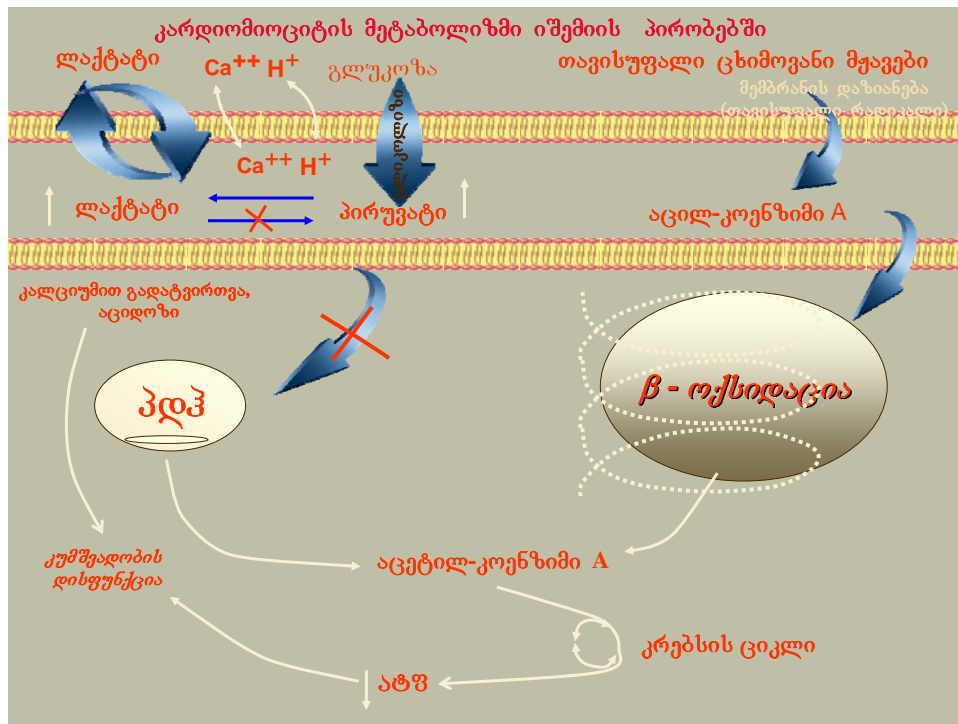
შემცირებას [163]. ფიზიოლოგიური იშემიის სხვა გამოვლინებას წარმოადგენს მიოკარდიუმის “გაბრუება” (სტუნინგ), რომელიც არის შედეგი ხანმოკლე, მაგრამ გამოხატული იშემიის [19].

როგორც ცნობილია, იშემიის აღმოცენებიდან რამდენიმე სეკუნდის შემდეგ ვითარდება განსაზღვრული მეტაბოლური და ფუნქციონალური ცვლილებები, რომელსაც დროული რეპერფუზიის შემთხვევაში შექცევადი ხასიათი აქვს. იშემიური პროცესის ხანგრძლივობის გაზრდასთან ერთად მიოციტების ფუნქციის აღდგენის ალბათობა მცირდება.

ჰიპოქსიის პირობებში, კარდიომიოციტები მცირე და საშუალო სიმძიმის იშემიას პასუხობენ გლუკოზის მეტაბოლიზმის გაძლიერებით, რათა ჟანგბადის ლიმიტირების პირობებში წარმოიქმნას საკმარისი რაოდენობის ატფ, რომელიც საჭიროა იონური გრადიენტისა და კალციუმის ჰომეოსტაზის მოწესრიგებისათვის (სურათი 2). აღსანიშნავია, რომ უჯრედში Ca-ის მნიშვნელოვანი რაოდენობით დაგროვება სწრაფად იწვევს მის ნეკროზს [8, 114, 185]. მძიმე იშემიის პირობებში სწრაფად ვითარდება დისბალანსი გულის ქსოვილის ჟანგბადის მოთხოვნილებასა და სისხლით მის მომარაგებას შორის. ეს იწვევს უჯრედში ფუნქციურ, მეტაბოლურ და მორფოლოგიურ ცვლილებებს, რაც არითმიების, კუმშვადობის გაუარესების და ელექტროფიზიოლოგიური დარღვევების მიზეზი ხდება. ჰიპოქსიის დროს უჯრედულ დონეზე მცირდება გლუკოზის დაჟანგვა, იზრდება გლიკოლიზის ინტენსივობა, რის გამოც იზრდება გლიკოლიზის გზით წარმოქმნილი ATP-ის რაოდენობა. ამავე დროს თუ გლიკოლიზს თან არ ახლავს ჟანგვითი ფოსფორილირება, წარმოიქმნება ჭარბი რაოდენობით წყალბადის იონები და ლაქტატი, რაც ხდება აციდოზის და იონური დისბალანსის ჩამოყალიბების მიზეზი [127]. ამ პირობებში კი ფერხდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების ოქსიდაციაც, რაც იწვევს ატფ-ის პროდუქციის შემცირებას. ეს მეტაბოლური ცვლილებები განაპირობებს ქსოვილოვანი ჰომეოსტაზის დარღვევებს, მემბრანის სტრუქტურულ დაზიანებას და, საბოლოო ჯამში, უჯრედის კვდომას [136].

ამიტომ, მეტაბოლურ პროცესებში ბიოქიმიური ჩარევის ძირითადი ამოცანა მდგომარეობს ანაერობული პროცესის აერობულში გადართვაში, რამდენადაც ეს უკანასკნელი წარმოადგენს, თავის მხრივ, ATP-ის წარმოქმნის უფრო ეკონომიურ

გზას თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვასთან შედარებით. რიგ შრომებში ნაჩვენებია, რომ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის ინჰიბირება ასტიმულირებს გლუკოზის დაჟანგვას [54, 119, 175].



2. კარდიომიოციტის მეტაბოლიზმი იშემიის პირობებში

### 1.3. მეტაბოლური თერაპიის გავლენა

#### მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მიმდინარეობაზე

გულის იშემიური დაავადების მკურნალობის ციტოპროტექტორული მიდგომა პირველად მოწოდებულ იქნა Budingen (1914)-ის მიერ [68]. თუმცა ჯერ კიდევ 1912 წელს, Goulston-მა აზრი გამოთქვა გულის ქრონიკული დაავადების გლუკოზით მკურნალობის შესახებ [98]. 1926 წელს Visscher and Muller-ის მიერ მოწოდებული იქნა პირველი ექსპერიმენტული შედეგები იზოლირებულ გულზე ინსულინის და გლუკოზის მექანიკური ეფექტების შესახებ [187]. 1935 წელს Evans-მა და კოლეგებმა გვიჩვენეს, რომ იშემიურ მიოკარდიუმში იზრდება გლუკოზის შთანქმის ინტენსივობა [86]. თითქმის 30 წლის შემდეგ, 1962 წელს Sodi-Pollares-მა და თანაავტორებმა მაპოლარიზებული ხსნარი გამოიყენეს მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს და აღნიშნეს ეკგ-ზე იშემიური ცვლილებების რეგრესი და

პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლების შემცირება ამ ხსნარის ინტრავენურად შეყვანისას [178]. მათ მიაწერეს ეს ეფექტი უმთავრესად K-ის მიდინებას იშემიურ კარდიომიოციტებში [177]. უჯრედში K-ის ტრანსპორტის შემდგომი სტიმულაცია ხორციელდება ინსულინით [192]. K-ის მიდინებით ქვეითდება უჯრედებს შორის Ca-ის იონების გამოსვლა, რის გამოც მცირდება არიტმიის შემთხვევები [56, 76, 105, 172]. ინსულინი იწვევს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების შემცირებას, ზრდის გლუკოზის შთანთქმას როგორც ნორმალურ, ისე სიცოცხლისუნარიან მიოკარდიუმში [131, 139]. ინსულინის სისტემატური ინტრავენური ინფუზია ასტიმულირებს გლიკოლიზის დროს დიდი რაოდენობით ATP-ის წარმოქმნას [81] და გლუკოზის შთანთქმას მრავალი ტიპის უჯრედში [92], რასაც ხშირად თან ახლავს ჰიპოგლიკემიური ეპიზოდები [170], ამიტომ არ არის რეკომენდირებული K-ის და ინსულინის ინტრავენური ინფუზია მაღალ კონცენტრაციებში გლუკოზის დამატების გარეშე. ამ თერაპიული მიდგომის გამოყენება ხელს უწყობს მიოკარდიუმის მიერ გლუკოზის შთანთქმის გაზრდას და ასტიმულირებს გლიკოგენის დაგროვებას კარდიომიოციტებში (იშემიის გამოხატულების მიხედვით), რაც წარმოადგენს გლიკოლიზის დროს გლუკოზის წყაროს [127]. Opie-ს ჰიპოთეზის მიხედვით, გლუკოზის შთანთქმის და მეტაბოლიზმის გაძლიერება ამცირებს უჯრედის დაზიანებას [153, 152]. გლუკოზის უტილიზაცია იშემიის დროს ხელს უშლის გლიკოგენის მარაგის დაშლას და იწვევს საერთო ინტრამიოკარდიული გლიკოგენის სინთეზს, რის შედეგადაც შემოისაზღვრება ფერმენტული ინფარქტული ზონა და უმჯობესდება კუმშვაობა [85, 156]. ორი კვლევის შედეგების მიხედვით, გიკ-ის ინფუზიამ იზოლირებულ გულში რეგიონალური იშემიით გამოიწვია ინფარქტის უბნის შემცირება, გაზარდა ფოსფატის მაღალი ენერჯის დონე და გააუმჯობესა მარცხენა პარკუჭის ფუნქცია [107, 135]. აგრეთვე, Depre-ს მიხედვით, გიკ-ის ინფუზია ამცირებს იშემიურ დაზიანებას და პოსტიშემიურ დისფუნქციას [81].

ექსპერიმენტული კვლევების მიხედვით, გლუკოზა-ინსულინი ზრდის გლიკოლიზური ATP-ის სინთეზს ჰიპოქსიის დროს [85, 71, 53, 70, 171]. დადასტურებულ იქნა, რომ გიკ ამცირებს სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციას [180], ამუხრუჭებს მიოკარდიუმში ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვას და ასტიმულირებს კარდიომიოციტებში გლუკოზის და ლაქტატის დაჟანგვას. როდესაც თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაცია

სისხლის პლაზმაში მცირდება, ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის პროცესი მკვეთრად ქვეითდება [123, 145, 183, 190]. Ahmed და Opie-ს მიხედვით, გიკ-ის ინფუზია, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს, ამცირებს ინფარქტის ზომას და ამღიერებს ფუნქციის აღდგენას [51, 149, 74]. Khoury-ს მიხედვით, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს გიკ-ის ინფუზია ამცირებს მარცხენა პარკუჭის რეგიონალურ კუმშვადობას [118]. Г. П. Кузнецов-ის და თანაავტორების მიხედვით, ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევის შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ გიკ-ის გამოყენება მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს ხელს უწყობს იონური შემადგენლობის სტაბილიზაციას, ხელს უშლის არიტმიების განვითარებას, ამცირებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობას, აწესრიგებს ნახშირწყლოვან ცვლას, აღადგენს ინსულინის დეფიციტს [26]. ახლახან ჩატარებული ECLA-ს (Estudios Cardiológicos Latino America) კლინიკური კვლევების მეტაანალიზმა, რომლებშიც გიკ გამოყენებულ იქნა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მკურნალობის მიზნით, გვიჩვენა, რომ აღნიშნული პრეპარატი ამცირებს ჰოსპიტალურ ლეტალობას მხოლოდ მაღალპროცენტიანი ხსნარის გამოყენების პირობებში [84, 91]. გიკ-ის დადებითი გავლენის ერთ-ერთ შესაძლო მექანიზმს წარმოადგენს ცირკულირებადი ცხიმოვანი მჟავების რაოდენობის შემცირება, რამდენადაც ინსულინი აინჰიბირებს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მობილიზაციას ადიპოციტებიდან [127].

ზემოთ აღნიშნული ექსპერიმენტული კვლევების შედეგები მეტყველებენ გლუკოზის, ინსულინის, კალიუმის გამოყენების უპირატესობაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს [91].

მიოკარდიუმის ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის მანიპულაციისადმი თანამედროვე მიდგომა გლუკოზის მეტაბოლიზმის სტიმულაციას ან ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის დათრგუნვას მოიცავს [161]. მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული გამოკვლევებით დადგენილია, რომ გლუკოზის ოქსიდაციის სტიმულაცია როგორც იშემიის დროს, ისე მის შემდეგ სასარგებლოა იშემიური გულისათვის [128, 181]. გლიკოლიზისა და გლუკოზის ოქსიდაციის ურთიერთქმედების გაუმჯობესების მეშვეობით პროტონების წარმოქმნა მცირდება, რასაც ქსოვილოვანი აციდოზის შემცირება, მიოკარდიუმში ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ნორმალიზაცია და იშემიის შემცირება მოსდევს [116, 57]. უკანასკნელ წლებში პრედუქტალი, ანუ ტრიმეტაზიდინი (ტრიმეტაზიდინი-1-(2,3,4



ტრიმეთოქსიბენზილ) პიპერაზინ დიჰიდროქლორიდის მარილი (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>HCL)) (პრედუქტალი, პრედუქტალ MR, “Servier”, საფრანგეთი) გამოიყენება გიდ-ის და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვა დაავადებების დროს [32, 41, 72, 88, 89, 110]. იგი ციტოპროტექციული პრეპარატია, რეკომენდირებული ევროპის კარდიოლოგთა ასოციაციის მიერ [132, 4], რომელსაც აქვს გამოხატული ანტიიშემიური ეფექტი [120] ჰემოდინამიური პარამეტრების მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე [64, 52, 16, 116, 89, 27, 133]. მისი ანტიანგინალური ეფექტი 3 ძირითადი მექანიზმით შეიძლება აიხსნას: გაზრდილი კორონარული სისხლის მიმოქცევით, მიოკარდიუმის დაქვეითებული კუმშვადობითა და უჯრედულ დონეზე მიმართული ანტიიშემიური აქტივობით [155]. პრედუქტალ MR-ის, ანტიიშემიური მოქმედება ხორციელდება უჯრედულ დონეზე, რაც შეიძლება აიხსნას მის მიერ გლუკოზის ოქსიდაციის სელექტიური სტიმულაციით, რის გამოც უმჯობესდება გლიკოლიზისა და გლუკოზის ოქსიდაციის ურთიერთქმედება და მცირდება პროტონების წარმოქმნა [161]. ტრიმეტაზიდინი აღმოჩენილ იქნა 1961 წელს [174] და გამოიყენებოდა როგორც სტენოკარდიის სამკურნალო საშუალება. მოგვიანებით დადგენილ იქნა, რომ ეს პრეპარატი აინჰიბირებს 3-კეტოაცილ-KoA-თიოლაზას (ანუ აცეტილ- KoA-აცეტილტრანსფერაზა) – ეს უკანასკნელი არის ფერმენტი ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-დაჟანგვის ჯაჭვში, რომელიც შედგება 4 ეტაპისგან. ტრიმეტაზიდინი წარმოადგენს კარდიოპროტექტორულ საშუალებას, რომელიც წარმოადგენილია როგორც ექსპერიმენტულ [104, 117], ასევე კლინიკურ კვლევებში სტენოკარდიის და სხვა იშემიური მდგომარეობების სამკურნალოდ [160, 125].

მრავალი გამოკვლევა გვიჩვენებს, რომ პრედუქტალ MR-ის ანტიიშემიური ეფექტი განპირობებულია მისი ზემოქმედებით უჯრედის მეტაბოლიზმზე, რომელიც ხორციელდება პირუვატდეჰიდროგენაზის დონეზე [136]. იგი თრგუნავს ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-ოქსიდაციას [173], ასტიმულირებს გლუკოზის დაჟანგვას [116] – ატფ-ის სინთეზის უფრო ეკონომიურ გზას ჟანგბადის მოხმარების თვალსაზრისით. ეს კი იწვევს ატფ-ის პროდუქციის გაზრდას იშემიის პირობებში, რითაც აუმჯობესებს გულის მიერ ენერგეტიკულ სუბსტრატთა მოხმარებას. შედეგად, მცირდება იშემიური დაზიანება და უმჯობესდება გულის მუშაობა იშემიის პირობებში [113]. აღნიშნული ეფექტი ხორციელდება პრედუქტალ MR-ის მიერ ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-

ოქსიდაციის მთავარი ფერმენტის – “გრძელი ჯაჭვის 3-KAT”-ის – სელექტიური ინჰიბირებით [116].

გლუკოზის ტოტალური უტილიზაციის გაზრდა პრედუქტალ MR-ის მიღებისას შესწავლილია პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფიის გამოყენებით ჩატარებულ კვლევებში [98]. მიტოქონდრიებში ჟანგბადზე მოთხოვნილების შემცირებით, გლიკოლიზისა და გლუკოზის ოქსიდაციის პროცესებს შორის სინქრონულობის აღდგენით და ატფ-ის დონის დაქვეითების პრევენციით, პრედუქტალ MR იცავს კარდიომიოციტებს ელექტროლიტური დარღვევებისა (Ca-იონებით გადატვირთვა) და ინტრაცელულარული აციდოზის მავნე ზემოქმედებისაგან, ამცირებს უჯრედშიდა Ca-ის, Na-ის დონისა და pH-ის ცვლილებებს იშემია/რეპერფუზიის დროს [98, 168]. ცნობილია, რომ თავისუფალი რადიკალები იწვევენ მიოკარდიუმის ელექტრულ არასტაბილობას და ხელს უწყობენ რიტმის დარღვევების განვითარებას [94, 28, 9]. Нестерова-ს და თანაავტორების მიხედვით, გიდ-ის ტრიმეტაზიდინით მკურნალობის ფონზე სარწმუნოდ შემცირდა სიცოცხლისთვის საშიში არიტმიის ეპიზოდები, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს პრეპარატის ციტოპროტექტორული მოქმედებით მიოკარდიუმზე [119]. ტრიმეტაზიდინის ციტოპროტექტორული ეფექტი წარმოდგენილი იყო ღორის იზოლირებულ მარცხენა პარკუჭის იშემიურ მოდელზე [108]. იგი არ იწვევს კორონარული სისხლის მიმოქცევის ცვლილებებს ძაღლებში [111, 166]. ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსული სპექტროსკოპიის გამოყენებით ტრიმეტაზიდინი იშემიის დროს მნიშვნელოვნად ამცირებს აციდოზს და არაორგანული ფოსფატების დაგროვებას, ზრდის კრეატინინის ფოსფორილირებას რეპერფუზიის დროს ვირთხის იზოლირებულ გულში [124]. იშემიის დროს უჯრედის დაცვა თავისუფალი რადიკალებისაგან [134, 138, 104] და ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დისბალანსის პრევენცია [101] ასევე შეიძლება მიეკუთვნოს პრეპარატის კარდიოპროტექტორულ ეფექტს. თავისუფალი რადიკალები ახლახან იყო დიდი რაოდენობის ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევების საგანი, რის შემდეგაც ნათელი გახდა მათი როლი რეპერფუზიის პათოფიზიოლოგიაში [95].

პრედუქტალ MR აგრეთვე უზრუნველყოფს კარდიომიოციტის მემბრანოპროტექციას ფოსფოლიპიდების ცვლის გაძლიერებით. ეს ეფექტი ხელს უწყობს ცხიმოვანი მჟავების უტილიზაციის რეორგანიზაციას, რაც იწვევს ენერჯიის

პროდუქციის გაზრდას [77, 133]. გარდა ამისა, ზრდასრული ვირთხის იზოლირებულ კარდიომიოციტზე ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ პრედუქტალ MR აუმჯობესებს სარკოლემის რეზისტენტობას ოქსიგენური სტრესის პირობებში [184]. ამგვარად, პრედუქტალ MR, “გრძელი ჯაჭვის 3 - KAT”ის ინჰიბირებით, ამცირებს ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-ოქსიდაციას, რაც თავის მხრივ, ზრდის გლუკოზის დაჟანგვას. გამონთავისუფლებული ცხიმოვანი მჟავების ხარჯზე ხდება ფოსფოლიპიდების მეტაბოლიზმის სტიმულირება, რაც აფერხებს უჯრედშიდა აციდოზის განვითარებას და კარდიომიოციტის გადატვირთვას კალციუმის იონებით [136].

კვლევათა შედეგები გვიჩვენებს, რომ პრედუქტალ MR –ის ეფექტურობა არ არის დაკავშირებული კარდიომიოციტის ჟანგბადით მომარაგება/მოთხოვნილების ბალანსთან. იგი არ იწვევს გულის რიტმის გახშირებას ან სისხლის წნევის შესამჩნევ ცვლილებებს როგორც მოსვენების მდგომარეობაში, ასევე ფიზიკური დატვირთვის დროს [81]. მისი ანტიანგინალური მოქმედება განპირობებულია კარდიომიოციტების ტოლერანტობის მომატებით იშემიის მიმართ მეტაბოლიზმის ოპტიმიზაციის ხარჯზე იშემიის პირობებში [129]. TRIMPOL-1-ის მულტიცენტრულ კვლევაში შესწავლილ იქნა ტრიმეტაზიდინის ანტიანგინალური და ანტიიშემიური მოქმედება სტაბილური სტენოკარდიის დროს [103]. იშემია იწვევს მიოკარდიუმის როგორც სისტოლური, ასევე დიასტოლური ფუნქციის დარღვევებს. Кастанаян-ის და თანაავტორების მიხედვით, ჰიბერნიზირებული მიოკარდიუმის ფუნქციის აღდგენა შეიძლება მოხდეს არა მხოლოდ რევასკულარიზაციის შემდეგ, არამედ ტრიმეტაზიდინით მკურნალობის ფონზე [24]. პრედუქტალ MR უზრუნველყოფს მემბრანის სტრუქტურის და ცელულარული ფუნქციის შენარჩუნებას უჯრედშიდა აციდოზის შემცირების გზით [137] და ტრანსმემბრანული იონური ცვლის დარღვევის (რასაც თან ახლავს კარდიომიოციტში კალციუმის იონების კონცენტრაციის მატება [98]) კორექტირებით. გარდა ამისა, პრედუქტალ MR აფერხებს თავისუფალი რადიკალების ჭარბ პროდუქციას [62], თრგუნავს ანთებით რეაქციას [182] და ავლენს ანტირომბულ ეფექტს [63]. პრედუქტალ MR იცავს კარდიომიოციტს იმ დამაზიანებელი ზემოქმედებისაგან, რომელიც თან ახლავს იშემიის შემდგომ განვითარებულ რეპერფუზიას [41]. რეპერფუზიული სინდრომი, ანუ რეპერფუზიული დაზიანება, რომელსაც ხშირად ადგილი აქვს იშემიის შემდეგ,

განპირობებულია კალციუმის იონების სიჭარბით [78, 157, 158, 115], თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნით [99, 121, 65], ანთებით და აციდოზით [137]. იშემიის ექსპერიმენტულ მოდელებში ტრიმეტაზიდინმა გააუმჯობესა გულის ფუნქცია [66] და შეამცირა ინფარქტული უბანი [60].

პრედუქტალ MR, თავისი პირდაპირი ზემოქმედებით კარდიომიოციტზე, ახდენს უჯრედშიდა ატფ-ის დონის შემცირების პრევენციას, იცავს მიოციტის სტრუქტურას და ფუნქციას, ამცირებს ინტრაცელულალურ იშემიურ აციდოზს, აწესრიგებს ტრანსმემბრანული იონური ცვლის დარღვევებს (რომლებიც კალციუმის იონების ჭარბად დაგროვების შედეგია), აფერხებს ნეიტროფილურ ინფილტრაციას და თრგუნავს ჭარბად გამომუშავებული თავისუფალი რადიკალების დაგროვებას [136, 44, 102, 189, 144, 117, 169, 122, 61]. ჩატარებულმა რიგმა კვლევებმა დაადასტურა პრედუქტალის როლი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მკურნალობაში. ერთ-ერთმა კვლევამ გვიჩვენა, რომ ტრიმეტაზიდინი მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს ST სეგმენტის ადრეულ ნორმალიზაციას [124]. სხვა კვლევის მიხედვით დადგინდა, რომ პრედუქტალი ამცირებს რეპერფუზიული არითმიებისა და სერიოზული პარკუჭოვანი არითმიების საერთო სიხშირეს [134]. პრედუქტალის გამოყენების ეფექტურობა შეფასებულ იქნა, აგრეთვე, თრომბოლიზისამდე წინა კედლის მწვავე ინფარქტის დროს [136]. იგი აგრეთვე დადებით გავლენას ახდენს მიოკარდიუმის პოსტინფარქტულ რემოდელირებაზე [164]. პრედუქტალის დადებითი ზეგავლენა იშემიური მარცხენა პარკუჭის კუმშვად ფუნქციაზე დამტკიცებულ იქნა დობუტამინით სტრეს-ექოკარდიოგრაფიით [130]. განდევნის ფრაქციის დადებითი დინამიკა, როგორც ჩანს, ამტკიცებს თეორიულ წარმოდგენას პრედუქტალის დადებით ზეგავლენაზე ჰიბერნიზირებულ მდგომარეობაში მყოფი მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმსა და ფუნქციაზე [112, 45] და ეთანხმება Ciavolella-ს და თანაავტორების მონაცემებს [73], მიღებულს მიოკარდიუმის ერთ-ფოტონ ემისიური ტომოგრაფიის საშუალებით.

ამრიგად, პრედუქტალ MR-ის ზემოთ ჩამოთვლილი თვისებები ადასტურებენ მისი მეტაბოლური მოქმედების მექანიზმს.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, პრედუქტალი ახდენს მიტოქონდრიაში არსებული ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-ოქსიდაციის პირდაპირ ინაქტივაციას. მილდრონატის მოქმედების მექანიზმი ემყარება მის გავლენაში კარნიტინის

ბიოსინთეზზე, რომელსაც განსაკუთრებული როლი ენიჭება კარბონჰიდრატის და ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმში [23, 38, 48]. პრედუქტალისგან განსხვავებით, ლიპოლიზის ინაქტივაციას იწვევს თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მიტოქონდრიაში ტრანსპორტირების ბლოკირების გზით [119].

მილდრონატი, 3-(2,2,2-ტრიმეთილჰიდრაზინი) პროპიონატის დიჰიდრატი,  $\gamma$ -ბუტირობეტაინის სტრუქტურული ანალოგი სინთეზირებულ იქნა 1975 წელს ლატვიის ორგანული სინთეზის ინსტიტუტში [58]. იგი ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმზე ზემოქმედებით უზრუნველყოფს მიოკარდიუმის დაცვას იშემიის და ჰიპოქსიის პირობებში [22]. მისი მოქმედების მექანიზმი დაკავშირებულია  $\gamma$ -ბუტირობეტაინჰიდროქსილაზაზე მაინჰიბირებელ ზემოქმედებასთან, რის შედეგადაც ირღვევა  $\gamma$ -ბუტირობეტაინის დაშლა კარნიტინად [97, 109, 119]. ეს იწვევს ენდოგენური კარნიტინის ბიოსინთეზის და მიოკარდიუმში მისი კონცენტრაციის დონის შემცირებას და  $\gamma$ -ბუტირობეტაინჰიდროქსილაზის დაგროვებას. კარნიტინის რაოდენობის შემცირება ამუხრუჭებს გრძელჯაჭვიანი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების Kკარნიტინ-დამოკიდებულ ტრანსპორტს უჯრედში 30-40%-ით. რის გამოც მცირდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა და აქტივირდება ენერგომომარაგების ალტერნეტიული მექანიზმი – გლიკოლიზი და კრებსის ციკლი. თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები – აცეტილ-CoA-ს ერთ-ერთი წყაროა კრებსის ციკლისთვის და მიტოქონდრიაში ATP-ის სინთეზისთვის. თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები მიოკარდიუმში უზრუნველყოფენ მთლიანი ATP-ის 60-80%-ის გამომუშავებას [128]. ასე რომ, მილდრონატის კარდიოპროტექტორული ეფექტი განპირობებულია შემდეგი მექანიზმით: უჯრედული მემბრანის ზედაპირის დაზიანების თავიდან აცილება აქტიური აცილკარნიტინით და აცილკოფერმენტ A-თი; ATP-ის გადატანის შენარჩუნებით მიტოქონდრიიდან მისი გამოყენების ადგილამდე, რაც იშემიის დროს ბლოკირებულია აცილკარნიტინით და აცილკოფერმენტ A-თი; გლიკოლიზის აქტივაციით და ქიმიურად დაკავშირებული ჟანგბადის გამოყენების გაზრდით [175, 20]. აუკანასკნელი წლების მონაცემებით, მილდრონატი ეფექტურად გამოიყენება გიდ-ის [39, 10], გულის უკმარისობის [36, 106], რიტმის დარღვევის დროს [36, 31, 12, 20, 29, 14].

გული წარმოადგენს ორგანოს, რომელიც იყენებს ენერჯის ერთ-ერთ ძირითად წყაროს – ცხიმოვან მჟავებს. იშემიის პირობებში უჯრედებისათვის ჟანგბადის მიწოდება შეზღუდულია, რის შედეგადაც ირღვევა ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვის პროცესი. მიტოქონდრიებში გროვდება ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლური პროდუქტები (აცილკარნიტინი და აცილკოენზიმ A), რომლებიც ამუხრუჭებენ წარმოქმნილი ატფ-ის ტრანსპორტს ციტოზოლში. ეს მეტაბოლიტები წარმოადგენენ ძლიერ დეტერგენტებს, რომლებიც არღვევენ მიტოქონდრიის მემბრანის მთლიანობას. ამის გამო ქვეითდება თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დაჟანგვა და აქტივირდება ენერგომომარაგების ალტერნატიული მექანიზმები – გლიკოლიზი და კრებსის ციკლი. ამიტომ, მილდრონატის კარდიოპროტექციული ეფექტი განპირობებულია შემდეგი მექანიზმებით : აქტიური აცილკარნიტინით და აცილკოენზიმ A-თი უჯრედული მემბრანის ზედაპირის დაზიანების თავიდან აცილება; ატფ-ის გადატანის შენარჩუნება მიტოქონდრიიდან მისი მოთხოვნილების ადგილამდე, რაც იშემიის დროს ბლოკირდება აცილკარნიტინით და აცილკოენზიმ A-თი [22].

მილდრონატი ზღუდავს გრძელჯაჭვიანი ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-დაჟანგვას უჯრედში მათი ტრანსპორტის შეფერხებით, ააქტიურებს NO ბიოსინთეზს და იწვევს გლუკოზის დაჟანგვის სტიმულაციას. შეზღუდული სისხლის მიმოქცევის პირობებში მილდრონატი გარკვეულად ამცირებს იშემიური უჯრედის მოთხოვნილებას ჟანგბადზე, უნარჩუნებს მათ ატფ-ის სინთეზის და მოხმარების უნარს.

რიგ ექსპერიმენტებში ნაჩვენებია, რომ მილდრონატის ინფუზია 10 დღის განმავლობაში მნიშვნელოვნად ამცირებს თავისუფალი კარნიტინის, აგრეთვე, გრძელჯაჭვიანი აცილკარნიტინის და აცილკოენზიმ A-ს კონცენტრაციას. ამით არსებითად უზრუნველყოფილია კარდიომიოციტების მემბრანის დაცვა [20, 58, 83, 159].

დაზიანებულ მიოკარდიუმზე, რომელიც გამოწვეულია კატექოლამინებით, მილდრონატის გავლენის შესწავლისას დადგინდა, რომ მილდრონატი არა მხოლოდ ამცირებს მიოკარდიუმის ნეკროზულ დაზიანებას, განპირობებულს ადრენერგიული ეფექტებით, არამედ, უშუალოდ ამუხრუჭებს სიმპატიკური ნერვული სისტემის აქტივობას [7].

ზოგიერთ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ მილდრონატს გააჩნია ჰიპოლიპიდემიური მოქმედება: გიდ-ით დაავადებული პაციენტების სისხლის შრატში დადგენილია სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება საერთო ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების კონცენტრაციის მომატება, აგრეთვე, ათეროგენობის ინდექსის შემცირება [20, 18, 25].

მილდრონატი ხელს უწყობს გლუკოზის მეტაბოლიზმის გაძლიერებას [49]. ძაღლებში გულის იშემიური დაზიანების მოდელირებისას დადგენილ იქნა, რომ დოზის მიხედვით, მილდრონატი “ამსუბუქებს” იშემიის კერაში ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დარღვევებს, ხელს უშლის ATP-ის, ADP-ის, ლაქტატის კონცენტრაციის შემცირებას, არ ახდენს არსებით გავლენას ინტაქტური მიოკარდიუმის მეტაბოლიზმზე [42, 55, 119].

სხვადასხვა ექსპერიმენტული მონაცემები იქნა დამტკიცებული რამოდენიმე კლინიკურ კვლევაში გიდ-ს მწვავე და ქრონიკული დაავადების ფონზე განვითარებული გულის უკმარისობის მილდრონატით სამკურნალოდ, რომლებშიც აღინიშნა პრეპარატის დადებითი გავლენა ავადმყოფის ზოგად მდგომარეობაზე, არიტმიების მიმდინარეობაზე, შრომის უნარიანობის მაჩვენებელზე და მიოკარდიუმის კუმშვად ფუნქციაზე [30, 36, 40, 176].

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტში აკად. ვლ. ბახუტაშვილის ხელმძღვანელობით შესამღებელი გახდა ადამიანის პლაცენტის ამნიონური გარსიდან მისი ქიმიური დამუშავების გზით გამოყოფილიყო ბიოლოგიურად აქტიური პეპტიდური ნარევი სახელწოდებით პლაფერონი, რომლის მრავალმხრივი კლინიკურ-ექსპერიმენტული გამოკვლევებით დადასტურებულ თვისებათა შორის ყურადღებას იპყრობს მისი ანტიჰიპოქსიური და ციტოპროტექტორული მოქმედება [3, 15, 33, 50].

ცნობილია, რომ უჯრედის ენერგომომარაგებას ძირითადად უზრუნველყოფს მიტოქონდრია. მიტოქონდრიის მემბრანის მთლიანობის დარღვევამ შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედის ენერგეტიკული რესურსების გამოფიტვა, რაც გამოწვეულია იმით, რომ მიტოქონდრიის მემბრანის შეღწევადობის გაზრდა ააქტიურებს მიტოქონდრიალურ ატფ-აზას.

ასეთ პირობებში მიტოქონდრია წარმოადგენს ორგანელას, რომელიც ატფ-ის ენერჯიას გარდაქმნის სითბურ ენერჯიად. ამასთან ერთად, ჰიდროლიზს განიცდის არა მხოლოდ მიტოქონდრიაში არსებული ატფ, არამედ ციტოპლაზმაში გლიკოლიზის პროცესში სინთეზირებული ატფ-იც.

დადგენილია, რომ პლაფერონის დამატება მიტოქონდრიაში იწვევს მისი შიდა მემბრანის შეღწევადობის გაზრდას წყალბადის იონებისათვის, რის შედეგადაც იზრდება მიტოქონდრიის სუნთქვის სიჩქარე (ჟანგბადის შთანთქმა) [50].

არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ ინფარქტის ზონის შემცირებაში დადებით ეფექტს იძლევა ციტოკინების სუპრესორების გამოყენება. ამ თვალსაზრისით საყურადღებოა პრეპარატი პლაფერონი ლბ, რომელიც ხასიათდება ზოგიერთი ციტოკინების და NO-ს სინთეზის მამოდულირებელი, აპოპტოზის მარეგულირებელი და ანტიანთებითი აქტივობით [2].

ჩატარებულ იქნა გამოკვლევა [15], რომელმაც გვიჩვენა, რომ პლაფერონ ლბ-ს მოქმედების ფონზე მიმდინარე ექსპერიმენტული ინფარქტის დროს, საკონტროლო ჯგუფისგან განსხვავებით, გულის კუნთში ინფარქტის კერიდან დაშორებულ უბნებში მიკრონეკროზები არ ვითარდება, რაც პლაფერონის ანტიჰიპოქსიური მოქმედების მაჩვენებელია. ბოლო წლების გამოკვლევებში გამოვლენილია პლაფერონ ლბ-ს სინთეზზე მამოდულირებელი ზემოქმედება [2]. ა. ბახუტაშვილის და თანაავტორების [59] შრომაში ნაჩვენებია, რომ ჰიპოქსიის დროს პლაფერონი ლბ აინჰიბირებს ანაერობულ გლიკოლიზს და ამცირებს აპოპტოზის სიჩქარეს.

ე. იმედიძის და თანაავტორების შრომაში [17] აღნიშნულია, რომ პლაფერონი ჟანგბადის დეფიციტის პირობებში აძლიერებს მიტოქონდრიების ენერჯიზაციის პროცესს. მათ შეისწავლეს პლაფერონის მოქმედების მექანიზმი უჯრედის ენერგეტიკაზე ე.წ. დამუხტული ფლუერენსცენტული ზონდების საშუალებით ქსოვილოვან კულტურებში. მათ, აგრეთვე, დაადგინეს, რომ ანაერობულ პირობებში პლაფერონი იწვევს სუბსტრატული ფოსფორილირების აქტივაციას, რომელიც არ არის დაკავშირებული ჟანგბადის შთანთქმასთან. ამ დროს მიტოქონდრიის ენერჯიზაცია ხორციელდება გლიკოლიზის ხარჯზე წარმოქმნილი ატფ-ით. ამასთან, გაირკვა, რომ პლაფერონი ააქტივებს როგორც ანაერობულ, ისე აერობულ გლიკოლიზს.



ჩატარებული კვლევის თანახმად [2], თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა იზრდება პლაფერონ ლბ-თი ნამკურნალევი ავადმყოფების სისხლში. ვინაიდან აზოტის ჟანგი არეგულირებს სისხლძარღვების ტონუსს, ამ გზით შეუძლია ქსოვილებში ჟანგბადის მიწოდების რეგულირება და, მაშასადამე, ჰიპოქსიაზე ზეგავლენის განხორციელება. პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედებით NO-ს შემცველობის მომატება იცავს კარდიომიოციტებს რეფლექტორული კორონაროსპაზმით გამოწვეული იშემიისაგან, ხოლო მეორეს მხრივ, უჯრედშიდა ენერგეტიკაზე მაკორეგირებელი ზეგავლენით ზრდის მათ გამძლეობას იშემიისადმი, რაც განაპირობებს კარდიომიოციტების შეუქცევადი დესტრუქციის განვითარების შესაძლებლობის შემცირებას. ამ უკანასკნელის სასარგებლოდ მეტყველებს ქსოვილოვან პრეპარატებზე და მიტოქონდრიულ მემბრანებზე ჩატარებული კვლევის შედეგები, რომელთა თანახმად, პლაფერონი ლბ იცავს ჰეპატო და კარდიომიოციტების მიტოქონდრიების სუნთქვის ჯაჭვის I კომპლექსს ელექტრონების ტრანსპორტზე სხვადასხვა მავნე ფაქტორების (ტოქსინი, შოკი, იშემია და სხვ.) მაინჰიბირებელი ზემოქმედებისაგან. პლაფერონ ლბ-ს ამგვარი მემბრანო-მასტაბილიზებელი თვისება მიტოქონდრიების დაცვას და მაშასადამე, ენერგოდამოკიდებული გენების ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის პროცესების ნორმალიზაციას უზრუნველყოფს [2].

ჩატარებულ იქნა კვლევა მიოკარდიუმის ინფარქტის ექსპერიმენტულ მოდელზე [15], სადაც ნაჩვენებია იქნა, რომ პლაფერონის შეყვანის ფონზე ძალღებს არ უვითარდებოდათ პარკუჭების ფიბრილაცია, ხოლო გულის კუნთში ინფარქტული კერიდან დაშორებულ უბნებში, საკონტროლო ჯგუფისაგან განსხვავებით, არ ვითარდებოდა მიკრონეკროზული კერები. ლ. იაგუჟინსკის და თანაავტორების მიერ [50] ექსპერიმენტში უჯრედულ დონეზე ნაჩვენებია იქნა, რომ უჯრედის იშემიის პირობებში პრეპარატი პლაფერონი ახდენს ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის ოპტიმიზაციას გლიკოლიზისა და მიტოქონდრიის ენერგიზაციის გაძლიერების გზით. მათ შეისწავლეს პლაფერონის გავლენა მიტოქონდრიის ფუნქციურ მდგომარეობაზე და აღნიშნეს, რომ პრეპარატის დამატება მიტოქონდრიის სუსპენზიაზე ზრდის მიტოქონდრიალური მემბრანის განვლადობას წყალბადის იონების მიმართ, რის შედეგადაც ძლიერდება უჯრედის მიერ ჟანგბადის შთანთქმა.

პლაფერონის ციტოპროტექტორული თვისებების დამადასტურებელია თ. ღიბრაძისა და თანაავტორების [13] ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები, რომლის თანახმად პლაფერონი იცავდა ცხოველთა გულის კუნთს ადრენალური დაზიანებისგან.

ი. მეგრელაძის მიერ ჩატარებულმა ექსპერიმენტულმა კვლევებმა [1] გვიჩვენეს, რომ პლაფერონის ზემოქმედების ფონზე მიმდინარე ექსპერიმენტული ინფარქტის დროს საკონტროლო ჯგუფისგან განსხვავებით გულის კუნთში ინფარქტის კერიდან დაშორებულ უბნებში არ ვითარდება მიკრონეკროზები, რაც პლაფერონ ლბ-ს ანტიჰიპოქსიური მოქმედების მაჩვენებელია. მისი კვლევის მონაცემების თანახმად, თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა იზრდება პლაფერონით ნამკურნალევი ავადმყოფების სისხლში. ცნობილია, რომ აზოტის ჟანგის შემცველობის დაქვეითება ხელს უწყობს ვაზოკონსტრიქტორების (ანგიოტენზინი-II, ენდოთელინი და სხვ.) გააქტივებას. აქედან გამომდინარე, პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედებით NO-ს შემცველობის მომატება იცავს კარდიომიოციტებს რეფლექტორული კორონაროსპაზმით გამოწვეული იშემიისაგან და ამავე დროს, უჯრედშიდა ენერგეტიკაზე მავროეგირებელი ზეგავლენით ზრდის მათ გამძლეობას იშემიისადმი.

ზემოთ აღნიშნული ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, პლაფერონ ლბ-ს ჩართვა ტრადიციული მკურნალობის სქემაში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს ხელს უწყობს მიოკარდიუმის ციტოპროტექციას.

ამგვარად, ლიტერატურული მიმოხილვიდან ჩანს, რომ კარდიოპროტექტორებს, რომლებიც უპირატესად მოქმედებენ გულის ენერგეტიკული ცვლის ცალკეულ მექანიზმზე [6, 29, 34] მნიშვნელოვანი ადგილი უკავიათ გიდ-ს, და მათ შორის მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მკურნალობაში. მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდგომ განვითარებული კარდიომიოციტების რაოდენობის და ზომის შეცვლა, ასევე მიოკარდიუმის ინტერსტიციული კომპონენტების გადანაცვლება განაპირობებს გულის ანატომიის მოდიფიკაციას, რემოდელირებას [162]. ეს პროცესი მჭიდრო კავშირშია გულის უკმარისობის კლინიკურ გამოვლენასთან, და შესაბამისად, გულის უკმარისობის სიმძიმესა და პროგნოზზე გვიქმნის წარმოდგენას [165]. წინამდებარე ნაშრომი ეძღვნება სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედ ციტოპროტექტორთა კომბინაციის გავლენას მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მიმდინარეობაზე, მისი გართულებების პროფილაქტიკაზე.

## თავი II. კვლევის მასალა და მეთოდები

წინამდებარე ნაშრომში მიზნად დავისახეთ შეგვესწავლა სხვადასხვა მექანიზმით მოქმედი მეტაბოლოკორექტორების (მაპოლარიზებელი ხსნარი, პრედუქტალ MR, მილდრონატი და პლაფერონი) გავლენა გულის ფუნქციურ მდგომარეობაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს.

გამოკვლეულია 101 ავადმყოფი 37-75 წლის ასაკში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით: ქალი - 16, მამაკაცი - 85, Q – კბილოვანი ინფარქტით - 72 ავადმყოფი, Q – ს გარეშე - 29 (ცხრ. 1). მათ ტრადიციულ სამკურნალო საშუალებებთან ერთად მწვავე პერიოდში უტარდებოდათ მეტაბოლოური თერაპია (25% მაპოლარიზებელი ხსნარი, პრედუქტალ MR, მილდრონატი, პლაფერონი ლბ). 25 ავადმყოფს ჩაუტარდა თრომბოლიზის სტრუქტოკინაზით. კვლევაში არ იყვნენ ჩართული ის ავადმყოფები, რომელთაც ჰქონდათ შაქრიანი დიაბეტი, გულის უკმარისობის მძიმე ფორმები (>II ხ. კილიპით). ავადმყოფთა შერჩევა ხდებოდა რანდომიზაციის წესის დაცვით. საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა 45 ავადმყოფი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით, რომელთა მკურნალობის კომპლექსში არ იყო ჩართული მეტაბოლოური თერაპია. ამ ჯგუფიდან 10 ავადმყოფს ჩაუტარდა თრომბოლიზის სტრუქტოკინაზით.

მკურნალობის ეფექტის შესაფასებლად კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების ანალიზის გარდა გამოყენებულ იქნა ეკგ, 24-საათიანი რეგისტრაციის მეთოდი (ჰოლტერის) და ექოდოპლეროგრაფია. მაპოლარიზებელი ხსნარი მომზადდა შემდეგი კონცენტრაციით: გლუკოზა 25%-იანი 1000 მლ, ინსულინი 50 ერთ/ლიტრზე, კალიუმის ქლორიდი 80 მმოლ/ლტ.

მეტაბოლოური თერაპიის მიხედვით ავადმყოფთა მთელი კონტიგენტი დაყავით შემდეგ ჯგუფებად (სურათი 3):

1. საკვლევი ჯგუფი (101 ავადმყოფი):

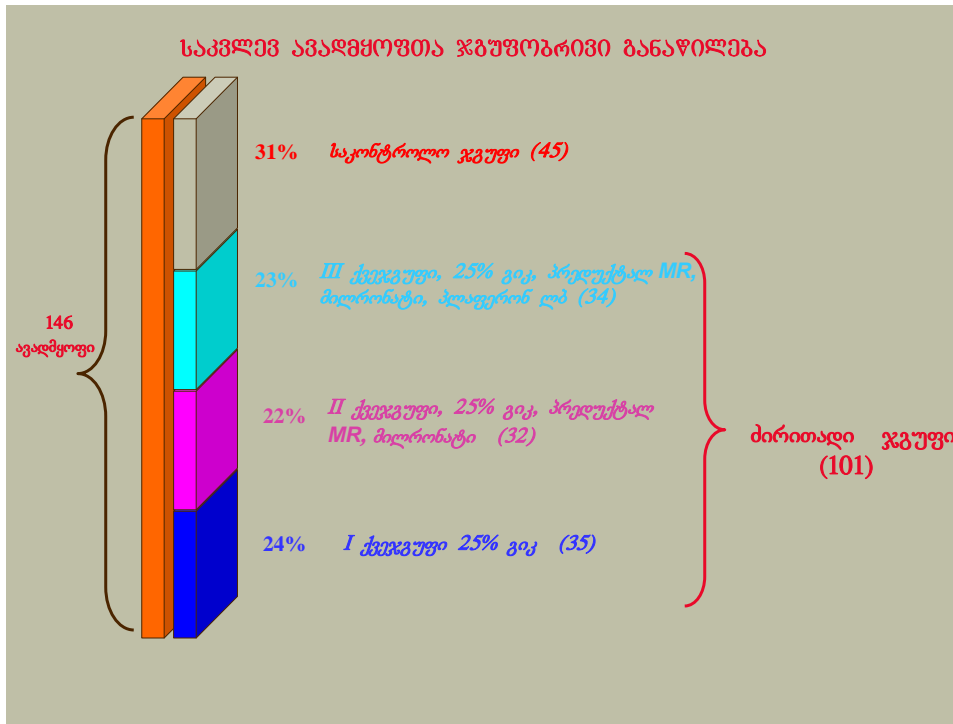
I ქვეჯგ. – 25%-იანი მაპოლარიზებელი ხსნარი (35 ავადმყოფი);

II ქვეჯგ. – 25%-იანი მაპოლარიზებელი ხსნარი, პრედუქტალი MR, მილდრონატი 10% 5მლ (32 ავადმყოფი);

III ქვეჯგ. – 25%-იანი მაპოლარიზებელი ხსნარი, პრედუქტალი MR, მილდრონატი 10% 5მლ, პლაფერონი ლბ 2 მლ

(34 ავადმყოფი).

2. საკონტროლო ჯგუფი (45 ავადმყოფი).



სურათი 3. საკვლევ ავადმყოფთა ჯგუფობრივი განაწილება

ჯგუფების შედგენას საფუძვლად დაედო მეტაბოლური პრეპარატების მოქმედების მექანიზმები (იხ. ცხრ. 2).

ცხრილი 1. რანდომიზირებული პოპულაციის დახასიათება მკურნალობამდე.

პოპულაცია	საკვლევ ჯგუფი (n=101)		საკონტროლო ჯგუფი (n=45)	
	n/N	%	n/N	%
ქალი	16/101	15,84	10/45	22,23
მამაკაცი	85/101	84,15	35/45	77,78
Q-კბილოვანი ინფარქტი	72/101	71,28	31/45	68,89
არა Q-კბილოვანი ინფარქტი	29/101	28,71	11/45	24,45
ჰიპერტენზია	79/101	78,21	25/45	55,56
გულის უკმ.-ბა I, II კლიპით	26/101	25,74	15/45	33,34
პროგნოზულად სერიოზული არიტმია	25/101	24,75	12/45	26,67

კარდიოგენული შოკი	5/101	4,95	3/45	6,67
-------------------	-------	------	------	------

მეტაბოლური თერაპია ტარდებოდა შემდეგი სახით: შემოსვლისთანავე საკვლევი ჯგუფის ყველა ქვეჯგუფის ავადმყოფს ინტრავენურად ენიშნებოდა მაპოლარიზებელი ხსნარი (25% 1000 მლ გლუკოზა, 4% 144 მლ KCL, 50 ერთეული ინსულინი ) და ემატებოდა ქვეჯგუფების შესაბამისად – მილდრონატი 10% 5 მლ ინტრავენურად, პლაფერონი ლბ 2 მლ (პირველ დღეს ინტრავენურად, მეორე და მესამე დღეს – ინტრამუსკულარულად) 3 დღის განმავლობაში, შემდეგ პრედუქტალი MR პერორალურად დღეში 2 ჯერ 1 თვის განმავლობაში. გადას-ხმას ვაწარმოებდით წვეთოვნად 24 სთ-ის განმავლობაში. დაკვირვების პერიოდში ვსაზღვრავდით შაქარს და კალიუმის კონცენტრაციას სისხლში. საკონტროლო ჯგუფის ავადმყოფებს (45 პაციენტი) უტარდებოდათ მხოლოდ ტრადიციული მკურნალობა აღნიშნული მეტაბოლური თერაპიის გარეშე. ორივე ჯგუფში გულის ფუნქციური მდგომარეობის, ავადმყოფთა სიკვდილობის მაჩვენებლის და პოსტინფარქტული გართულებების სიხშირის შესაფასებლად მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყებიდან 1 თვის განმავლობაში (პოსტინფარქტულ პერიოდში) ვატარებდით ელექტროკარდიოგრაფიულ და ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების ანალიზს. არიტმიის ხასიათისა და სიხშირის დასადგენად ვაწარმოებდით 24 – საათიან ეკგ – მონიტორირებას. მიღებული მონაცემების დამუშავებას ვახდენდით ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით სტიუდენტის ( t ) ტესტის გამოყენებით.

## ცხრილი 2. მეტაბოლური პრეპარატების მოქმედების მექანიზმები

ფარმაკოლოგიური მიდგომა	მოქმედების მექანიზმი
მიოკარდიუმის გლუკოზით მომარაგების გაზრდა – გლუკოზა-ინსულინი-კალიუმის ნარევი	გლუკოზის მოხმარების და გლიკოგენის სინთეზის გაზრდა, გლიკოლიზური ატფ-ის მარაგის გაზრდა, მიოკარდიუმის მიერ თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების მოხმარების შემცირება
პრედუქტალი MR	მიტოქონდრიაში არსებული ცხიმოვანი მჟავების ბეტა-ოქსიდაციის პირდაპირი ინაქტივაცია
მილდრონატი	თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების

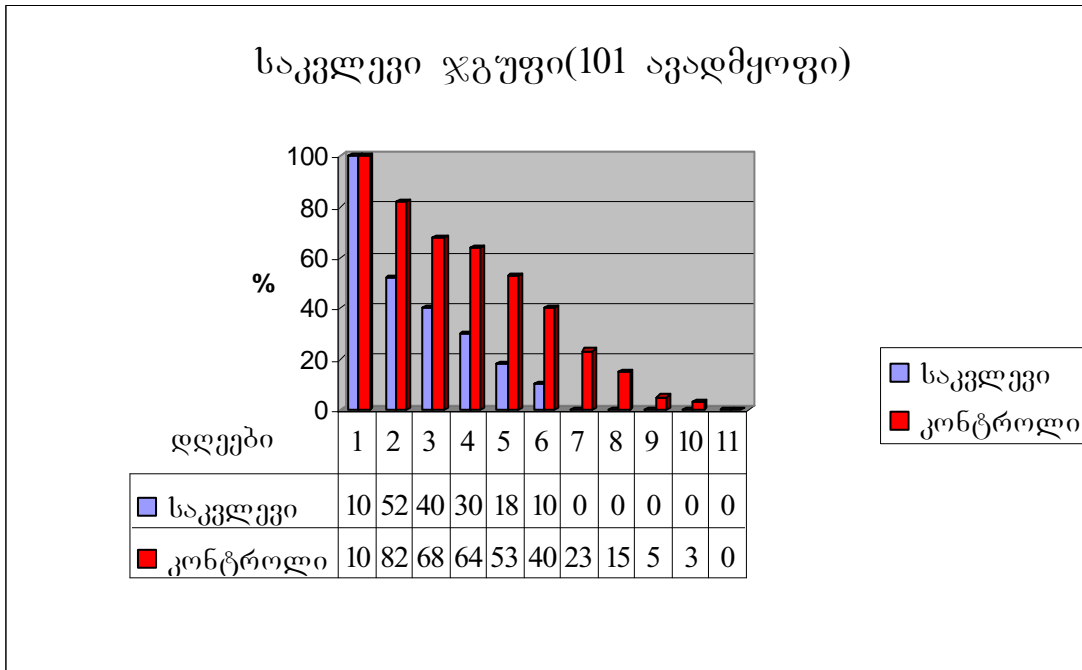
	ტრანსმემბრანული დიფუზიის შეფერხება მიტოქონდრიაში
პლაფერონი ლბ	მიტოქონდრიის ენერგიზაციის პროცესის გაძლიერება

## კვლევის შედეგები

### 1. მეტაბოლური თერაპიის გავლენა გულის კუნთის ბიოელექტრულ აქტივობაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს

#### a) მეტაბოლური თერაპიის გავლენა დაზიანების პოტენციალზე

ცნობილია, რომ Q-კბილოვანი ინფარქტის დროს აღმოცენებული დაზიანების პოტენციალი წარმოადგენს პოტენციალთა სხვაობას პერიინფარქტულ და-ზიანებულ ზონასა და ინტაქტურ უბნებს შორის. ეს პროცესი ეკგ-ზე აისახება S-T სეგმენტის ცდომის სახით. რაც უფრო ხანგრძლივია მეტაბოლური გრადიენტი დაზიანებულ და ინტაქტურ ზონებს შორის, მით უფრო ხანგრძლივია S-T სეგმენტის ცდომა და მით მეტია ინფარქტის გართულებების რისკი. ამდენად საინტერესო იყო შეგვესწავლა მეტაბოლური კორექციის გავლენა S-T სეგმენტის დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს. საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის მონაცემების შედარებითა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მეტაბოლური თერაპიული კომპლექსის გამოყენების ფონზე (101 ავადმყოფი) S-T სეგმენტის ნორმალიზაციის ანუ ჯამური S-T-ს ნულოვან მნიშვნელობამდე დაცემის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენს  $6,9 \pm 0,5$  დღეს, მაშინ როცა საკონტროლო ჯგუფში (45 ავადმყოფი) ეს მაჩვენებელი უდრის  $10,3 \pm 1,2$  დღეს, (სურ. 4) რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა ( $p < 0.001$ ).



სურათი 4. S-T-ს დინამიკა მეტაბოლური თერაპიის გამოყენების ფონზე საკონტროლოსთან შედარებით.

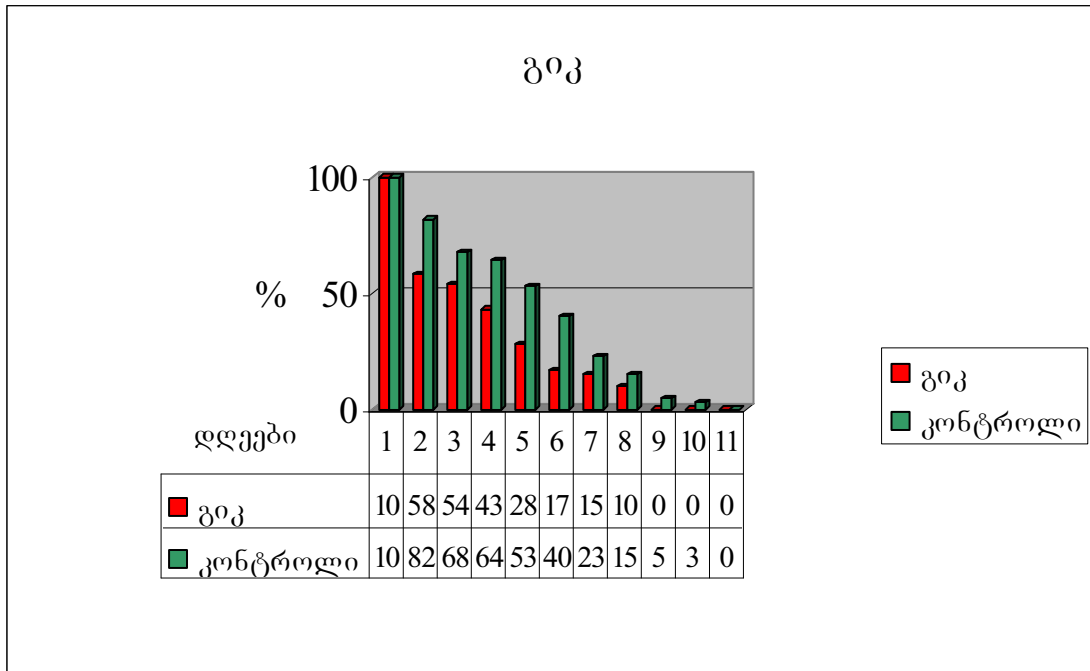
S-T სეგმენტის დინამიკის ანალიზმა ცალკეულ ქვეჯგუფში მოგვცა შემდეგი სურათი:

I ქვეჯგუფში, სადაც შესწავლილ იქნა გიკ-ის ინფუზიის გავლენა S-T სეგმენტის დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს, მაპოლარიზებული ხსნარის ინფუზიის ფონზე S-T-ს ნულოვან მნიშვნელობამდე დაცემის საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა  $8,3 \pm 0,5$  დღე, მაშინ როცა საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი უდრის  $10,3 \pm 1,2$  დღეს, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა ( $P < 0,001$ ) (სურ. 5).

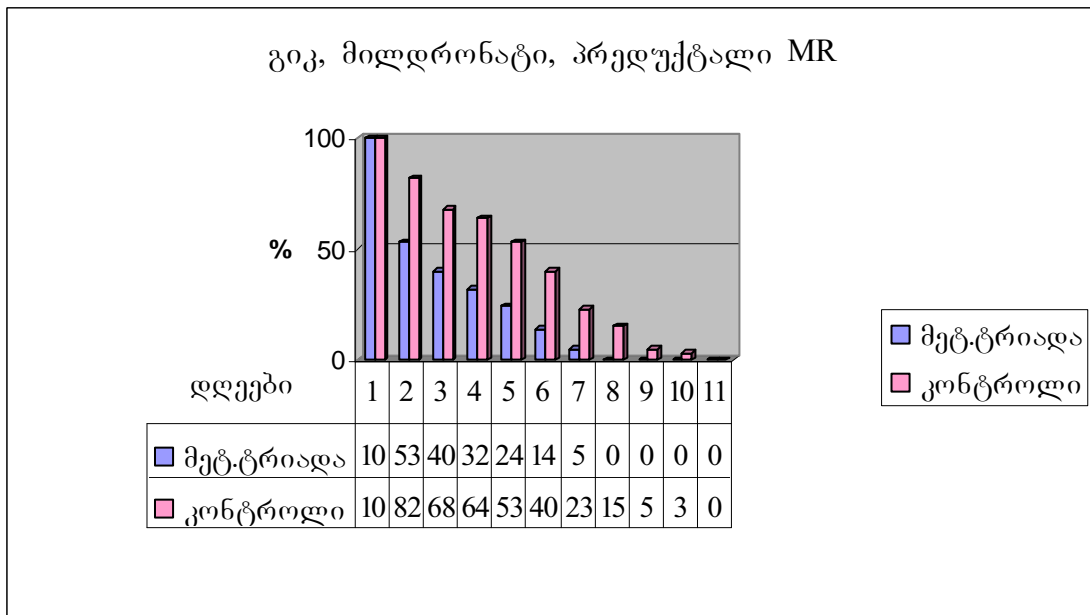
II ქვეჯგუფში შესწავლილ იქნა მეტაბოლური ტრიადის (25%-იანი გიკ-ის, პრედუქტალ MR-ის, მილდრონატის) გავლენა S-T სეგმენტის დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს. საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის მონაცემების შედარებითმა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მეტაბოლური ტრიადის ფონზე S-T-ს ნულოვან მნიშვნელობამდე დაცემის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენს  $7,1 \pm 0,4$  დღეს, მაშინ როცა საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი უდრის  $10,3 \pm 1,2$  დღეს, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა ( $P < 0,001$ ) (სურ. 6).

III ქვეჯგუფში შესწავლილ იქნა მეტაბოლური თერაპიის (25%-იანი გიკ-ის, პრედუქტალ MR-ის, მილდრონატის, პლაფერონ ლბ-ს) გავლენა S-T სეგმენტის

დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს. საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფის მონაცემების შედარებითა ანალიზმა გვიჩვენა, რომ მეტაბოლური თერაპიული კომპლექსის გამოყენების ფონზე S-T სეგმენტის ნორმალიზაციის ანუ ჯამური S-T-ს ნულოვან მნიშვნელობამდე დაცემის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენს  $5,4 \pm 0,8$  დღეს მაშინ, როცა საკონტროლო ჯგუფში ეს მაჩვენებელი შეადგენს  $10,3 \pm 1,2$  დღეს, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა ( $p < 0,001$ ) (სურ. 7).

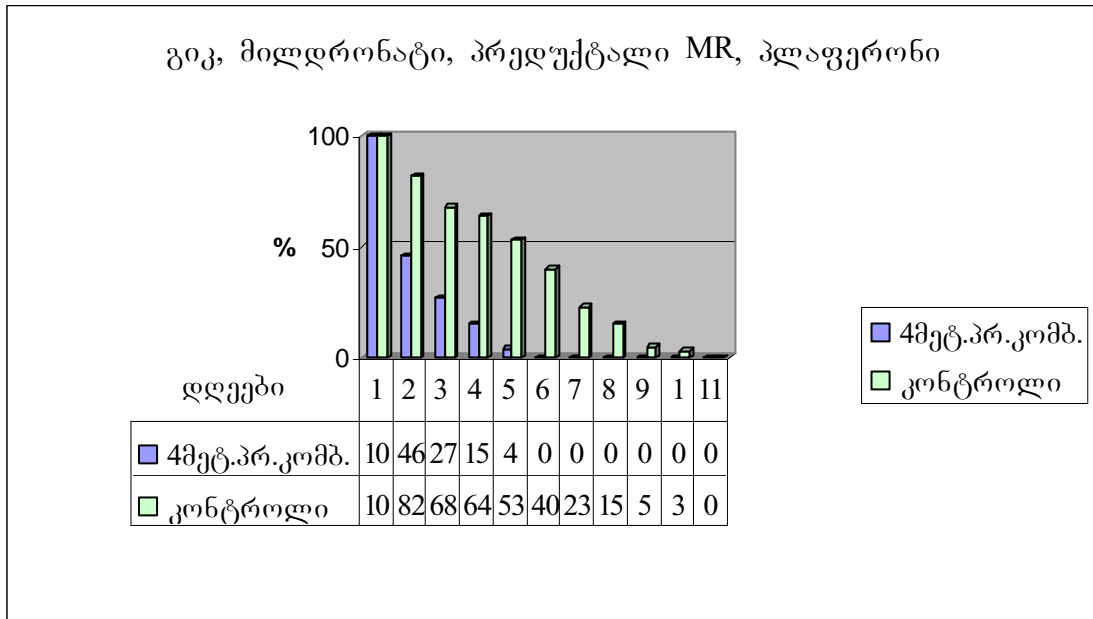


სურათი 5. S-T-ს დინამიკა 25%-იანი გიკ-ის გამოყენების ფონზე საკონტროლოსთან შედარებით.





სურათი 6. S-T-ს დინამიკა მეტაბოლური ტრიადის (25%-იანი გიკ-ის, პრედუქტალ MR-ის, მილდრონატის) გამოყენების ფონზე საკონტროლოსთან შედარებით.



სურათი 7. S-T-ს დინამიკა მეტაბოლური თერაპიის (25%-იანი გიკ-ის, პრედუქტალ MR-ის, მილდრონატის, პლაფერონ ლბ-ს) გამოყენების ფონზე საკონტროლოსთან შედარებით.

**ბ) მეტაბოლური თერაპიის გავლენა არიტმიებზე**

როგორც ცნობილია, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს პერიინფარქტულ ზონაში განვითარებული დისმეტაბოლური ცვლილებები, პირველ რიგში, ხელს უწყობენ სხვადასხვა სახის არიტმიების აღმოცენებას. ამდენად საინტერესო იყო ჩაგვეტარებინა მეტაბოლოკორექტორების ანტიარიტმიული ეფექტის შედარებითი ანალიზი (ცხრ. 3), რომელიც ემყარებოდა ჰოლტერის მონაცემებს.

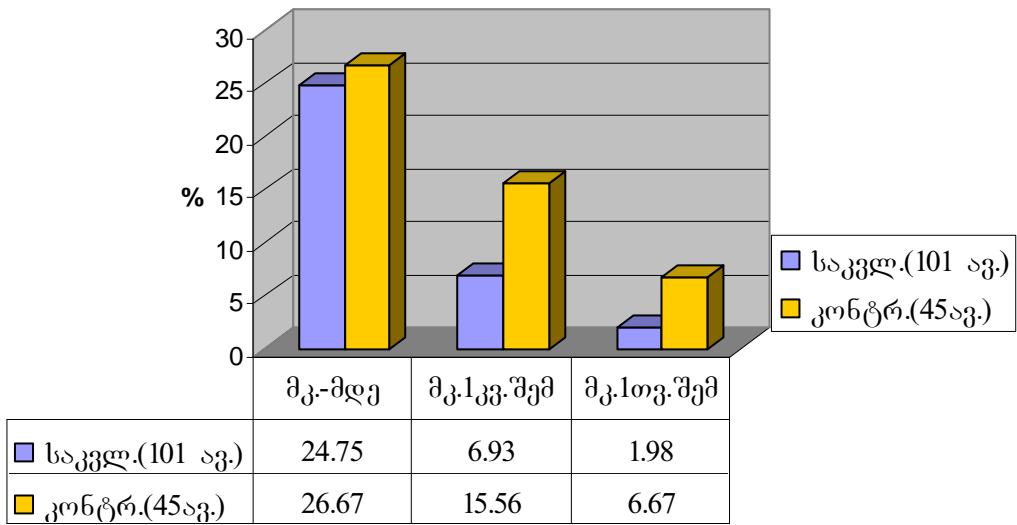
ცხრილი 3. მეტაბოლური თერაპიის გავლენა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მოგვიანებით გართულებებზე.

პოპულაცია	საკვლევი ჯგუფი (n=101)						საკონტროლო ჯგუფი (n = 45)					
	მკურნალო ბამდე		მკურ.-დან 1 კვირის შემდეგ		მკურ.-დან 1თვის შემდეგ		მკურნალობამდე		მკურ.-დან 1 კვირის შემდეგ		მკურ.-დან 1 თვის შემდეგ	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%

პროგნოზულად სერიოზული არიტმია	25/10 1	24,75	7/101	6,93	2/101	1,98	12/45	26,67	7/45	15,56	3/45	6,67
პროგნოზულად ინდიფერენტული არიტმია	37/10 1	36,63	13/10 1	12,87	8/101	7,92	8/45	17,78	5/45	11,12	0/00	0,00
კარდიოგენური შოკი	5/101	4,95	0,00	0,00	0,00	0,00	3/45	6,67	2/45	4,45	0/00	0,00
სიკვდილობა	–	–	3/101	2,97	7/101	6,93	–	–	2/45	4,45	3/45	6,67

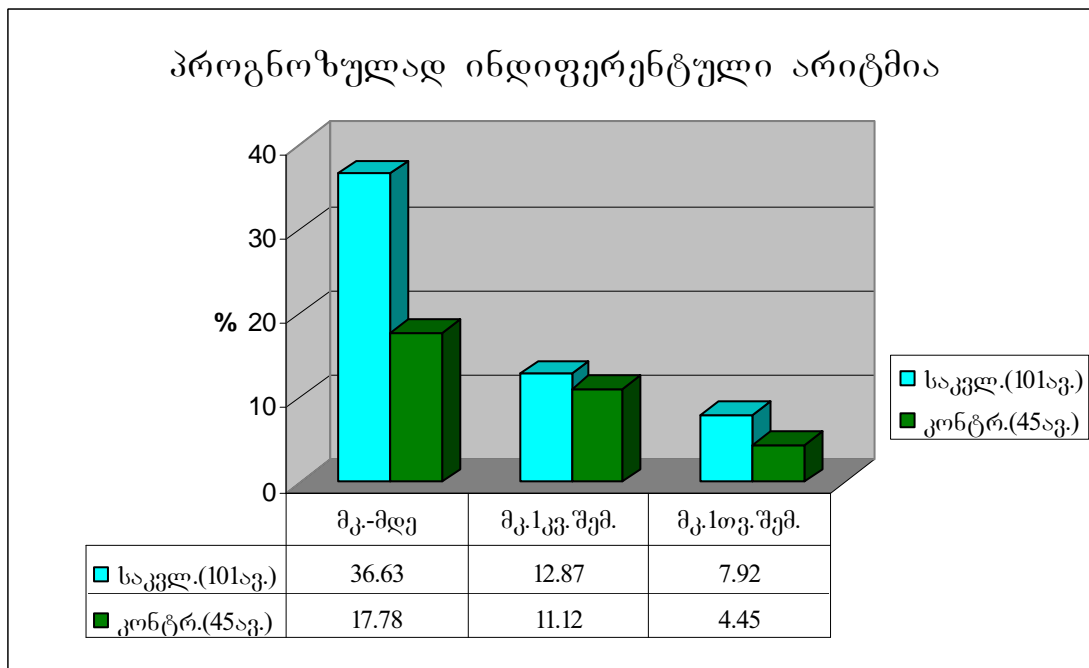
მკურნალობამდე ძირითად ჯგუფში (101 ავადმყოფი) პროგნოზულად სერიოზული არიტმია აღინიშნებოდა 24,75% შემთხვევაში (25 ავადმყოფი), პროგნოზულად ინდიფერენტული – 36,63%-ში (37 ავადმყოფი). მეტაბოლური თერაპიის ფონზე პროგნოზულად სერიოზული არიტმია შემცირდა მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ 6,93%-მდე (7 ავადმყოფი), 1 თვის შემდეგ კი - 1,98%-მდე (2 ავადმყოფი) (სურ. 8); პროგნოზულად ინდიფერენტული არიტმია მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ შემცირდა – 12,87%-მდე (13 ავადმყოფი), 1 თვის შემდეგ კი - 7,92%-მდე (8 ავადმყოფი) (სურ. 9). 25 ავადმყოფიდან, რომლებსაც ჩაუტარდათ თრომბოლიზისი, ერთ შემთხვევაში აღინიშნა რეპერფუზიული რიტმის დარღვევა, რომელიც გასწორდა მეტაბოლოკორექტორების ფონზე. საკონტროლო ჯგუფში (45 ავადმყოფი) მკურნალობამდე პროგნოზულად სერიოზული არიტმია დაფიქსირდა 26,67% შემთხვევაში (12 ავადმყოფი), მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ – 15,56%-ში (7 ავადმყოფი), 1 თვის შემდეგ – 6,67% (3 ავადმყოფი). მკურნალობამდე პროგნოზულად ინდიფერენტული არიტმია იყო 17,78%-ში (8 ავადმყოფი), მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ – 11,12% (5 ავადმყოფი), 1 თვის შემდეგ – 4,45% (2 ავადმყოფი). საკონტროლო ჯგუფში შემავალი 10 ავადმყოფიდან 7-ს თრომბოლიზური პროცედურის ფონზე განუვითარდა პარკუჭოვანი ექსტრასისტოლია და პარკუჭოვანი ტაქიკარდია, რომელიც მოეხსნა ანტიარითმიული საშუალებების გამოყენების შემდეგ.

პროგნოზულად სერიოზული არიტმია



სურათი 8. პროგნოზულად სერიოზული არიტმიების დინამიკა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

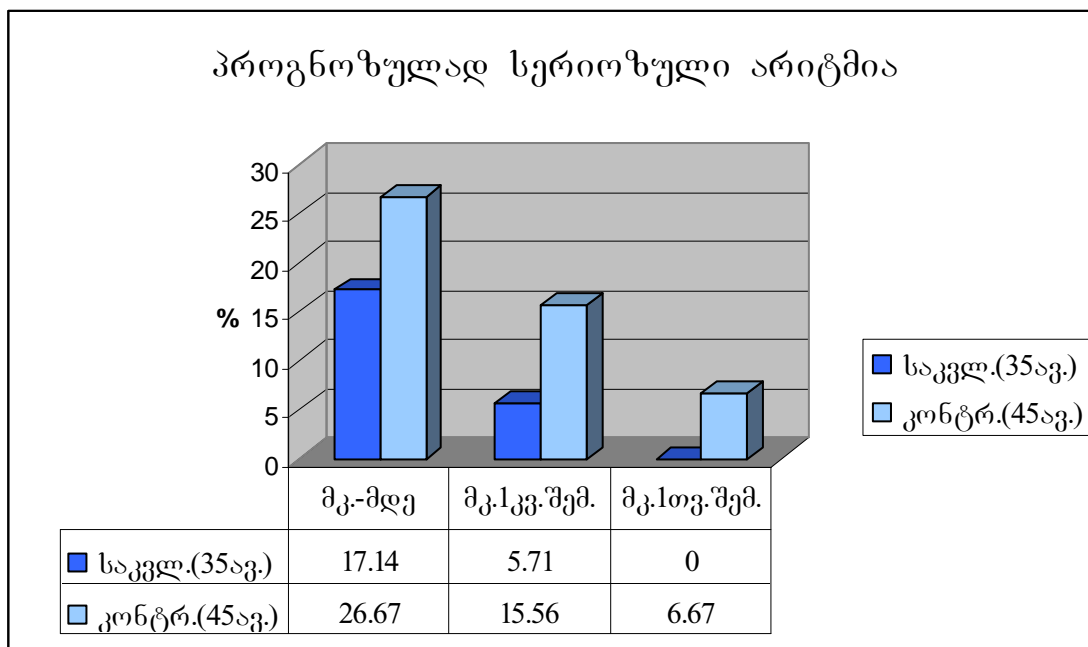
პროგნოზულად ინდიფერენტული არიტმია



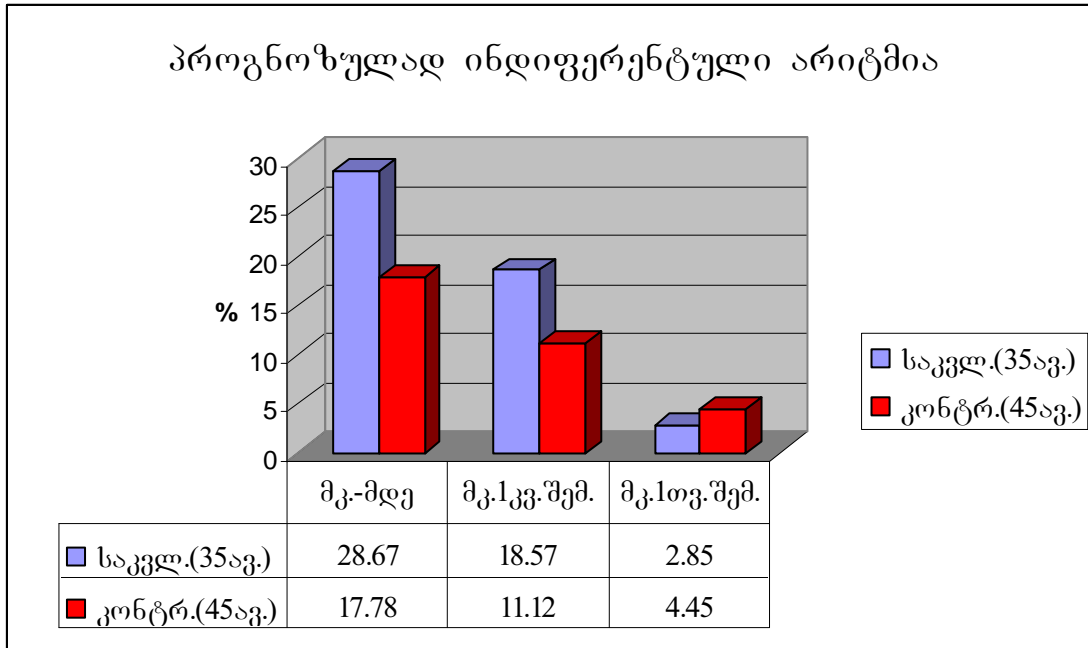
სურათი 9. პროგნოზულად ინდიფერენტული არიტმიების დინამიკა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

I ქვეჯგუფში, ჩვენ ჩავატარეთ 25%-იანი გიკ-ის ინფუზიის ანტიარიტმიული ეფექტის შედარებითი ანალიზი, რომელიც ემყარებოდა ჰოლტერის მონაცემებს:

მკურნალობამდე ძირითად ჯგუფში პროგნოზულად სერიოზული არიტმია აღინიშნებოდა 17,14% შემთხვევაში (6 ავადმყოფი), პროგნოზულად ინდიფერენტული – 28,67%-ში (10 ავადმყოფი); გიკ-ის ინფუზიის ფონზე, მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ პროგნოზულად სერიოზული არიტმია შემცირდა 5,71%-მდე (2 ავადმყოფი), ხოლო მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ, პოსტინფარქტულ პერიოდში, პროგნოზულად სერიოზული არიტმია შემცირდა 0 %-მდე (სურათი 10); პროგნოზულად ინდიფერენტული არიტმია მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ შემცირდა 18,57%-მდე (3 ავადმყოფი), ხოლო 1 თვის შემდეგ - 2,85%-მდე (1 ავადმყოფი) (სურათი 11); 4 ავადმყოფიდან, რომელთაც ჩაუტარდათ თრომბოლიზისი, ერთ შემთხვევაში აღინიშნა რეპერფუზიული რიტმის დარღვევა, რომელიც გასწორდა მეტაბოლოკორექტორების ფონზე.



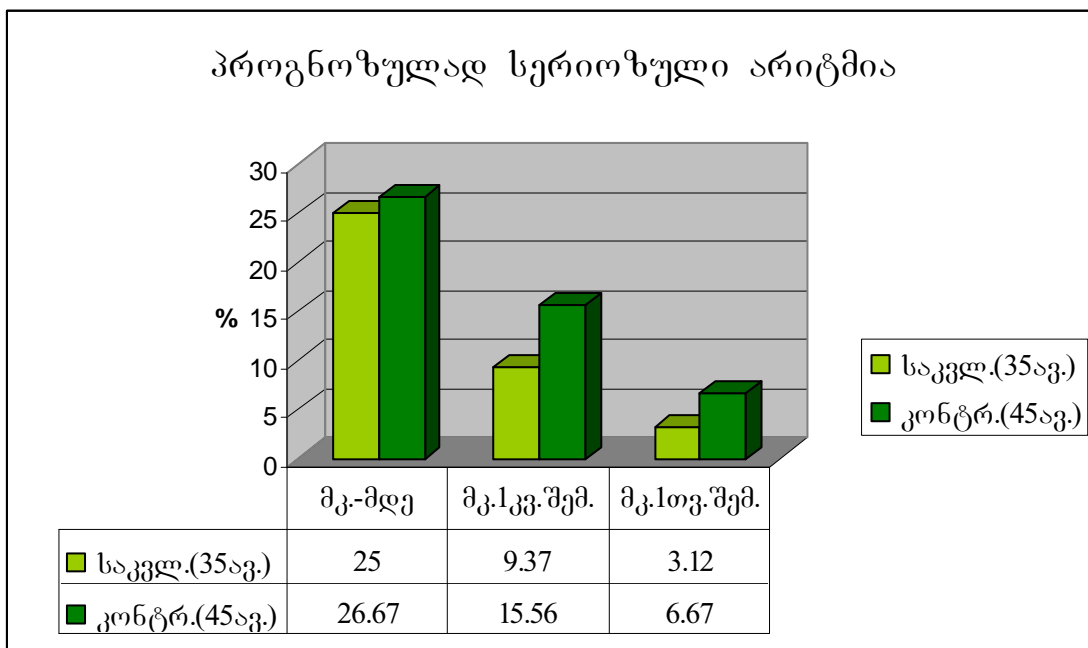
სურათი 10. პროგნოზულად სერიოზული არიტმიების დინამიკა 25%-იანი გიკ-ის ინფუზიის ფონზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.



სურათი 11. პროგნოზულად ინდიფერენტული არიტმიების დინამიკა 25%-იანი გიკ-ის ინფუზიის ფონზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

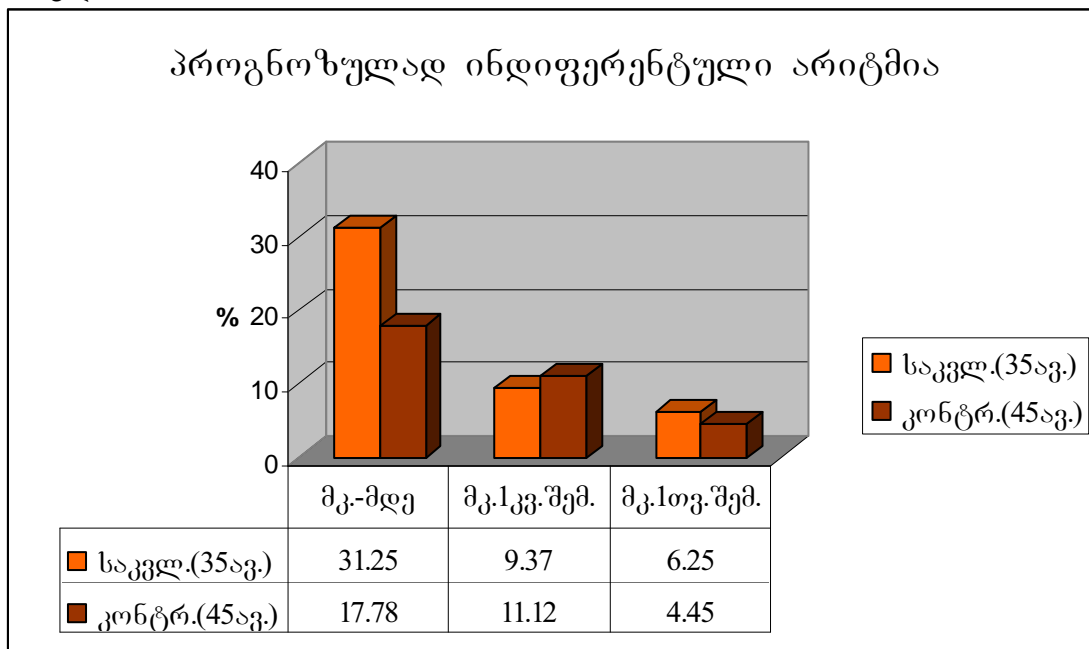
II ქვეჯგუფში, მეტაბოლური ტრიადის (25%-იანი გიკ-ის, პრედუქტალ MR-ის, მილდრონატის) ანტიარტემიული ეფექტის შედარებითი ანალიზის მიხედვით:

მკურნალობამდე ძირითად ჯგუფში პროგნოზულად სერიოზული არიტმია აღინიშნებოდა 25% შემთხვევაში (8 ავადმყოფი), პროგნოზულად ინდიფერენტული – 31,25%-ში (10 ავადმყოფი). მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ, მეტაბოლური ტრიადის ფონზე, პროგნოზულად სერიოზული არიტმია შემცირდა 9,37%-მდე (3 ავადმყოფი), ხოლო პროგნოზულად ინდიფერენტული 9,37%-მდე (3 ავადმყოფი).



მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ, პოსტინფარქტულ პერიოდში, პროგნოზულად სერიოზული არიტმია შემცირდა 3,12%-მდე (1 ავადმყოფი) (სურათი 12), ხოლო პროგნოზულად ინდიფერენტული 6,25%-მდე (2 ავადმყოფი) (სურათი 13). 5 ავადმყოფს, რომელთაც ჩაუტარდათ თრომბოლიზი, არც ერთ შემთხვევაში არ აღენიშნებოდა რეპერფუზიული რიტმის დარღვევა მეტაბოლური ტრიადის ფონზე.

სურათი 13. პროგნოზულად სერიოზული არიტმიების დინამიკა მეტაბოლური ტრიადის ფონზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

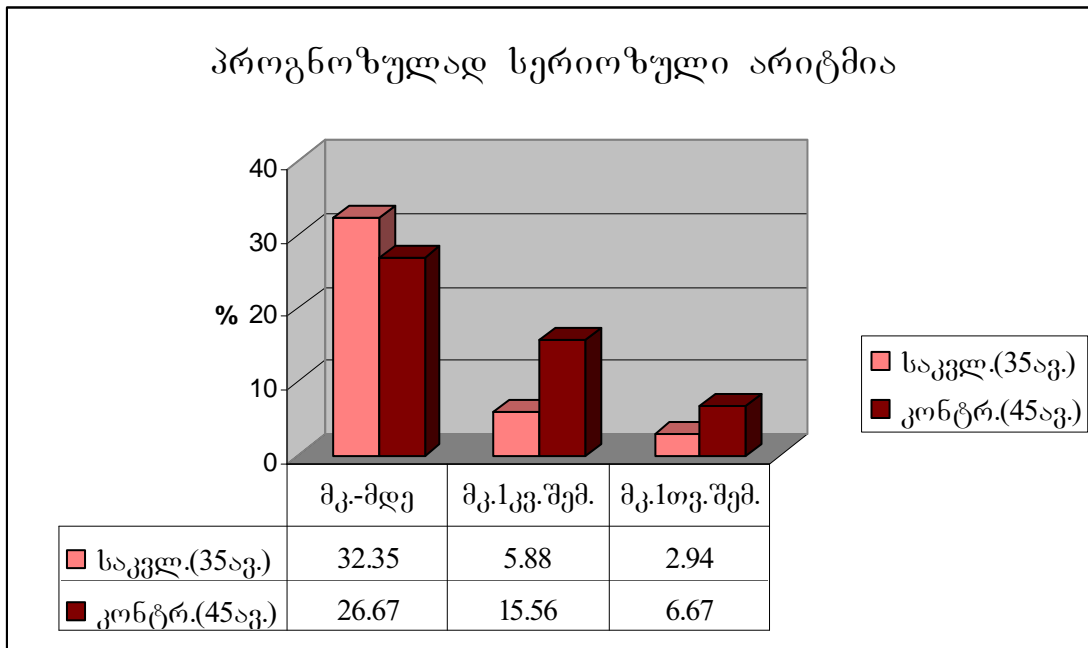


სურათი 14. პროგნოზულად ინდიფერენტული არიტმიების დინამიკა მეტაბოლური ტრიადის ფონზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

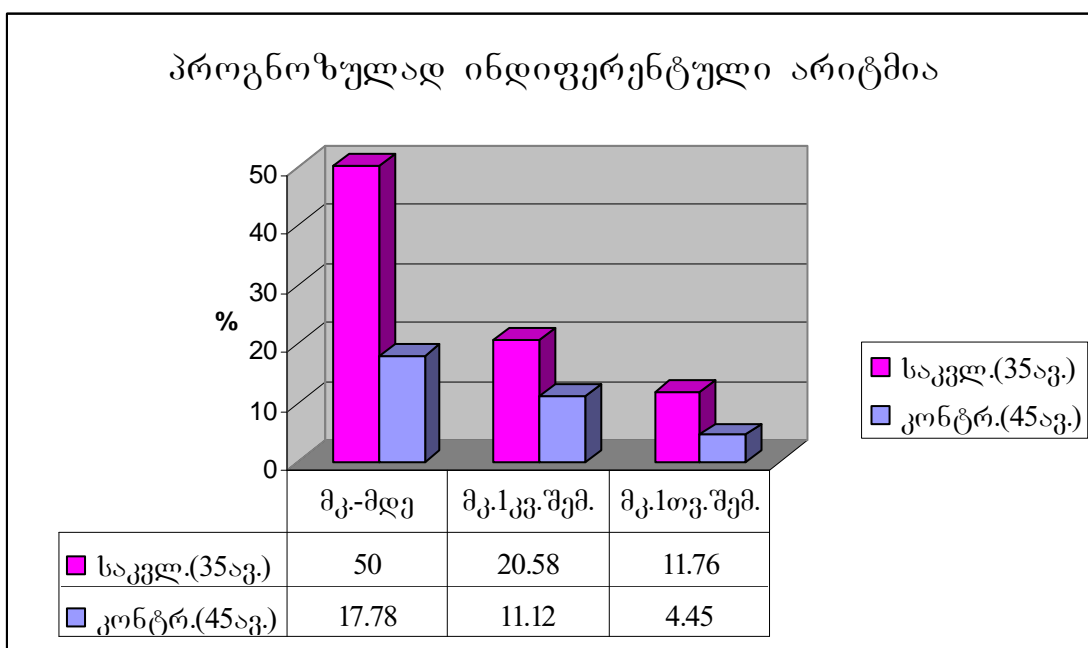
III ქვეჯგუფში შესწავლილ იქნა 25%-იანი გიკ-ის, პრედუქტალ MR-ის, მილდრონატის, პლაფერონ ლბ-ს კომბინირებული გავლენა არიტმიებზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს.

მკურნალობამდე ძირითად ჯგუფში პროგნოზულად სერიოზული არიტმია აღინიშნებოდა 32,35% შემთხვევაში (11 ავადმყოფი), პროგნოზულად ინდიფერენტული – 50%-ში (17 ავადმყოფი). მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ, მეტაბოლური თერაპიის ფონზე, პროგნოზულად სერიოზული არიტმია შემცირდა 5,88%-მდე (2 ავადმყოფი), ხოლო პროგნოზულად ინდიფერენტული – 20,58%-მდე (7

ავადმყოფი). მეტაბოლური თერაპიის ფონზე, სტაციონარიდან გაწერის 1 თვის შემდეგ, პროგნოზულად სერიოზული არიტმია შემცირდა 2,94%-მდე (1 ავადმყოფი) (სურათი 15), ხოლო პროგნოზულად ინდიფერენტული – 11,76%-ში (4 ავადმყოფი) (სურათი 16). 16 ავადმყოფს, რომლებსაც ჩაუტარდა თრომბოლიზისი, არც ერთ შემთხვევაში არ აღენიშნებოდა რეპერფუზიული რიტმის დარღვევა მეტაბოლოკორექტორების ფონზე.



სურათი 15. პროგნოზულად სერიოზული არიტმიების დინამიკა 4-ვე მეტაბოლური პრეპარატის ფონზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.



სურათი 16. პროგნოზულად ინდიფერენტული არიტმიების დინამიკა 4-ვე მეტაბოლური პრეპარატის ფონზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

**2) მეტაბოლური თერაპიის გავლენა გულის  
კუნთის ბიომექანიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის  
დროს ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების მიხედვით**

ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების დინამიური ცვლილებების ( $\Delta\%$ ) ანალიზმა საკვლევ (101 ავადმყოფი) და საკონტროლო ჯგუფებში (45 ავადმყოფი) მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ გვიჩვენა შემდეგი: ძირითად ჯგუფში EDD შემცირდა 3,9%-ით, საკონტროლოში 0,9%-ით. ESD შემცირდა 4,6%-ით, საკონტროლოში 1,4%-ით, EDV საკვლევ ჯგუფში შემცირდა 7,7%-ით, საკონტროლოში -1,8%-ით, ESV ძირითად ჯგუფში შემცირდა 13,4%-ით, საკონტროლოში 2,6%-ით. დარტყმითი მოცულობა საკვლევ ჯგუფში გაიზარდა 12,0%-ით, საკონტროლოში 4,5%-ით. განდევნის ფრაქციამ საკვლევ ჯგუფში მოიმატა 10,7%-ით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 2,5%-ით (ცხრილი 4).

ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების დინამიური ცვლილებების ( $\Delta\%$ ) ანალიზმა საკვლევ (101 ავადმყოფი) და საკონტროლო ჯგუფებში (45 ავადმყოფი) მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ გვიჩვენა შემდეგი: ძირითად ჯგუფში EDD შემცირდა 4,8%-ით, საკონტროლოში 1,9%-ით (სურათი 17. ა.). ESD შემცირდა 5,7%-ით, საკონტროლოში 2,8%-ით (სურათი 17. ბ.), EDV საკვლევ ჯგუფში შემცირდა 9,3%-ით, საკონტროლოში - 4,7%-ით (სურათი 17. გ.), ESV ძირითად ჯგუფში შემცირდა 14,9%-ით (სურათი 17. დ.), საკონტროლოში 4,1%-ით. დარტყმითი მოცულობა საკვლევ ჯგუფში გაიზარდა 14,8%-ით, საკონტროლოში 6,8%-ით (სურათი 17. ე.). განდევნის ფრაქციამ საკვლევ ჯგუფში მოიმატა 14,2%-ით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 4,5%-ით (სურათი 17. ვ.) (ცხრილი 5).

ცხრილი 4. ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკა მეტაბოლური თერაპიით მკურნალობიდან 1 კვირის ფონზე.



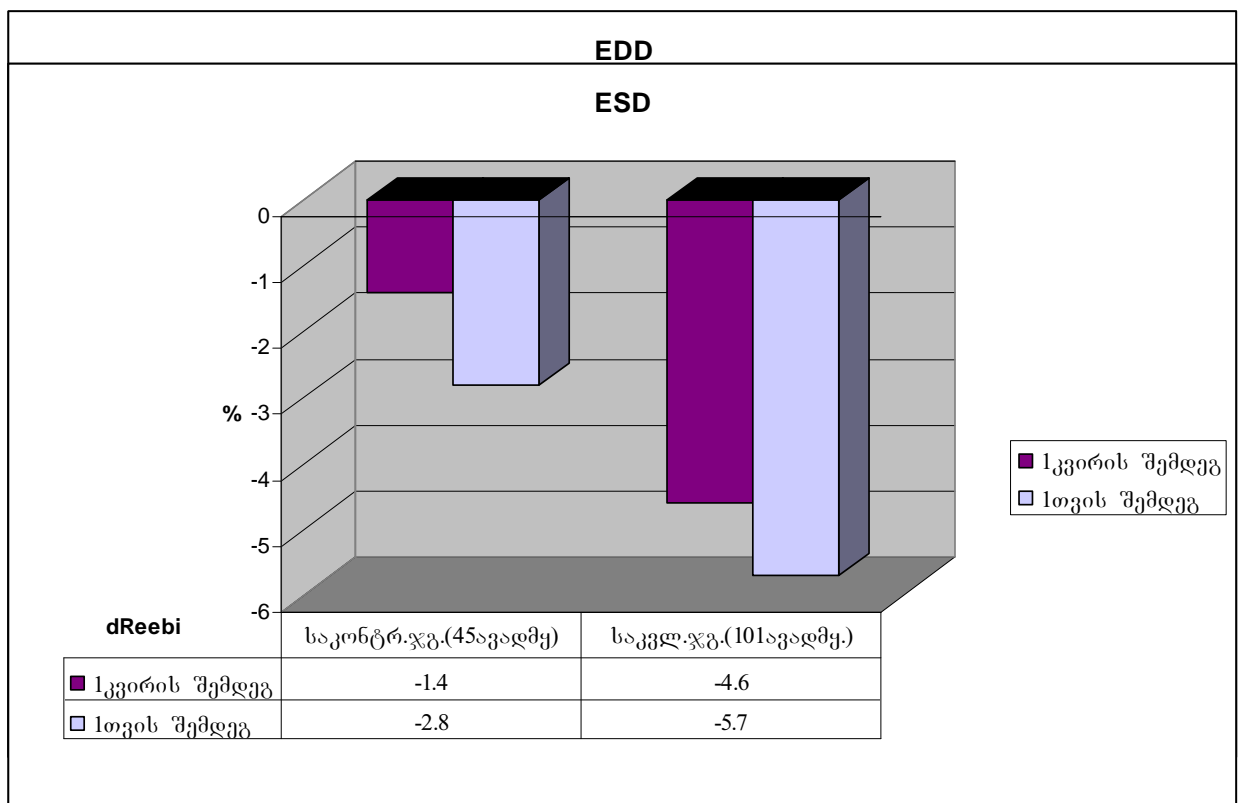
ექოგ-ლი მონაცემები	მკურნალობამდე (n=146)		მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ (n=146)			
	საკვლევი ჯგ. (n=101)	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	საკვლევი ჯგ. (n=101)	Δ%	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	Δ%
EDD (მმ)	58,88 ± 2,49	57,56 ± 0,93	56,54 ± 1,05 [-]	-3,9	57,04 ± 0,96 [-]	-0,9
ESD (მმ)	41,46 ± 1,01	40,50 ± 0,95	39,55 ± 0,60 [-]	-4,6	39,93 ± 1,04 [-]	-1,4
EDV (მლ)	160,73 ± 4,93	167,92 ± 6,58	148,33 ± 4,61 [-]	-7,7	164,9 ± 7,11 [-]	-1,8
ESV (მლ)	69,69 ± 2,60	82,42 ± 5,29	60,19 ± 1,76 [-]	-13,6	80,28 ± 5,38 [-]	-2,6
SV (მლ)	78,43 ± 3,57	75,96 ± 2,61	87,86 ± 3,01 [+]	+12,0	79,38 ± 2,54 [+]	+4,5
EF (%)	49,86 ± 2,73	48,46 ± 1,16	55,22 ± 1,26 [+]	+10,7	49,67 ± 1,17 [+]	+2,5

შემოკლებები: EDD – ენდდასტოლური დიამეტრი; ESD – ენდსისტოლური დიამეტრი; EDV – ენდდასტოლური მოცულობა; ESV – ენდსისტოლური მოცულობა; SV – დარტყმითი მოცულობა; EF – განდევნის ფრაქცია.

ცხრილი 5. ეხოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკა მეტაბოლური თერაპიით მკურნალობიდან 1 თვის ფონზე

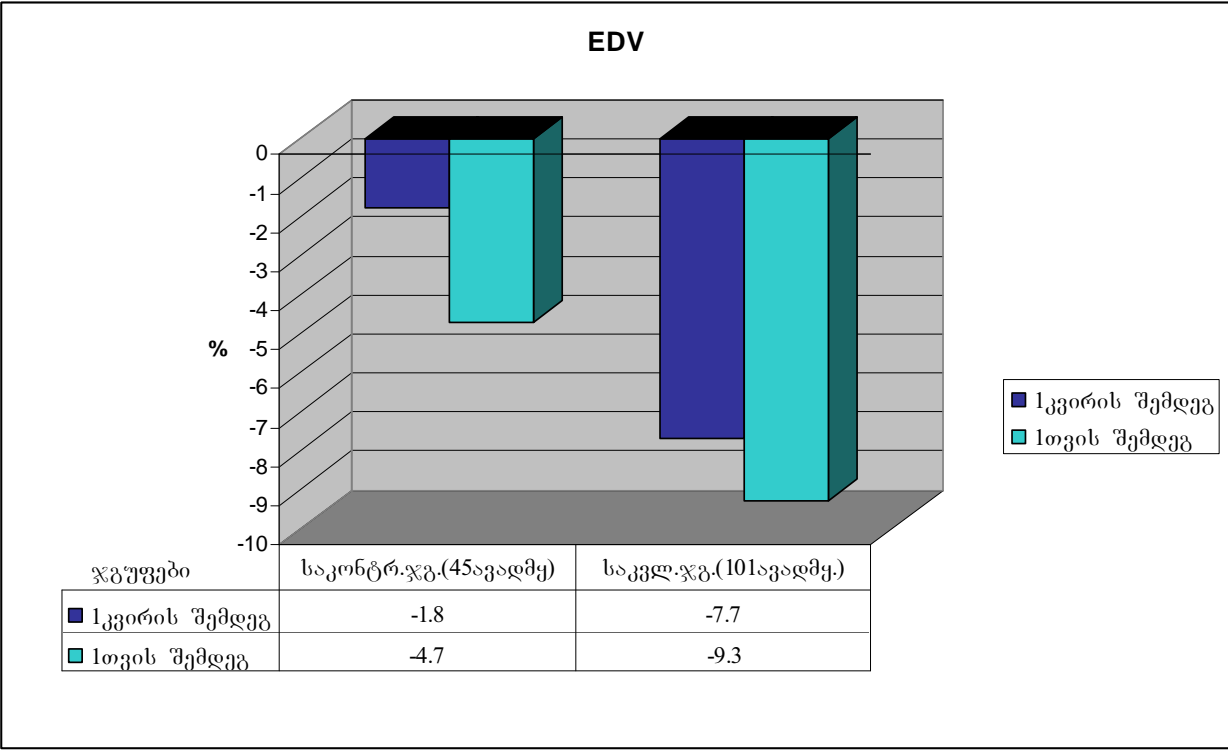
ESV (მლ) მონაცემები	69,69 ± 2,60 (n=146)	82,42 ± 5,29	59,78 ± 6,18 [-]	+14,9 (n=146)	79,05 ± 4,69 [-]	+4,1
SV (მლ)	78,43 ± 3,57 (n=101)	75,96 ± 2,61 (n=45)	90,11 ± 4,59 [+]	+14,8	81,13 ± 1,2 [+] (n=45)	+6,8
EF (%)	49,86 ± 2,73	48,46 ± 1,16	55,26 ± 1,59 [+]	+14,2	50,64 ± 1,3 [+]	+4,5
EDD (მმ)	58,88 ± 2,49	57,56 ± 0,93	56,04 ± 1,59 [-]	-4,8	56,46 ± 1,3 [-]	-1,9
ESD (მმ)	41,46 ± 1,01	40,50 ± 0,95	39,08 ± 0,62 [-]	-5,7	38,37 ± 0,9 [-]	-2,8
EDV (მლ)	160,73 ± 4,93	167,92 ± 6,58	145,76 ± 5,16 [-]	-9,3	160,03 ± 6,8 [-]	-4,7

ა)

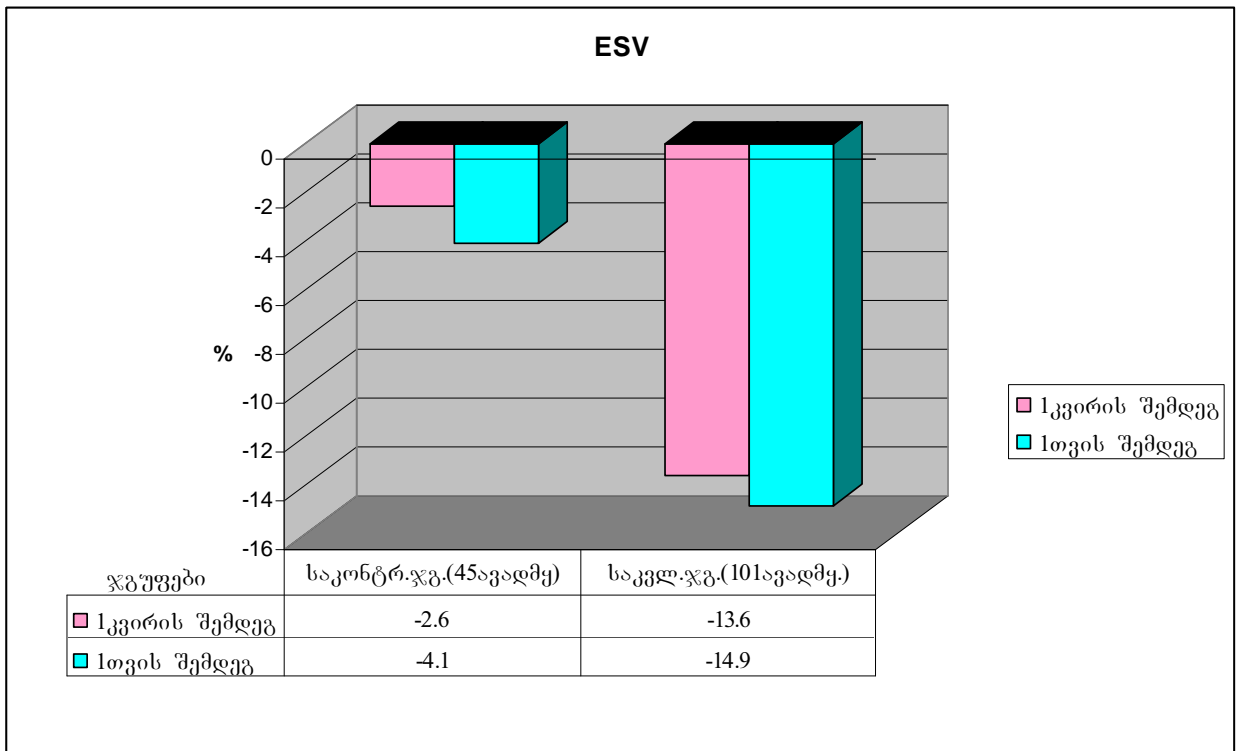


ბ)

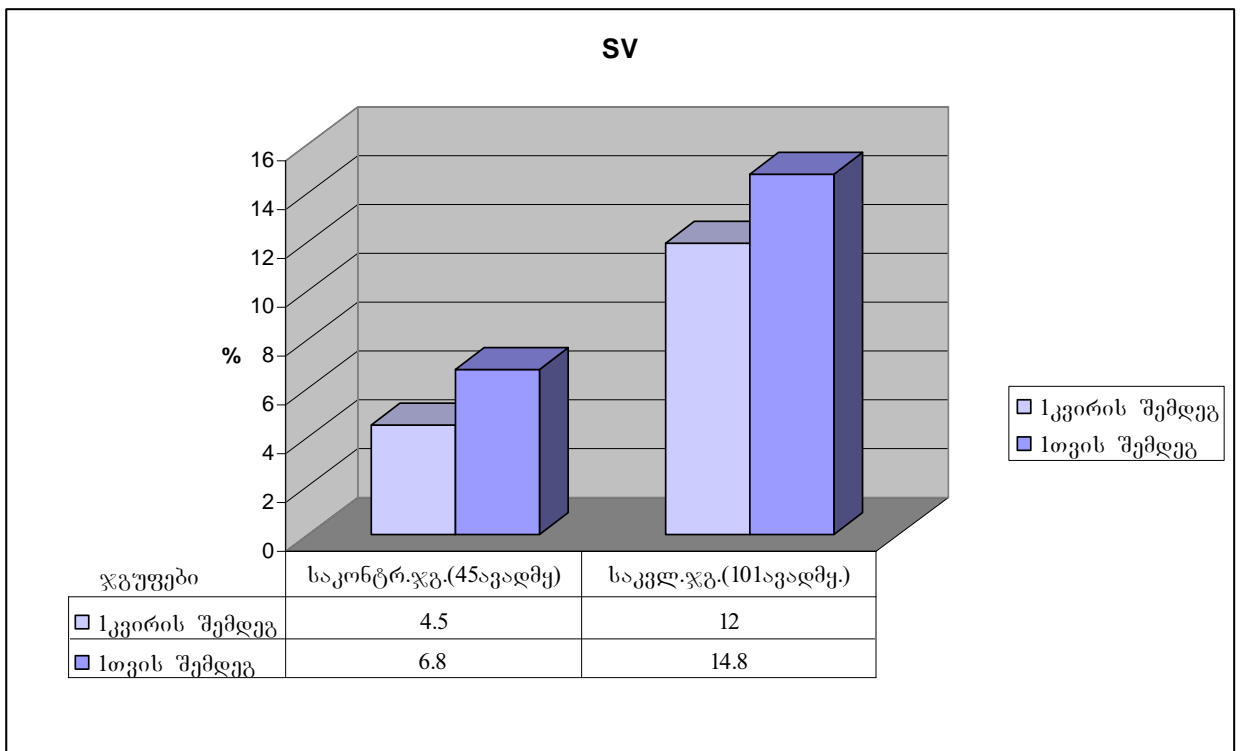
გ)



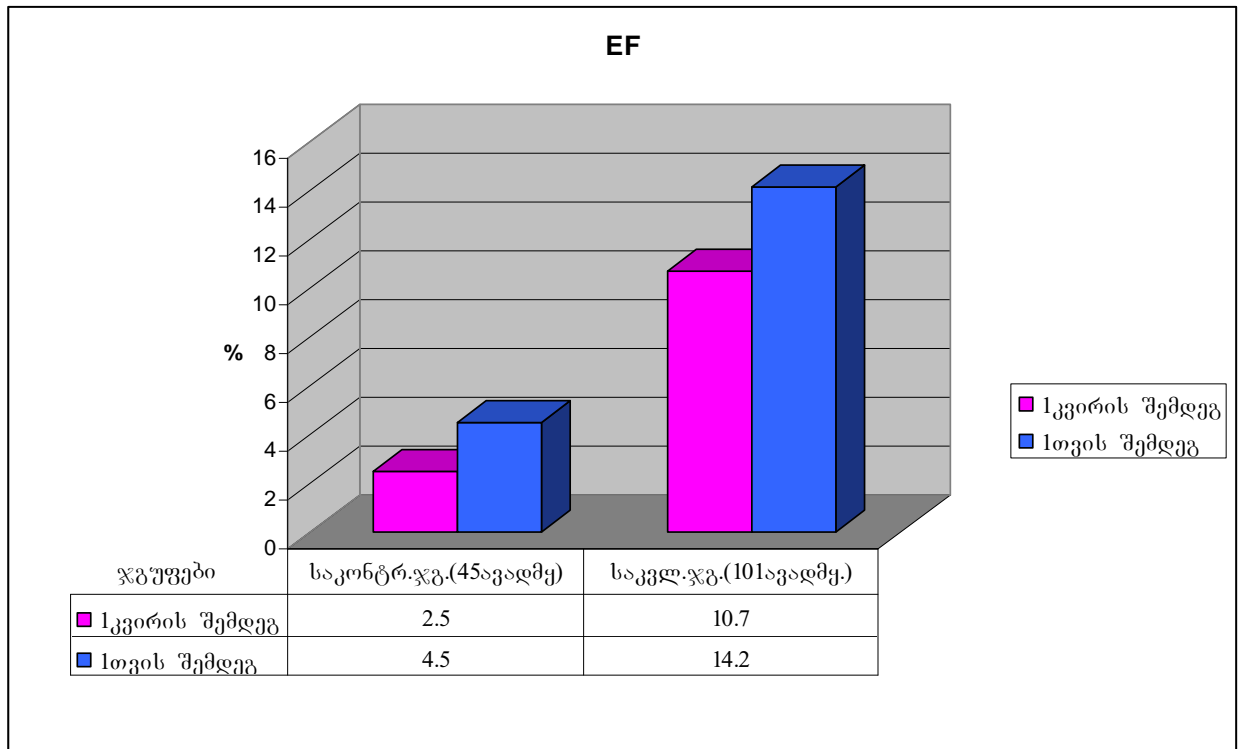
დ)



ე)



ვ)



სურათი 17. ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების ცვლილებების დინამიკა ( $\Delta\%$ ) საკვლევ ჯგუფში (101 ავადმყოფი): ა) EDD; ბ) ESD; გ) EDV; დ) ESV; ე) EF; ვ) SV.

ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკის ანალიზმა ცალკეულ ქვეჯგუფში მოგვცა შემდეგი სურათი:

I ქვეჯგუფში შესწავლილ იქნა გიკ-ის ინფუზიის გავლენა ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების დინამიური ცვლილებების ( $\Delta\%$ ) ანალიზმა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ გვიჩვენა შემდეგი: ძირითად ჯგუფში EDD შემცირდა 2,8%-ით, საკონტროლოში 0,9%-ით. ESD შემცირდა 3,5%-ით, საკონტროლოში 1,4%-ით, EDV საკვლევ ჯგუფში შემცირდა 5,5%-ით, საკონტროლოში 1,8%-ით, ESV ძირითად ჯგუფში შემცირდა 7,8%-ით, საკონტროლოში 2,6%-ით. დარტყმითი მოცულობა საკვლევ ჯგუფში გაიზარდა 8,6%-ით, საკონტროლოში 4,5%-ით. განდევნის ფრაქციამ საკვლევ ჯგუფში მოიმატა 5,6%-ით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 2,5%-ით (ცხრ. 6).

ცხრილი 6. ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკა გიკ-ის ინფუზიის ფონზე მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ.

ექოკ-ლი მონაცემები.	მკურნალობამდე (n=80)		მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ (n=80)			
	საკვლევო ჯგ. (n=35)	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	საკვლევო ჯგ. (n=35)	Δ%	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	Δ%
EDD (მმ)	57,42 ± 0,41	57,56 ± 0,93	55,81 ±0,5 [-]	-2,8	57,04 ± 0,96 [-]	-0,9
ESD ( მმ)	39,87 ± 0,46	40,50 ±0,95	38,47 ±0,35 [-]	-3,5	39,93 ± 1,04 [-]	-1,4
EDV ( მლ)	167,24 ± 4,85	167,92 ±6,58	158,04 ±4,12 [-]	-5,5	164,9 ±7,11 [-]	-1,8
ESV (მლ)	64,02 ± 2,36	82,42 ±5,29	59,03 ±2,13 [-]	-7,8	80,28 ±5,38 [-]	-2,6
SV ( მლ )	73,18 ± 2,59	75,96 ±2,61	79,47 ±3,20 [+]	+8,6	79,38 ±2,54 [+]	+4,5
EF (%)	51,98 ±1,08	48,46 ±1,16	54,89 ±1,14 [+]	+5,6	49,67 ±1,17 [+]	+2,5

ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების დინამიური ცვლილებების (Δ%) ანალიზმა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ გვიჩვენა შემდეგი: ძირითად ჯგუფში EDD შემცირდა 3,4%-ით, საკონტროლოში 1,9%-ით (სურათი 18. ა.). ESD შემცირდა 4,5%-ით, საკონტროლოში 2,8%-ით (სურათი 18. ბ.), EDV საკვლევ ჯგუფში შემცირდა 6,9%-ით, საკონტროლოში – 4,7%-ით (სურათი 18. გ.), ESV ძირითად ჯგუფში შემცირდა 10%-ით (სურათი 18. დ.), საკონტროლოში 4,1%-ით. დარტყმითი მოცულობა საკვლევ ჯგუფში გაიზარდა 12,8%-ით, საკონტროლოში 6,8%-ით (სურათი 18. ე.). განდევნის ფრაქციამ საკვლევ ჯგუფში მოიმატა 10,5%-ით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში 4,5%-ით (სურათი 18. ვ.) (ცხრ. 7).

ცხრილი 7. ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკა გიკ-ის ინფუზიის ფონზე მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ.

ექოკ-ლი მონაცემები.	მკურნალობამდე (n=80)		მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ (n=80)			
	საკვლევი ჯგ. (n=35)	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	საკვლევი ჯგ. (n=35)	Δ%	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	Δ%
EDD (მმ)	57,42 ± 0,41	57,56 ± 0,93	55,47 ±1,70 [-]	-3,4	56,46 ±1,3 [-]	-1,9
ESD (მმ)	39,87 ± 0,46	40,50 ±0,95	38,07 ±0,85 [-]	-4,5	38,37 ± 0,9 [-]	-2,8
EDV (მლ)	167,24 ± 4,85	167,92 ±6,58	155,7 ±5,16 [-]	-6,9	160,03 ±6,8 [-]	-4,7
ESV (მლ)	64,02 ± 2,36	82,42 ±5,29	57,62 ±6,18 [-]	-10,0	79,05 ±4,69 [-]	-4,1
SV (მლ)	73,18 ± 2,59	75,96 ±2,61	82,55 ±4,52 [+]	+12,8	81,13 ±1,2 [+]	+6,8
EF (%)	51,98 ±1,08	48,46 ±1,16	57,44 ±1,9 [+]	+10,5	50,64 ±3,19 [+]	+4,5

II ქვეჯგუფში შესწავლილ იქნა მეტაბოლური ტრიადის (25%-იანი გიკ-ის, პრედუქტალ MR-ის, მილდრონატის) გავლენა ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების დინამიური ცვლილებების (Δ %) ანალიზმა საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფებში მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ გვიჩვენა შემდეგი: ძირითად ჯგუფში EDD შემცირდა 4,2%-ით, საკონტროლოში - 0,9%-ით. ESD შემცირდა 4,5%-ით, საკონტროლოში - 1,4%-ით, EDV საკვლევი ჯგუფში შემცირდა 8,3%-ით, საკონტროლოში - 1,8%-ით. ESV ძირითად ჯგუფში შემცირდა 17,7%-ით, საკონტროლოში - 2,6%-ით. დარტყმითი მოცულობა საკვლევი ჯგუფში გაიზარდა 13%-ით, საკონტროლოში 4,5%-ით. განდევნის ფრაქციამ საკვლევი ჯგუფში მოიმატა 12%-ით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 2,5%-ით (ცხრ. 8).

ცხრილი 8. ეხოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკა მეტაბოლური ტრიადის (გიკ, პრედუქტალი MR, მილდრონატი) ფონზე მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ

ექოკ-ლი მონაცემები	მკურნალობამდე (n=77)		მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ (n=77)			
	საკვლევი ჯგ. (n=32)	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	საკვლევი ჯგ. (n=32)	Δ%	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	Δ%
EDD (მმ)	58,53 ± 4,8	57,56 ± 0,93	56,08 ±0,5 [-]	-4,2	57,04 ± 0,96 [-]	-0,9
ESD (მმ)	41,12 ± 0,46	40,50 ±0,95	39,27 ±0,35 [-]	-4,5	39,93 ± 1,04 [-]	-1,4
EDV (მლ)	159,65 ± 4,85	167,92 ±6,58	146,40 ±2,11 [-]	-8,3	164,9 ±7,11 [-]	-1,8
ESV (მლ)	70,37 ± 2,36	82,42 ±5,29	57,92 ±1,05 [-]	-17,7	80,28 ±5,38 [-]	-2,6
SV (მლ)	70,72 ± 2,59	75,96 ±2,61	79,91 ±2,20 [+]	+13,0	79,38 ±2,54 [+]	+4,5
EF (%)	52,80 ±1,08	48,46 ± 1,16	59,13 ±1,5 [+]	+12,0	49,67 ±1,17 [+]	+2,5

ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების დინამიური ცვლილებების (ΔΔ%) ანალიზმა საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფებში მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ გვიჩვენა შემდეგი: ძირითად ჯგუფში EDD შემცირდა 5,2%-ით, საკონტროლოში - 1,9%-ით. ESD შემცირდა 5,5%-ით, საკონტროლოში - 2,8%-ით, EDV საკვლევი ჯგუფში შემცირდა 10,2%-ით, საკონტროლოში - 4,7%-ით. ESV ძირითად ჯგუფში შემცირდა 17,7%-ით, საკონტროლოში - 4,1%-ით. დარტყმითი მოცულობა საკვლევი ჯგუფში გაიზარდა 15%-ით, საკონტროლოში 6,8%-ით. განდევნის ფრაქციამ საკვლევი ჯგუფში მოიმატა 15%-ით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში- 4,5%-ით (ცხრ. 9).

ცხრილი 9. ეხოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკა მეტაბოლური ტრიადის (გიკ, პრედუქტალი MR, მილდრონატი) ფონზე მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ.

ექოკ-ლი მონაცემები.	საკვლევი მკურნალობამდე ჯგ. (n=77)		საკვლევი მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ (n=77)			
	საკვლევი ჯგ. (n=32)	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	საკვლევი ჯგ. (n=32)	Δ%	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	Δ%



EDD (მმ)	58,53 ± 4,8	57,56 ± 0,93	55,49 ±0,95 [-]	-5,2	56,46 ±1,3 [-]	-1,9
ESD (მმ)	41,12 ± 0,46	40,50 ±0,95	38,86 ±0,76 [-]	-5,5	38,37 ± 0,9 [-]	-2,8
EDV (მლ)	159,65 ± 4,85	167,92 ±6,58	143,37 ±5,16 [-]	-10,2	160,03 ±6,8 [-]	-4,7
ESV (მლ)	70,37 ± 2,36	82,42 ±5,29	59,12 ±6,18 [-]	-16,0	79,05 ±4,69 [-]	-4,1
SV (მლ)	70,72 ± 2,59	75,96 ±2,61	81,32 ±4,52 [+]	+15,0	81,13 ±1,2 [+]	+6,8
EF (%)	52,80 ±1,08	48,46 ± 1,16	60,72 ±1,9 [+]	+15,0	50,64 ±3,19 [+]	+4,5

III ქვეჯგუფში შესწავლილ იქნა მეტაბოლური თერაპიის (25%-იანი გიკ-ის, პრედუქტალ MR-ის, მილდრონატის, პლაფერონ ლბ-ს) გავლენა ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკაზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის განვითარებიდან 1 თვის განმავლობაში.

ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების დინამიური ცვლილებების ( $\Delta\%$ ) ანალიზმა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში მკურნალობამდე და მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ გვიჩვენა შემდეგი:

ძირითად ჯგუფში EDD შემცირდა 4,9%-ით, საკონტროლოში - 0,9%-ით. ESD შემცირდა 5,7%-ით, საკონტროლოში -1,4%-ით, EDV საკვლევ ჯგუფში შემცირდა 9,5%-ით, საკონტროლოში - 1,8%-ით. ESV ძირითად ჯგუფში შემცირდა 14,8%-ით, საკონტროლოში - 2,6%-ით. დარტყმითი მოცულობა საკვლევ ჯგუფში გაიზარდა 14%-ით, საკონტროლოში - 4,5%-ით. განდევნის ფრაქციამ საკვლევ ჯგუფში მოიმატა 15,3%-ით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფში - 2,5%-ით (ცხრ. 10)

ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების დინამიური ცვლილებების ( $\Delta\%$ ) ანალიზმა საკვლევ და საკონტროლო ჯგუფებში მკურნალობამდე და

მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ გვიჩვენა შემდეგი: ძირითად ჯგუფში EDD შემცირდა 5,8%-ით, საკონტროლოში 1,9%-ით. ESD შემცირდა 7,1%-ით, საკონტროლოში – 2,8%-ით, EDV საკვლევ ჯგუფში შემცირდა 11,0%-ით, საკონტროლოში 4,7%-ით. ESV ძირითად ჯგუფში შემცირდა 18,2%-ით, საკონტროლოში 4,1%-ით. დარტყმითი მოცულობა საკვლევ ჯგუფში გაიზარდა 16,5%-ით, საკონტროლოში –6,8%-ით. განდევნის ფრაქციამ საკვლევ ჯგუფში მოიმატა 17,7%-ით, საკონტროლოში 4,5%-ით (ცხრ. 11).

ცხრილი 10. ეხოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკა მეტაბოლური თერაპიის(გიკ, პრედუქტალი MR, მილდრონატი, პლაფერონი ლბ) ფონზე მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ.

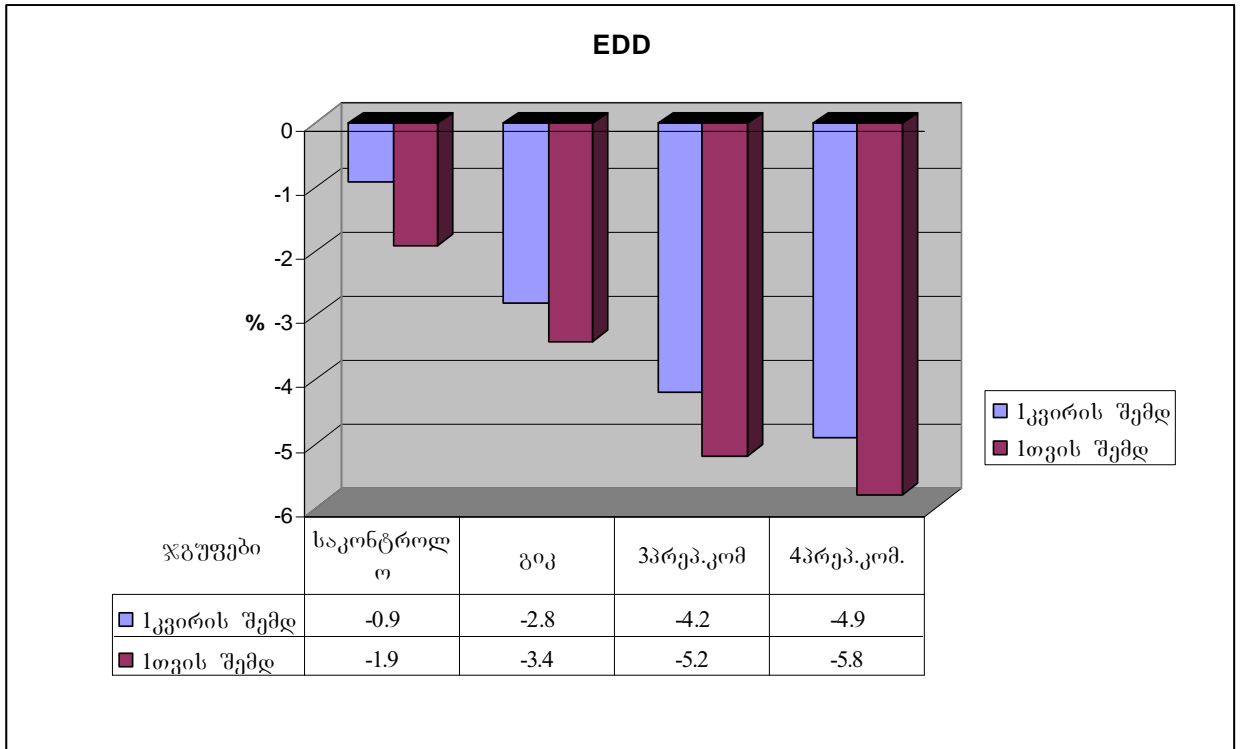
ექოკგ-ლი მონაცემები.	მკურნალობამდე (n=79)		მკურნალობიდან 1 კვირის შემდეგ (n=79)			
	საკვლევ ჯგ. (n=34)	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	საკვლევ ჯგ. (n=3)	Δ%	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	Δ%
EDD (მმ)	60,70 ± 2,28	57,56 ± 0,93	57,73 ±2,1 [-]	-4,9	57,04 ±0,96 [-]	-0,9
ESD (მმ)	43,40 ± 2,13	40,50 ±0,95	40,93 ±1,3 [-]	-5,7	39,93 ±1,04 [-]	-1,4
EDV (მლ)	155,30 ± 5,58	167,92 ±6,58	140,55 ±7,6 [-]	-9,5	164,9 ±7,11 [-]	-1,8
ESV (მლ)	74,70 ± 4,55	82,42 ±5,29	63,64 ±2,1 [-]	-14,8	80,28 ±5,38 [-]	-2,6
SV (მლ)	91,40 ± 5,55	75,96 ±2,61	104,2 ±3,64 [+]	+14,0	79,38 ±2,54 [+]	+4,5
EF (%)	44,80 ±0,57	48,46 ± 1,16	51,65 ±1,15 [+]	+15,3	49,67 ±1,17 [+]	+2,5

ცხრილი 11. ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების დინამიკა მეტაბოლური თერაპიის (გიკ, პრედუქტალი MR, მილდრონატი, პლაფერონი ლბ) ფონზე მკურნალობიდან 1 თვის შემდეგ.

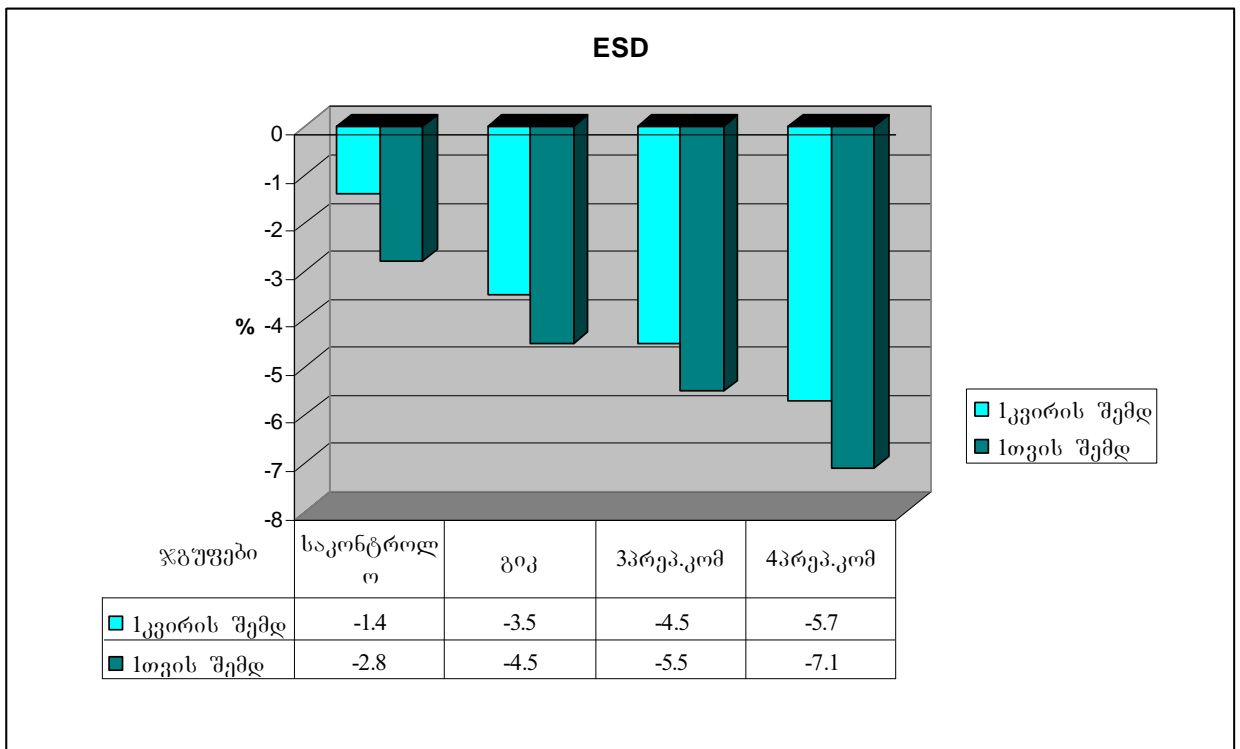
ექოკგ-ლი მონაცემები	მკურნალობამდე (n=79)		მკურნალობიდან 1თვის შემდეგ (n=79)			
	საკვლევი ჯგ. (n=34)	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	საკვლევი ჯგ. (n=34)	Δ%	საკონტროლო ჯგ. (n=45)	Δ%
EDD (მმ)	60,7 ± 2,28	57,56 ± 0,93	57,18 ±2,14 [-]	-5,8	56,46 ± 1,3 [-]	-1,9
ESD (მმ)	43,4 ± 2,13	40,50 ±0,95	40,32 ±0,25 [-]	-7,1	38,37 ± 0,9 [-]	-2,8
EDV (მლ)	155,3 ± 5,58	167,92 ±6,58	138,22 ±3,47 [-]	-11,0	160,03 ±6,8 [-]	-4,7
ESV (მლ)	74,7 ± 4,55	82,42 ±5,29	61,10 ±5,38 [-]	-18,2	79,05 ±4,69 [-]	-4,1
SV (მლ)	91,4 ± 5,55	75,96 ±2,61	106,48 ±5,78 [+]	+16,5	81,13 ±1,2 [+]	+6,8
EF (%)	44,8 ±0,57	48,46 ± 1,16	52,73 ±1,43 [+]	+17,7	50,64 ±3,19 [+]	+4,5

ექოკარდიოგრაფიული პარამეტრების დინამიკას ნათლად ასახავს N 18 სურათზე წარმოდგენილი ჰისტოგრამები, სადაც ჩანს, რომ საგრძნობი განსხვავებაა საკვლევი ჯგუფი სხვადასხვა ქვეჯგუფებისა და საკონტროლო მონაცემებს შორის სისტოლური მოცულობის, დარტყმითი მოცულობის და განდევნის ფრაქციის მაჩვენებლების მიხედვით.

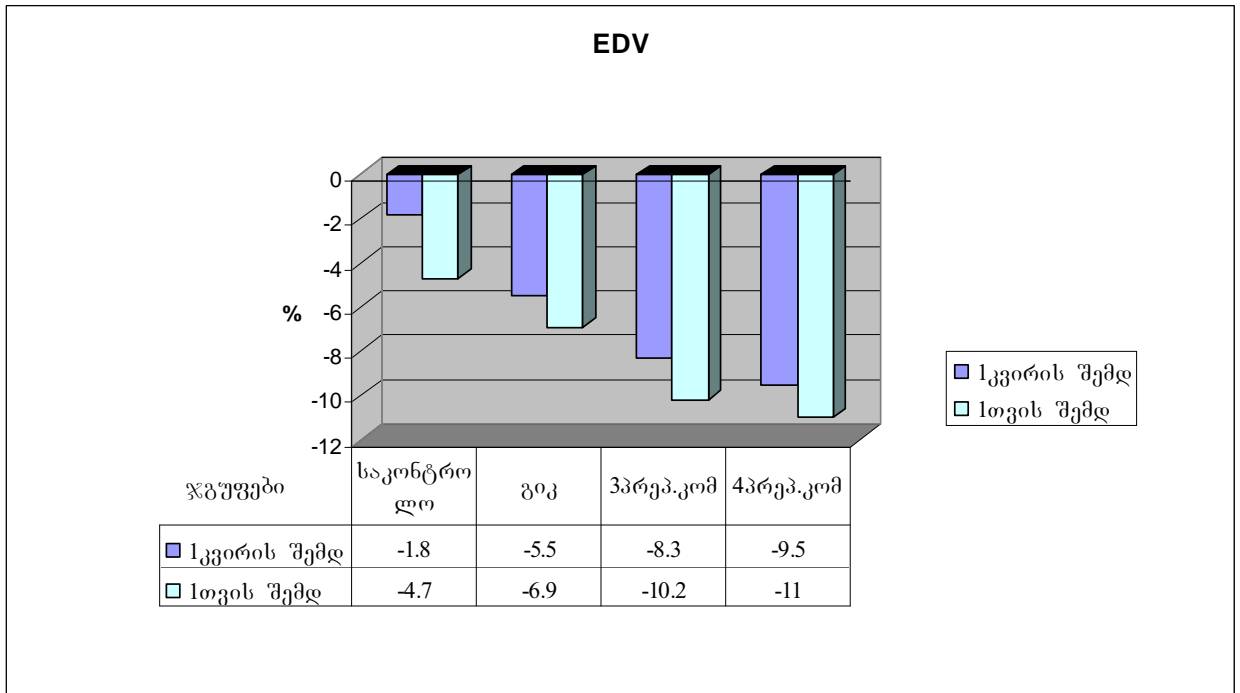
ა)



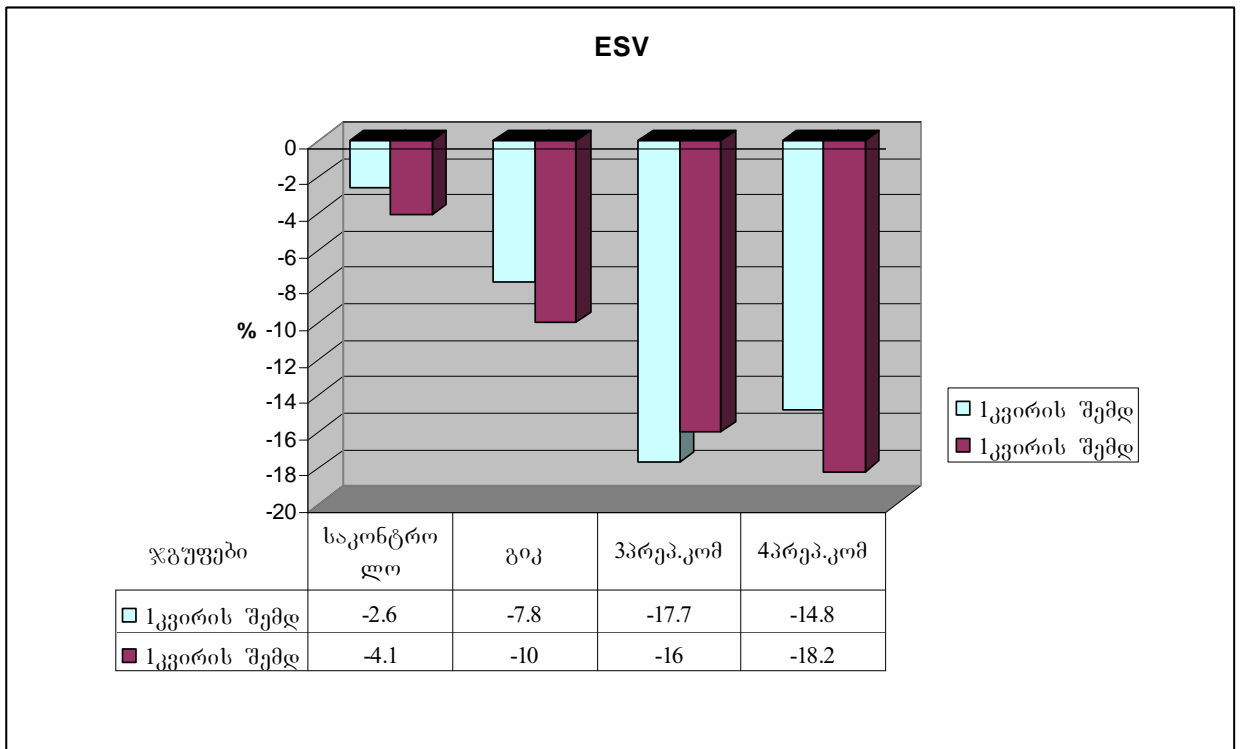
ბ)



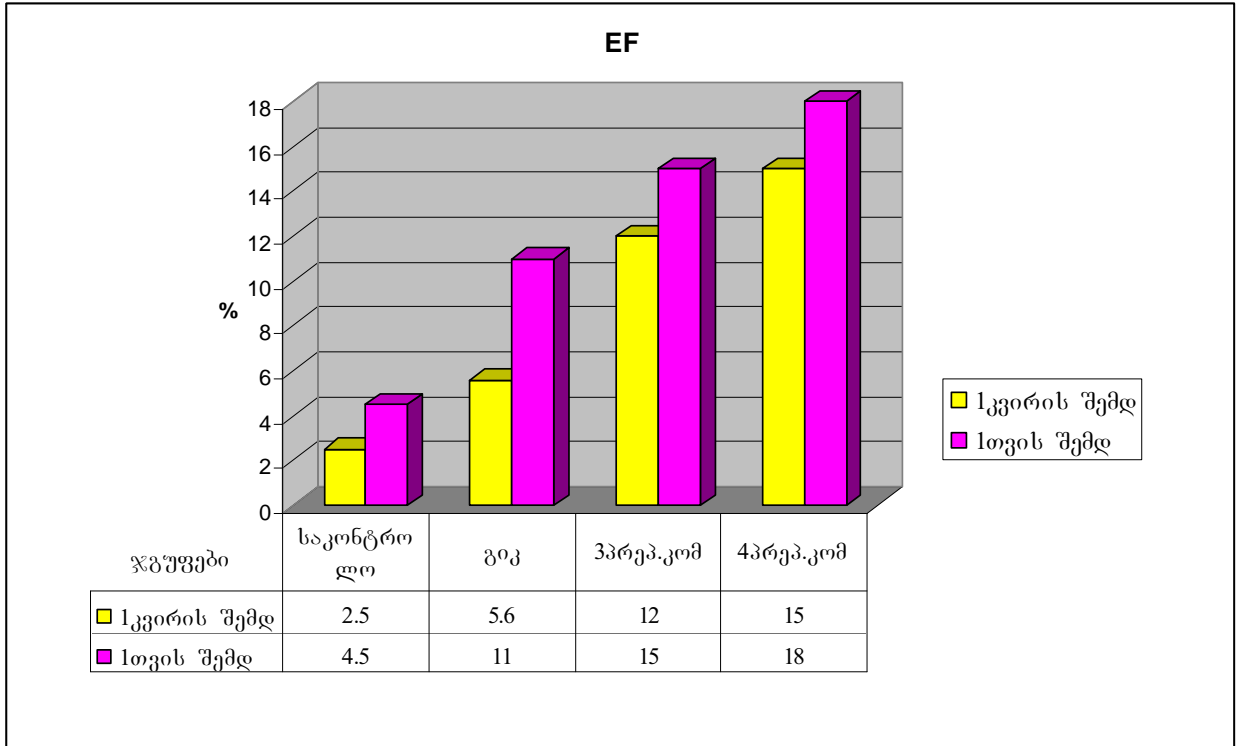
გ)



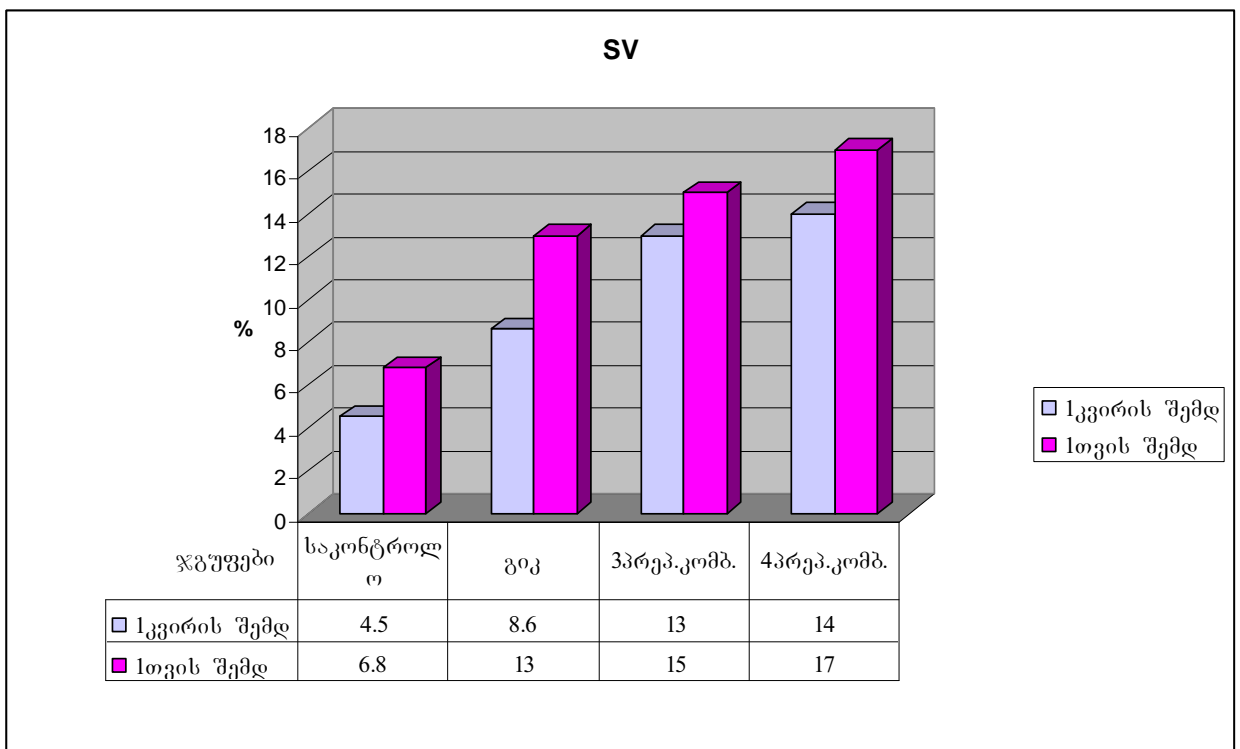
დ)



ე)



ვ)



სურათი 18. ექოკარდიოგრაფიული მაჩვენებლების ცვლილებების დინამიკა ( $\Delta\%$ ) სხვადასხვა ქვეჯგუფებში: ა) EDD; ბ) ESD; გ) EDV; დ) ESV; ე) EF; ვ) SV.

## კვლევის შედეგების განხილვა

101 პაციენტიდან, რომელთაც უტარდებოდათ მეტაბოლური თერაპია, კვლევა დაასრულა 91 ავადმყოფმა. გარდაიცვალა 10 პაციენტი (9,90%); ამათგან 3 - სტაციონარში ყოფნის დროს, 7 - სტაციონარიდან გაწერის შემდეგ 1 თვის განმავლობაში. სტაციონარში სიკვდილის მიზეზი იყო პარკუჭთა ფიბრილაცია (1 პაციენტი) და ასისტოლია (2 პაციენტი). სტაციონარიდან გაწერილი ავადმყოფების გარდაცვალების უშუალო მიზეზი ვერ დადგინდა. საკონტროლო ჯგუფში, რომელიც წარმოდგენილი იყო 45 პაციენტით, სიკვდილობის მაჩვენებელმა კვლევის პერიოდში შეადგინა 11,1% (5 პაციენტი). 1 პაციენტის გარდაცვალების მიზეზი იყო კარდიალური ასთმა და ფილტვის შეშუპება, 1 პაციენტი გარდაიცვალა პარკუჭოვანი ფიბრილაციით, 3 გაწერილი ავადმყოფი გარდაიცვალა უეცრად.

ჩვენს მიერ გაანალიზებულ იქნა მეტაბოლური თერაპიის გავლენა პოსტინფარქტული სტენოკარდიის სიხშირეზე. ანალიზმა გვიჩვენა, რომ საკვლევ ჯგუფში აღინიშნა 23,76%-ში (24 ავადმყოფი), საკონტროლოში კი - 37,77%-ში (17 ავადმყოფი). პოსტინფარქტული სტენოკარდიის შეტევების შემთხვევების შემცირებაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება პრეპარატ პრედუქტალ MR-ს ანტიჰიპოქსიური თვისებების გამო.

კვლევის მანძილზე არ დაფიქსირებულა მეტაბოლური პრეპარატების მიმართ ალერგიული რეაქციის და გვერდითი მოვლენების არც ერთი შემთხვევა.

ამგვარად, წარმოდგენილი მასალიდან ირკვევა შემდეგი:

1. მეტაბოლური თერაპიის დადებითი გავლენა დაზიანების პოტენციალზე. ცნობილია, რომ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს, როგორც იშემიურ, ისე პერიინფარქტულ უბნებში აღინიშნება აუტოიმუნური პროცესები და ანთებითი მოვლენები. მაპოლარიზებელი ხსნარის (გიკ) ანტიიშემიური მოქმედების არსი მდგომარეობს იმაში, რომ გლუკოზა აძლიერებს ანაერობულ გლიკოლიზს, ინსულინი კი - გლუკოზის შთანთქმის ინტენსივობას, რაც განაპირობებს გლიკოლიზური ატფ-ის მარაგის გაზრდას და კალიუმის თანამყოფობის პირობებში დარღვეული ელექტროლიტური ბალანსის კორექციას. პლაფერონს გააჩნია ანტიანთებადი, ანტიოქსიდანტური, ანტიიშემიური და იმუნომასტაბილიზებელი

მოქმედება. პრედუქტალ MR-ს და მილდრონატს - ანტიჰიპოქსიური გავლენა, ისინი ხელს უწყობენ იშემიზირებულ მიტოქონდრიაში ცხიმოვანი მჟავების მეტაბოლიზმის ბლოკირების გზით გლიკოლიზის აერობული მექანიზმის ამუშავებას ანუ უფრო ეკონომიური და ეფექტური ენერგოპროდუქციის პროცესის აღდგენას.

### 2. მეტაბოლური თერაპიის ანტიარითმიული ეფექტი შეიძლება

აიხსნას შემდეგი მექანიზმებით: როგორც ცნობილია არითმიას საფუძვლად უდევს იშემიური დაზიანებით გამოწვეული ფუნქციური არაერთგვაროვნება, როგორც დაზიანების კერაში, ისე მის ირგვლივ მყოფ ქსოვილში. გიკ-ში შემავალი კალიუმის იონები ხელს უწყობენ დარღვეული ელექტროლიტური ბალანსის აღდგენას. პრედუქტალ MR და მილდრონატი ანტიჰიპოქსიური გავლენის საშუალებით დადებით გავლენას ახდენენ უჯრედების რეფრაქტურობაზე და ბიოელექტროგენეზის გაუმჯობესებაზე.

### 3. მეტაბოლური თერაპიის გავლენა ბიომექანიკურ პროცესებზე

ანუ კუმშვადობის ფუნქციის გაუმჯობესება შეიძლება აიხსნას მეტაბოლოკორექტორების გავლენით პერიინფარქტულ ზონაში არსებული ჰიბერნაციის და სტანინგის მდგომარეობაში მყოფი უჯრედების მეტაბოლიზმის გაუმჯობესებით.

ამგვარად, წარმოდგენილი მასალიდან ირკვევა, რომ სხვადასხვა მექანიზმით მიქმედი მეტაბოლური პრეპარატების კომბინაცია, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს, მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს გულის როგორც ბიოელექტრულ, ისე ბიომექანიკურ ფუნქციას, რაც უნდა აიხსნას აღნიშნული კომპლექსის ანტიიშემიური, ანტიანთეზადი, ანტიოქსიდანტური და იმუნომასტაბილიზებელი გავლენით.

## დასკვნები

1. მეტაბოლური ტრიადა (25%-იანი გიკ-ი, პრედუქტალ MR-ი, მილდრონატი) წარმოადგენს მეტაბოლური კორექციის აქტიურ საშუალებას მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს. მათი გამოყენება ტრადიციულ საშუალებებთან



- ერთად იწვევს კლინიკური მიმდინარეობის გაუმჯობესებას, გართულებების და ლეტალობის შემცირებას.
2. მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის ტრადიციული მკურნალობის ფონზე მეტაბოლური თერაპიის ჩართვა, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ამცირებს S-T სეგმენტის ნორმალიზაციის დროს.
  3. მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს კომბინირებული მეტაბოლური თერაპიის ჩართვა ტრადიციული მკურნალობის ფონზე აძლიერებს ლოკალური კუმშვადობის ფუნქციას, რაც შეიძლება აიხსნას მეტაბოლური პრეპარატების დადებითი გავლენით სტანინგისა და ჰიბერნაციის მდგომარეობაში მყოფ პერიინფარქტული ზონის უჯრედებზე.
  4. კომბინირებული მეტაბოლური თერაპია ტრადიციულ მკურნალობასთან ერთად მნიშვნელოვნად ამცირებს ავადმყოფთა სიკვდილობის მაჩვენებელს, როგორც მიოკარდიუმის ინფარქტის მწვავე პერიოდში, ისე მის შემდგომ 1 თვის განმავლობაში.
  5. მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს თრომბოლიზური თერაპიის ფონზე მეტაბოლური პრეპარატების კომბინაცია მნიშვნელოვნად ამცირებს, პროგნოზულად საშიშ არიტმიას.

### პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. მეტაბოლური პრეპარატების კომბინაცია, ანტიიშემიური და ანტიოქსიდანტური თვისებების გამო, მიოკარდიუმის ინფარქტის მწვავე სტადიაში მისი ტრადიციულ სამკურნალო საშუალებებთან ერთად გამოყენების საფუძველს იძლევა.
2. მიოკარდიუმის რეპერფუზიული დაზიანების პროფილაქტიკის მიზნით, ტრადიციულ მკურნალობასთან ერთად, მიზანშეწონილია კომბინირებული მეტაბოლური თერაპიის გამოყენება.

## ლიტერატურის საძიებელი

1. მეგრელაძე ი. პლაფერონ ლბ-ს კლინიკურ\_ექსპერიმენტული გულის იშემიური და არაიშემიური დაავადებების დროს. დის. მედ. მეცნ. დოქტორის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად. თბილისი. 2005წ.
2. მეგრელაძე ი., სანიკიძე თ., ბახუტაშვილი ვ., ჯაფარიძე ლ., საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია A, 2003, N3-4, ტ. 29, 387-397.
3. მეგრელაძე ი., ხუბია დ., ლლონტი თ., საქართველოს სახ. სამედიცინო აკადემიის კარდიოლოგიის კათედრა. ენდოგენური პლაცენტარული პრეპარატის (პლაფერონი-ლბ) ანტიჰიპოქსიური ეფექტის შესწავლა სტაბილური დამაბვის სტენოკარდიის დროს. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია A, 2003, 29, 5-6:659-665.
4. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией. Кардиология 2000; 6 : 40 - 42.
5. Амосова К.М. ” Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией; новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности”. Киев. Огляди. 2000. 1; 85-92.
6. Амосова К.М., Скоробогатько О.Г. Возможность Метаболической коррекции застойной сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии.// Украина – 1999- N10-11-с.54-56.
7. Андреев Н.А., Микажан В.Д., Скutelis П., Эреншгейн М., Пупе Э.А., Рогозина И.П., Калниньш У.В. Корреляция данных экспериментального и клинического изучения влияния милдроната на сердечно-сосудистую систему. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – Рига: Зинатне. 1991, 19, с.127-

34.

8. Бохински Р. Современные воззрения в биохимии, М: Мир; 1987.
9. Бойцов С.А., Подлесов А.М. Нарушения ритма сердца при хронической сердечной недостаточности. Сердечн. Недостаточность. 2001; 5 : 224 - 227.
10. Буторов В.Н., Сальников С.Н., Шатикова С.А., Бугаев А.С.  
Применение милдроната при лечении больных ишемической болезнью сердца. Успехи теоретической и клинической медицины. Выпуск 4. Материалы 4-ой научной сессии Российской медицинской академии последипломного образования. Москва, 2001.
11. Васюк Ю.А., Хаджеганова А.Б., Ющук Е.Н. и др. Гибернирующий миокард и процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка. Сердечная недостаточность 2001; 2: 4: 180-186.
12. Веверис М.М., Цируле Х.З. Исследование антиаритмической активности милдроната. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – Рига: Зинатне. 1991, вып. 9:23-9.
13. Гибрадзе Т.А., Бахуташвили В.И., Лордкипанидзе Т.Г. Воздействие плаферона на миокард и его кровеносные сосуды при адреналовом повреждении сердца. Кардиология. 1994, т. 34. N 3-4, с. 42-43.
14. Голоколенова Г.М. Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – Рига: Зинатне. 1991, вып. 19: 159-63.
15. Джавахишвили Н.А., Мегреладзе И.И., Цагарели З.Г., Дадвани Л.Н., Бахуташвили В.И. сб. тр. "Плаферон" 40-45, Тбилиси, "Мецниереба", 1995.

16. Елисеев О. М. Триметазидин (предуктал) новый подход в борьбе с ишемией миокарда. Тер. арх. 1996; 68 (8) : 57 - 63.
17. Имедидзе А., Бахуташвили В.И., Лежава Г.Г., Горник С.Г. "Интерферон-85" . Тбилиси. 1985.87.
18. Калмыкова В.И., Спесивцева В.Г., Плеханова Л.Б., Дмитроиский А.А. Роль милдроната в повышении эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига: Зинатне. 1991; вып. 19:140–4.
19. Кальвиньш И.Я. Метаболизм миокарда и ишемия. Рига : Гриндекс, 2004, 12 стр.
20. Кальвиньш И.Я. Синтез и биологическая активность нового биорегулятора – милдроната. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига: Зинатне. 1991; вып. 19: 7 – 14.
21. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кошельская О.А., Клинико-инструментальная оценка эффективности милдроната в лечении больных ишемической болезнью сердца. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – Рига Зинатне. 1991, 19, с. 145-148.
22. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В., Соколов А.А., Тепляков А.Т., Скарда И., Дзерве В., Клинциаре Д., Витолс А., Калниньш У., Кальвиньш И., Матвея Л., Урбане Д. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 6, 2000; 69-74.
23. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Семенова С. В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности.// Кардиология, 1999. N 6 – с. 94 – 97.

24. Кастанаян А.А., Неласов Н.Ю., Ерошенко О.Л., Казарян Н.Б., Дроботя Н.В. Влияние 3-КАТ ингибитора триметазидина на показатели глобальной и региональной систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с сочетанным постинфарктным ишемическим синдромом. Кардиология, 9, 2003; 21-27.
25. Кошельская О.А. Влияние милдроната на физическую работоспособность, показатели гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения: Автореф. канд. дис. Томск; 1990.
26. Кузнецов Г.П., Глиган Л.И., Кречетова Е.П. Влияние глюкозо-инсулин-калиевой смеси на течение и исход инфаркта миокарда. Клинич. Медицина. 1987, Т. 65, N 2 с. 38 - 41.
27. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология. 2000; 7 : 58 – 71.
28. Ланкин В. З., Тихазе А.К., Жарова Е.А., Беленков Ю.Н. Исследование антиоксидантных свойств цитопротекторного препарата триметазидина. Кардиология. 2001; 3 : 21 – 28.
29. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаеи В.А. и др. Влияние милдроната на электрическую активность миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – Рига Зинатне. 1991. – Вып. 19. – С. 153-158.
30. Люсов В.А., Савчук В.И., Севенков П.М. и др. Гемодинамические эффекты милдроната в клинике у больных инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью и в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – Рига Зинатне. 1991. – Вып. 19. – С. 113-117.

31. Люсов В.А., Савчук В.И., Серегин Е.О., Бородкин В.В., Волов Н.А. Применение милдроната в клинике для лечения нарушений ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца и в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – Рига Зинатне. 1991, 19, с. 108-112.
32. Машковский М.Д. Лекарственные средства : В 2 Т. М., 2000.
33. Микеладзе Д.Г., Сб. тр. .”Плаферон”, 137-141, Тбилиси, “Мецниереба”,1995.
34. Недошвин О.А., Кутузова А.З., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности//Клин. Медицина. – 1999. – N 3. – Т. 77, С. 41 - 43.
35. Нестерова И.В., Кутузова А.Э., Свешников Ю.Г., Ситникова М.Ю., Недошивин А.О. Влияние лечения триметазидином на характеристику аритмий и показатели вариабельности ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический Архив, 2003; 3; Т. 75. с. 61 – 64.
36. Ольбинская Л.И., Голоколелова Г.М. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Клин. Мед. 1990, 68(1), 39-42.
37. Рахимтоола С.Х. Патофизиологическая концепция гeбepнaции миокарда : определение, обоснование и клиническое значение. Медикография 1999 ; 21: 2 : 76-79.
38. Савчук В. И., Новикова Е. Б., Жемерикина Е. Б. и др. Экспериментальное и клиническое исследование коронарного кровообращения при применении милдроната // Кардиология,

1999. N 1 – с. 17 – 19.

39. Сальников С.Н., Буторов В.Н., Бугаев А.С. Применение цитопротектора милдроната в терапевтической клинике. Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. Научные труды сотрудников ЦКБ МПС РФ. Том 6. с. 474-486.
40. Сахарчук И.И., Денисенко Г.Т., Грушко В.С. и др. Применение милдроната при сердечной недостаточности у больных с хронической ишемической болезнью сердца. Врач. дело. 1989; 9 : 21-23.
41. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. //Кардиология. 2000. Т. 40, N9 (приложение).с. 106-119.
42. Симхович Б.З., Бриезде Я.Л., Озала Р.А. и др. Влияние милдроната на нарушения сократительной функции сердца крыс, вызываемые избытком свободных жирных кислот и ишемией. Фармакол. и токсикол. 1990; 5 : 27-29.
43. Сыркин А.Л., Долецкий А.А., Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца. Клин. Фармакол. и Тер. 2001; 1 : 1 – 4.
44. Тейлор Дж ордж Дж., Основы Кардиология, Москва, 2004, стр. 1-27.
45. Терешенко С.Н., Александрия Л.Г., Моисеев В.С. Возможности применения триметазида в комплексной терапии инфаркта миокарда, осложненного левожелудочковой дисфункцией. Кардиология. Т. 42, 10; 2002, с. 19 - 21.
46. Трифонов И.Р., Грацианский Н.А. Большие дозы глюкозо-инсулин-калиевой смеси не уменьшает смертность больных

острым инфаркта миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ.  
Результаты испытания CREATE-ECLA. Кардиология. 2, 2005; 67 – 68.

47. Шахнович Р.М., К.М.Н. Москва, Русский Медицинский Журнал (РМЖ), Том 9, N15, 2001.
48. Шутенко Ж. В. Воздействие структурного аналога - бутиробетаинамилдроната на карнитинзависимый метаболизм в динамике //Фармакология и токсикология . – 1999. –N 1.
49. Шутенко Ж. В. Регуляция метаболизма миокарда структурным аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина – милдронатом : Автореф. дис. канд. биол. наук. – Тарту, 1988.
50. Ягужинский Л.С., Имедидзе Э.А., Дадияни Л.Н., Бахуташвили В.И. Сб. тр. ."Плаферон", ст. 10-13, Тбилиси, "Мецниереба", 1995.
51. Ahmed SS, Lee CH, Oldewurtel HA, et al. Sustained effect of glucose-insulin-potassium on myocardial performance during regional ischemia. Role of free acid and osmolality. J. Clin. Invest. 1978; 61:1123-35.
52. Andreas P. Michaelides, Konstantinos Spiropoulos, Konstantinos Dimopoulos, Demetrios Athanasiades and Pavlos Toutouzas. Antianginal Efficacy of the Combination of Trimetazidine – Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in patients with Stable Angina. Clinical Drug Investigation. 1997, Vol. 13, N 1 (pp. 8 – 14).
53. Apstein C.S., Gravino F.N., Haudenschild C.C. Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocardium: effects on contractile function, diastolic compliance, metabolism and ultrastructure during ischemia and reperfusion//Circ. Res. 1983; 52 : 515-526.



54. Asaka N., Muranaka Y. Kirimoto T., Miyake H. Cardioprotective profile of MET-88, an inhibitor of carnitine synthesis, and insulin during hypoxia in isolated perfused rat hearts // *Fundam. Clin. Pharmacol*, 1998; 12 : 158-163.
55. Asaka N., Muranaka Y. Hayashi Y., Kirimoto T., Miyake H. Cardioprotective profile of MET-88 in isolated perfused rat hearts. *Eur. Heart J.* 1994; 15 (suppl. 595):93.
56. Aulbach F., Simm A., Maier S. et al. Insulin stimulates the L-type Ca current in rat cardiac myocytes. *Cardiovasc. Res.* 1999; 42:113-20.
57. Aussedat J., Ray A., Kay L. et al. Improvement of longterm preservation of the isolated arrested rat hearts beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 2 : 128-135.
58. Author certificate of USSR 529155.
59. Bakhutashvili A.V., Jaguzhinski L.S., Bakhutashvili I.V., Kadagidze Z.G., Barishnikov A.W., Sokolovskaia A.A., Zabolina T.N., Bakhutashvili V.I. Amnion apoptosis modulatore. *Inter. J. of Immunorehabilitation.* 2001. v.3. n.2.p.17-22.
60. Belcher P., Drake-Holland AJ, Hynd JW, et al. Trimetazidine reduces myocardial infarct size, relative to area at risk, after temporary coronary artery occlusion in the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 107 : 265.
61. Belcher P., Drake-Holland AJ, Noble M. Trimetazydyna w zawale serca. Wyniki badan eksperymentalnych. *Kardiol Pol.* 1996; 45 : (suppl VI), 15 – 20.

62. Beygui F. Trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. *Rev. Port. Cardiol.* 2000;19(Suppl5) V 31-4.
63. Birand A., Kudaiberdieva GZ., Batyraliev TA., Akgul F., Usal A. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology*, 1997; 48 (5) : 413 – 22.
64. Boddeke E., Hugtenburg J., Jap W., Heynis J., Van Zwieten p. New anti-ischaemic drugs: cytoprotective action with no primary haemodynamic effects. *Trends pharmacy Sci* 1989; 10:397-400.
65. Bolli R., Patel B.S., Jeroudi M.O., et al. Demonstration of free radical generation in “stunned” myocardium of intact dogs with the use of the spin trap  $\alpha$ -phenyl-N-tetrabutyl nitron. *J. Clin. Invest.* 1988; 32: 476-480.
66. Boucher F., Hearse D., Opie L. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24 : 45 – 9.
67. Brown K.A., Weiss R.M., Clements J.P. et al. Usefulness of residual ischemic myocardium within prior infarct zone for identifying patients at high risk late after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987; 60:15-19.
68. Budingen T. Über die Möglichkeit einer Ernährungsbehandlung des Herzmuskels durch Einbringen von Traubenzuckerlösungen in den groben Kreislauf. *Dt Arch Klin Med.* 1914; 114:534-579.
69. Califf R.M. The rationale for thrombolytic therapy. *Eur Heart J.* 1996; 17 (suppl E): 2-8.
70. Cave A., Eberli F.R., Ngoy S., et al. Increased glycolytic substrates protects against ischemic diastolic dysfunction: P31-NMR studies in the isolated blood perfused rat heart // *Circulation*, 1993; 88

(suppl 1):143.

71. Cave A.C., Ingwall J.S., Friedrich J., Liao R., Saupe K.W., Apstein C.S. ATP synthesis during low-flow ischemia : influence of increased glycolytic substrate. *Circulation* 2000; 101:2090-6.
72. Chierchia S.// Международный симпозиум по проблемам сердечного метаболизма. Научная программа и тезисы. –М., 2000. с. 11.
73. Ciavolella M., Greco C., Tavolaro R. et al. Acute oral trimetazidine administration increases resting technetium 99m sestamibi uptake in hibernating myocardium. *J. Nucl. Cardiol.* 1998; 5 : 128-133.
74. Cotton Y., Lhuillier I., Gilson L. et al. Glucose insulin potassium infusion improves systolic function in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4:181-184.
75. Cross H.R. Trimetazidine for stable angina pectoris. *Expert Opin Pharmacother.* 2001; 2(5)857-75.
76. Daielson K.S., Dewese J.A., Mahoney E.B. Evaluation of dextrose, insulin and potassium on ventricular irritability in acute myocardial infarction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1970; 60:653-60.
77. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P., Viena P., Desideri A. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double blind, crossover study. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1990; 4:853- 9.
78. De Leiris J and Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia – reperfusion syndrome. *Eur Heart J* 1993; 14 (Supplement G):3-40.
79. Depre C., Vanoverschelde J.L., Taegtmeyer H. Glucose for the

heart. *Circulation* 1999; 99:578-88.

80. Desideri A., Celegon L. Metabolic management of ischemic heart disease : clinical data with trimetazidine. *Am J Cardiol* 1998;82 (5A):50-3K.
81. Detry J.M., Sellier-Pennaforte S., Cokkinos D., Dargie H., Mathes P. Trimetazidine : a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37(3):279-88.
82. De Wood M.A., Spores J., Notske R., Mouser L.T., Burroughs R., Golden M.S., Lang H.T. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1980; 303:897-902.
83. Dhar P.K., Grupp I.L., Schwartz A., Grupp G., Matlib M.A. Reduction of carnitine content by inhibition of its biosynthesis results in protection of isolated guinea pig hearts against hypoxic damage. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 1996; 1 (3):235-42.
84. Diaz R., Paolasso E.A., Piegas L.S., et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation.* 1998; 98:2227-2234.
85. Eberli F.R., Weinberg E.O., Grice W.N., Horowitz G.L., Apstein C.S. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ. res.* 1991; 68: 466-81.
86. Evans C.L., Grande F., Musu F.J., The glucose and lactate

consumption of the dog's heart. *Quart J. Exptl Physiol* 1935; 24: 347-52.

87. Energy substrate metabolism as target for pharmacotherapy in ischaemic and reperfused heart muscle. *Heart Metab.* 1998; 1 : 5-9.
88. Fabiani J., Ponzio O., Emerit I. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 1992, Vol. 4-p. 486-491.
89. Fantini E., Demaison L., Sentex E., Grynberg A., Athias P. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J. Moll. Cell Cardiol.* 1994. Vol. 26. p. 949-958.
90. Farb A., Kolodgie F.D., Jenkins M., Virmani R. Myocardial infarct extension during reperfusion after coronary artery occlusion: pathologic evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1993, 21, p. 1245-1253.
91. Fath-Ordoubadi F., Beatt K.I. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation.* 1997; 96:1152-1156.
92. Ferrannini E., Santoro D., Bonadonna R., Natali A., Parodi O., Camici P.G. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am. J. Physiol.* 1993; 264: E 308-E 315.
93. Ferrari R. The transition from angina to myocardial infarction. *Metabolic Approaches to Ischaemic Heart Disease and its Management*, D.J. Hearse ed, science Press, 1998; 15-27.
94. Ferrari R. Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion. *Am. J. Cardiol.* 1995; 60 : 1346 – 1352.
95. Fliss H., Biro G.P. Oxygen Free Radicals in Myocardial Injury.

In:Farrel E.M., Keon W.J., Beanland D.S., editors. Advances in the diagnosis and treatment of coronary artery disease-1990; 261-265.

96. Fortuno M.A., Ravassa S., Fortuno A., Zalba G., Diez J.  
Cardiomyocyte Apoptotic Cell Death in arterial Hypertension.  
Mechanisms and potential management. Hypertension, 2001, pp.  
1406-1412.
97. Fujisawa S., Kobayashi A., Yamazaki N. Effect of L-carnitine on the cellular distribution of carnitine and its acil derivatives in ischemia. Jpn.Heart J. 1992, 33. 693-705.
98. Gallet M. Clinical effectiveness of trimetazidine in stable effort angina: a double blind versus placebo controlled study. Presse Med. 1986; 15 : 779-82.
99. Garlick P.B., Davies M.J., Hearse D.J. et al. Direct detection of free radicals in the reperfused heart using electron spin resonance spectroscopy. Circ. Res. 1987; 61:757-761.
100. Goulston A. West Indian cane sugar in treatment of certain forms of heart diseases. British Medical Journal. 1912; 2; 693-95.
101. Guarnieri C., Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial functions and superoxide production in the cardiac muscle. Cardiovasc. Drug Therapy 1990; 4: 814-815. 31.
102. Guarnieri C., Muscari C. Effects of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium. Pharmacology. 1993; 46 : 324 – 331.
103. Hanna Szwed, Robert Pachocki, Malgorzata Domzal-Bochenska, Krzysztof Szymczak, Zbigniew Szydowski, Andrzej Paradowski, Grzegorz Gajos, Grzegorz Kaluza, Irena Kulon, Anna Water-Brzezinska, Waldemar Elikowski, Maria Kuzniak. Efficacy and

tolerance of trimetazidine in combination with a conventional antianginal drug in patients with stable effort angina. *Diagnosis and Treatment in Cardiology*. 1997; 4 : 237 – 247.

104. Harpey C., Clauser P., Labrid C., Freyria J.L., Poirier J.P.  
Trimetazidine, a cellular antiischemic agent. *Cardiovasc. Drug Rev.* 1989, 6:292-312.
105. Harris A.S., Toth L.A., Tan E.H. Arrhythmic and antiarrhythmic effects of sodium, potassium and calcium salts and of glucose injected into coronary arteries of infarcted and normal hearts. *Circ. Res.* 1958; 6:570-579.
106. Hearse D.J. Myocardial ischemia: can we agree on a definition for the 21<sup>st</sup> century? *Cardiovasc. Res.* 1994; 28:1737-1744.
107. Heng M.K., Norris R.M., Singh B.N., Barratt-Boyes C. Effects of glucose and glucose-insulin-potassium on haemodynamics and enzyme release after acute myocardial infarction. *Br. Heart J* 1977; 39:748-57.
108. Honore E. Adamantidis M.M., Challice C.E., Dupuis D.A. Cardioprotection by calcium antagonists, piridoxilate and trimetazidine. *I.R.C.S. med. Sci.* 1986; 14 (suppl.22) : 938-939.
109. Hosein E.A., Orzeck A. Some physiological properties of acetyl-L-carnitine isolated from brain tissue extracts. *Int. J. Neurofarmacol.* 1964, 3 (1), 71-76.
110. Hradec J. // // Международный симпозиум по проблемам сердечного метаболизма. Научная программа и тезисы. –М., 2000. с.21.
111. Hugtenburg J.G., Jap J.W., Mathy M.J., Van Heiningen PNM, Bohren V.A., Heijnis J.B., Boddeke HWG, Van Zwieten P.A.

- Cardioprotective effect of trimetazidine and nifedipine in guinea-pig hearts subjected to ischemia. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.* 1989; 300: 186-208.
112. Jackson G. Angina, myocardial hibernation and trimetazidine. *Int. J. Clin. Pract.* 1997; 51 :347.
113. Jackson G. Combination therapy in angina : a review of combined hemodynamic treatment and the role for combined hemodynamic and cardiac metabolic agents. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55(4) : 256-61.
114. Jennings R.B., Murry C.J., Streenberger C., Reimer K.A. Developmen of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990; 82 :11-2.
115. Kanonidia I., Papadopoulos C. Reperfusion arrhythmias. *Rev. CI. Pharmac. Pharmakok* : Greek Edition, 1992; 10-173-187.
116. Kantor P., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G. 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.* 2000; 86(5) 580-588.
117. Kay L., Finelli C., Aussedat J., Guarnieri C., Rossi A. Improvement of long term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine effects on energy state and mitochondrial function // *Amer. J. Cardiol.*, 1995; 76:45B-49B.
118. Khoury V.K., Haluska B., Prins J. and Marwick T.H. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart* 2003; 89:61-65.
119. Kirimoto T., Nobori N., Asaka Y., et al. Beneficial effect of MET-88,



a  $\gamma$ -butyrobetain hydroxylase inhibitor, on energy metabolism in ischemic dog hearts. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1996, 331.(2), p. 163-178.

120. Kober G., Buck T., Sievert H. and Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine. European Heart Journal (1992) 13, 1109 – 1115.
121. Kusama J., Bernier M., Hearse D.J. The exacerbation of reperfusion arrhythmias by sudden oxidant stress. Circ. Res. 1990; 67 : 481- 484.
122. Labrid C. Ochronny wpływ trimetazydyny na komórki mięśnia sercowego. Kardiologia Pol. 1996; 45 : (suppl IV), 9 – 14.
123. Lassers BW, Wahlqvist ML, Kaijser L., Carlson LA. Effect of nicotinic acid on myocardial metabolism in man at rest and during exercise. J. Appl. Physiol. 1972; 33 : 72 – 80.
124. Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-ischaemic effects of trimetazidine : <sup>31</sup>P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1989; 289 : 97-110.
125. Levy S. Group of South France Investigators. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in patients with coronary artery disease // Amer. J. Cardiol., 1995; 76:12B-16B.
126. Lopaschuk G.D. Canada, manipulation of free fatty acid oxidation ischemic heart disease. Medicographia, ISSUE 77, Vol. 25, No. 4, 2003.
127. Lopaschuk Gary D. Препараты с цитопротективным механизмом действия : новый подход в лечении больных ишемической болезнью сердца. Heart Metab. 1998; 1 : 5-9.

128. Lopaschuk G.D., Belke D.D., Gamble I., Itoi I., schonekess B.O. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994; 1213 : 263-276.
129. Lopaschuk G.D., Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in rats. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 1998; 30 : abstr. A 124.
130. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Chierchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82:989-991.
131. Maki M., Luotolahti M., Nuutila P., et. al. Glucose up take in the chronically dysfunctional but viable myocardium. *Circulation* 1996; 93 : 1658-66.
132. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the task force of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 1997; 3 : 397-413.
133. Manchanda S.C., Krishnaswani S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart.* 1997; 78 : 353-357.
134. Maridonneau – Parini I., Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br. I. Clin. Pharmacol.* 1985; 20 : 148-51.
135. Maroko P.R., Libby P., Sobel B.E. et. al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 1972; 45 : 1160-1175.
136. Marzili Mario. Cardioprotective effects of trimetazidine : a review, *Current Medical Research and Opinion*, 2003; 19 (7) : 661-672.

137. Marzili Mario. Management of ischemic heart disease in diabetic patients-is there a role for cardiac metabolic agents? *Curr. Med. Res. Opin.* 2001; 17(3) 153-8.
138. Maupoil V., Rochette L., Tabard A., Clauser P., Harpey C. Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart by electron paramagnetic resonance spectroscopy: effect of trimetazidine. In *Antioxidants in therapy and preventive medicine*. Emerit. Ed. 1990; 373-376.
139. McNulty P.H. Comparison of local and systemic effects of insulin on myocardial glucose extraction in ischemic heart disease. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol)* 2000; 278 :H, 741-7.
140. Mocanu M. et al. *Br. J. Pharmacol.* 2000, 130, p. 197-200.
141. Mold C., Morris C.A. Complement activation by apoptotic endothelial cells following hypoxia/reoxygenation. *Immunology* 2001, 102, pp. 359-364.
142. Murry C.E. Preconditioning and ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Yennings, K.A. Reimer // *Circulation*. 1986. Vol.-74. p. 1124-1136.
143. Nessen H.W., Lagranol W.R., Visser C.A., Meijer C.I., Hack C.E. Upregulation of ICAM-1 on cardiomyocytes in jeopardized human myocardium during infarction. *Cardiovasc. Res.* 1999, 41, p. 603-610. 55.
144. Noble MI, Belcher PR., Drake-Holland AJ. Limitation of infarct size by trimetazidine in the rabbit. *Am J Cardiol.* 1995; 76 : 41 B – 44B.
145. Nuutila P., Knuuti MJ., Raitakari M., et al. Effect of antilipolysis

- on heart and skeletal muscle glucose uptake in overnight fasted humans. *Am J Physiol.* 1994; 267 : E941 – 946.
146. Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW. Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1968; 1:710-714.
147. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet.* 1994; 343:155-158.
148. Olivetti G. et al. Acute myocardial infarction in human is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1994, 28, p. 2005-2016.
149. Opie LH. Bruyneel K., Owen P. Effects of glucose, insulin and potassium infusion on tissue metabolic changes within first hour of myocardial infarction in the baboon. *Circulation.* 1975; 52 : 49-57.
150. Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction: relation to myocardial ischaemia and infarct size. *Am J Cardiol.* 1975; 36:938- 953.
151. Opie LH. Metabolic response during impending myocardial infarction, I : relevance of studies of glucose and fatty acid metabolism in animals. *Circulation.* 1972; 45 : 483-490.
152. Opie LH. The glucose hypothesis : its relation to acute myocardial ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1970; 1 : 107-15.
153. Opie L.H. Hypothesis : Glycolytic rates control cell viability in ischemia. *J. Appl. Cardiol.* 1988; 3 : 407-414.

154. Opie L.H. The heart Philadelphia, Lippincott-Raven; 1998.
155. Opie L.H. Clinical use of calcium channel antagonist drugs.  
Kluhler Academic Publishers, 1990.
156. Owen P., Dennis S., Opie L.H. Glucose flux rate regulates onset of ischemic contracture in globally underperfused rat hearts. *Circ. Res.* 1990; 66 : 344-54.
157. Papadopoulos C.L. High class ventricular arrhythmias in coronary artery disease. *Rev. CI Pharmac. Pharmakok : Greek Edition* 1992, 10 : 159-163. *International Edition* 1982; 6 :144.
158. Papayiannis I., Papadopoulos C.L. Arrhythmias during Myocardial Ischaemia. *Rev. CI Pharmac. Pharmakok : Greek Edition* 1992, 10:164-172. *International Edition* 1982; 6 :144-145.
159. Parrat J.R. Myocardial Response to Acute Injury. London: Macmillan, 1992.
160. Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency: a double – blind versus placebo study // *Presse Med.*, 1986; 15:1775-1778.
161. Paul F. Kantor, Arnaud Lucien, Raymond Kozak, Gary D. Lopaschuk. 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. *Circulation Research*, 2000; volume 86, N5, March 17, ISSN 0009-7330.
162. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81:1161-1172.

163. Picano E., Sican R., Landi P. et al. Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after an acute uncomplicated myocardial infarction a dobutamine stress echocardiographic study. *Circulation* 1998; 98 : 1078-1084.
164. Piot C. Metabolic considerations in the treatment of coronary disease in diabetic patients *Diabetes Metab.* 2001;27(5 pt 2) : S25-9.
165. Popovic A.D., Neskovic A.N., Babic R. et al. Independent impact of thrombolytic therapy and vessel patency on left ventricular dilatation after myocardial infarction. Serial echocardiographic follow – up. *Circulation* 1994; 90:800-807.
166. Pornin M., Harpey C., Allal J., Sellier P., Ourbak P. Effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease. *J. mol. Cell. Cardiol.* 1990; 22 (suppl. 22): 150A.
167. Rackley C. et al. *Amer. Heart J.* 1981. 102p. 1038-1049.
168. Renauld J.F. Internal PH, Na and Ca regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1988; 1 : 677-686.
169. Salducci AM., Chauvet – Monges AM., Tillement JP et al. Trimetazidine reverses calcium accumulation and impairment of ATP synthesis induced by cyclosporin in isolated rat liver mitochondria. *J Pharmacol Exp. Ther.* 1996; 277 : 417 – 422.
170. Sands M.J., Jr., McDonough M.T., Neubauer S.J., Lemole G.M., Spann J.F. Hypoglycemia complicating the use of solution of glucose, insulin and potassium. *Chest* 1975; 67 : 363-365.

171. Saupe K.W., Eberli F.R., Ingwall J.S., et al. Energetic and functional responses of hibernating hearts to inotropic stimulation and increased glycolytic substrates // *Circulation*, 1997; 96 (suppl 1) : 1627.
172. Schonekess B.D., Brindley P.G., Lopaschuk G.D. Calcium regulation of glycolysis, glucose oxidation, and fatty acid oxidation in the aerobic and ischemic heart. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 73 : 1632-40.
173. Sellier P. The effects of trimetazidine on ergometric parameters in exercise-induced angina : controlled multicenter double blind versus placebo study. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1986; 79 : 1331-6.
174. Servier J., USA Patent US 3262852.
175. Simkhovitch B., Shutenko Z., Meirena D. et al. 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) propionate (THR) – a novel  $\gamma$ -butirotetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties. *Biochem Pharmacol.* 1989; 31 : 195-202.
176. Skarda I., Dzerve V., Klincare D. et al. Mildronate – a new drug for treatment of chronic heart failure. *Scandinavian Cardiovasc. J.* 1997; 31 : Suppl. 45 : 22.
177. Sodi-Pallares D., Bisteni A., Medrano G.A., Testelli M.R., de Micheli A. The polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. *Dis. Chest.* 1963; 43 : 424-32.
178. Sodi-Pallares D., Testelli M.R., Fishleder B.L., Bisteni A., Medrano G.A., De Micheli A. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the

- electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1962; 9 : 166-181.
179. Sowton E. Cardiac infarction and the glucose-tolerance test. *BMJ.* 1962; 1:84-86.
180. Stanley A.W., Moraski R.E., Russell R.O., Rogers W.J., Mantle J.A., Kriesberg R.A., McDaniel H.G., Rackley C.E. Effects of glucose-insulin-potassium on myocardial substrate availability and utilization in stable coronary artery disease : studies on myocardial carbohydrates, lipid and oxygen arterial-coronary sinus differences in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1975; 36 : 929 - 937.
181. Stanley W.C., Lopaschuk G.D., Hall J.L., McCormack J.G. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions: potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res.* 1997; 33 : 243-257.
182. Steg P.C., Grollier G., Gallay P. et. al. For the LIST study Group A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2001; 77 (2-3) 263-73.
182. Stone CK., Holden J., Stanley WC., Perlman SB. Effect of substrate availability upon cardiac glucose uptake. *J Nuclear Med.* 1995; 36 : 996 – 1002.
184. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W., Koron Kiewizc A., et. al. Trimpol II: combination treatment of stable effort angina usin trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double blind, multicentre study. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (2) : 2267-74.
185. Tajima k., Asaka N., Miyake H. Cardioprotective effects of MET-88 on postischemic dysfunction in isolated working rat hearts.



17<sup>th</sup> Congress the European Society of Cardiology. Abstracts, Amsterdam, August 20-24; 1995.

186. Valori C., Thomas M., Shillingford J. Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to clinical syndromes following myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1967; 20:605-617.
187. Visscher M.B., Muller E.A. The influence of insulin upon the mammalian heart. *J. Physiol* 1926; 62 : 341-48.
188. William C. STANLEY, *MEDICOGRAPHIA*, Vol. 25, N04, 2003; 328-333.
189. Williams FM., Tanda K., Kus M., Williams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22 : 828 – 833.
190. Wisneski JA., Stanley WC., Neese RA., Gertz EW. Effects of acute hyperglycemia on myocardial glycolytic activity in humans. *J. Clin. Invest.* 1990; 85 : 1648 – 1656.
191. Yelon D.M., Rahimtoola S.H., Opie L.N., editors. *New ischemic syndromes.* New-York: Lippincott-Raven, 1997.
192. Zierler K., Rogus E.M., Scherer R.W., Wu Fs. Insulin action on membrane potential and glucose uptake: effects of high potassium. *Am. J. Physiol.* 1985; 249:E17-E25.