

УДК 313.12 – 009.72 – 085 + 615 – 005.1 – 0.8 + 616 – 093.84

**ГЕМОСТАЗ, ФИБРИНОЛИЗ И КАЛЬЦИЕВЫЕ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПОСТИНФАКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ В
ДИНАМИКЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Османова С.С.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь.

У больных старческого возраста происходит повышение агрегационной активности тромбоцитов, повышение вязкости крови, нарушение функционального состояния эндотелия что приводит к развитию ИБС, а также обуславливает тяжесть течения и прогноз заболевания. Также у большинства больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий обнаружено увеличение содержания ингибитора плазминогена и антиплазминов в крови, что в свою очередь приводит к значительному снижению антикоагулянтной активности и угнетению фибринолиза. Повышенное содержание ионов Ca^{2+} внутри кардиомиоцитов у больных старческого возраста является одним из главных патогенетических факторов нарушения сократительной способности миокарда в условиях гипоксии и ишемии. Под наблюдением в течение 8 недель находились 42 больных (29 из них мужчины и 13 – женщины), средний возраст их составил $76,5 \pm 2,1$ года с длительностью ишемической болезни сердца $15,1 \pm 0,4$ года. 1 группу составили больные с ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе, 2 группа (19 больных) – перенесли ИМ с 2006 по 2016гг. Также все больные до начала исследования получали стандартную антиангинальную терапию, а пациенты из 2-й группы дополнительно комбинированную кардиометаболическую терапию. После лечения происходило увеличение внутриклеточного Ca со снижением концентрации его ионизированного пула, нормализация параметров кальциевого гомеостаза и фибринолиза в процессе кардиоцитопротективной терапии. Однако в группе больных перенесших ИМ 8-недельной терапии недостаточно для значимых изменений изучаемых показателей.

Ключевые слова: старческий возраст, ИБС, кардиометаболическая терапия.

**HEMOSTASIS, FIBRINOLYSIS AND CALCIUM REACTIONS IN SENILE AGE
PATIENTS WITH POST-PRECISSION CARDIOSCLEROSIS IN THE DYNAMICS OF
CARDIOMETABOLIC THERAPY**

Osmanova S.S.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky

In patients of senile age there is an increase in platelet aggregation activity, an increase in blood viscosity, a violation of the functional state of the endothelium, which leads to the development of IHD, and also causes the severity of the course and the prognosis of the disease. Also, in most patients with atherosclerotic lesions of coronary arteries, an increase in the content of the inhibitor of plasminogen and antiplasmin in the blood was found, which in turn leads to a significant decrease in anticoagulant activity and inhibition of fibrinolysis. The increased content of Ca^{2+} ions inside cardiomyocytes in patients of senile age is one of the main pathogenetic factors of myocardial contractility in conditions of hypoxia and ischemia. Under observation for 8 weeks were 42 patients (29 of them men and 13 women), their average age was 76.5 ± 2.1 years with a duration of coronary heart disease of 15.1 ± 0.4 years. Group 1 were consisted of patients

with coronary artery disease without a history of myocardial infarction, and group 2 – 19 patients, transferred MI from 2006 to 2016. Also, all patients received standard antianginal therapy before the study, and patients from the 2nd group additionally combined cardiometabolic therapy. After treatment, there was an increase in intracellular Ca with a decrease in the concentration of its ionized pool, the normalization of the parameters of calcium homeostasis and fibrinolysis in the process of cardiocytoprotective therapy. However, in the group of patients who underwent MI 8-week therapy is not enough for significant changes in the studied indicators.

Key words: senile age, IHD, cardiometabolic therapy

Введение.

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов развития и прогрессирования ИБС является дестабилизация гемоваскулярного гемостаза. [25]. Нарушение функционального состояния эндотелия, повышение агрегационной активности тромбоцитов, вязкости крови играет роль триггера развития ИБС, обуславливая тяжесть течения и прогноз заболевания [9, 23, 26].

Снижение антикоагулянтной активности крови и угнетение фибринолиза вследствие повышения содержания ингибиторов активации плазминогена и антиплазминов, в том числе быстрого действия, отмечается у большинства больных с хронической коронарной недостаточностью вследствие выраженного атеросклеротического поражения венечных артерий сердца независимо от наличия синдрома артериальной гипертензии. Гиперкоагуляция крови и повышение фибринолиза как компенсаторная реакция наблюдались у вышупказанных больных в 8-39% и 1-14% случаев соответственно. У отдельных больных повышение фибринолиза почти в 2 раза превысило норму и тесно связано с увеличением активности кровяного активатора плазминогена. Есть основания полагать, что это следовые реакции умеренной гиперкоагуляции крови, в ответ на которую для поддержания гемостатического равновесия вслед за высвобождением из сосудистого русла тромбопластических субстанций происходит выброс активаторов плазминогена с образованием плазмينا и повышением фибринолиза. Эта реакция не быстротечна и имеет определенную экспозицию, несмотря на то, что в ответ на образование плазмينا в крови нарастало содержание антиплазминов. Вместе с тем резервные возможности фибринолитической системы крови при хронической коронарной недостаточности сохранены лишь у части больных, у большинства же они снижены [10]. У одних больных это связано с истощением компенсаторно-приспособительных реакций, у других – угнетение

фибринолиза происходило вследствие нарастания ингибиторного потенциала крови, блокирующего фибринолитический процесс [3].

Ионы кальция играют важнейшую регуляторную роль во многих биологических процессах, таких, например, как мышечное сокращение, тромбообразование, выброс нейротрансмиттеров, гормональные ответы, экзоцитоз, минерализация тканей, деление, адгезия и рост клеток, апоптоз клеток т.д. [14]. В реализации сопряжения возбуждения с сокращением в коронарных артериях принимает участие кальций из двух источников: внешней среды (Ca , поступающий в клетку по потенциалзависимым кальциевым каналам и кальций пассивно входящий в клетки по неэлектрогенным кальциевым каналам) и внутриклеточных депо. Наличие в коронарных артериях кальцийобеспечивающего механизма электромеханического сопряжения может играть важную роль в поддержании высокого миогенного тонуса [22]. Даже относительно небольшое увеличение концентрации Ca^{2+} в миоплазме сердца при его ишемии и гипоксии может вызвать активацию связанных с мембранами фосфокиназ с последующим изменением их фосфолипидного состава и проницаемости, в том числе и для ионов Ca . Массивный вход кальция в кардиомиоциты (кальциевая перегрузка) является одним из главных патогенетических факторов, обуславливающих необратимые нарушения сократительной функции сердца в условиях ишемии и гипоксии при аэробной реперфузии сердца после ишемии (кислородный парадокс) или после перфузии миокарда раствором, не содержащим Ca^{2+} (кальциевый парадокс) [7, 24].

У больных ИБС часто определяется повышение ионизированной фракции Ca в плазме крови. Между уровнем Ca^{2+} и тяжестью клинического течения отмечается определенный параллелизм [1]. Установлена корреляционная связь между увеличением уровня ионизированного кальция и нарастанием содержания продуктов ПОЛ, что является одним из звеньев патогенеза ИБС. Для коррекции вышеуказанных нарушений перспективно включение в лечебную программу антагонистов кальция и антиоксидантов [2, 5]. В развитии и прогрессировании ИБС важную роль играют метаболические нарушения вследствие острой и хронической гипоксии миокарда [17]. Успехи в изучении обменных процессов обуславливают возрастающий интерес к метаболической терапии и, в частности, возможности использования эндогенных регуляторов энергетических процессов в условиях патологии (ишемии) [8].

Данные многочисленных публикаций свидетельствуют, что метаболическая терапия позволяет улучшить течение болезни, а также создает предпосылки для повышения эффективности плановой терапии [12, 13]. Следует отметить, что

эффективность метаболической терапии повышается в случае длительного ее применения [15, 16].

Цель исследования.

В связи с вышеуказанным была определена цель исследования – изучить функциональную активность гемостаза, фибринолиза и отдельных показателей кальциевого гомеостаза в динамике комбинированной кардиоцитопротекторной терапии у больных постинфарктным кардиосклерозом старческого возраста.

Материалы и методы.

Под наблюдением находилось 42 больных (29 мужчин и 13 женщин), средний возраст которых составил $76,5 \pm 2,1$ года. Длительность ИБС колебалась в диапазоне от 16 до 24 лет и в среднем составила $15,1 \pm 0,4$. Устанавливалась ишемическая болезнь сердца на основании типичной клинической картины стенокардии покоя или напряжения, наличия документированного инфаркта миокарда в анамнезе, рубцовых изменений миокарда или признаков хронической коронарной недостаточности по данным ЭКГ, стойких или упорно рецидивирующих нарушений ритма сердца и проводимости, не связанных с воспалительными и дистрофическими поражениями сердца иного генеза, рентгенологических признаков поражения аорты, стойких нарушений липидного обмена, особенно атерогенных типов гиперлипидемии. В сомнительных случаях данные о дефиците коронарного резерва сердца выявлялись в процессе тредмил-теста.

До включения в исследование больные получали ранее подобранную антиангинальную терапию (бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, диуретики). Все больные были распределены в две группы. Первую группу составили 23 пациента с ИБС без ИМ в анамнезе. Вторую группу – 19 больных, перенесших ИМ с 2006 по 2016 гг. На протяжении исследуемого периода всем больным второй группы кроме традиционной антиангинальной терапии была назначена комбинация двух кардиоцитопротекторов – милдроната и оротата калия. Вышеуказанные препараты принимались в следующих дозировках: милдронат по 500 мг через 12 часов, оротат калия по 500 мг через 12 часов. Наблюдение за больными проводилось на протяжении 8 недель. Отдельные показатели кальциевого гомеостаза, гемостаза и фибринолиза определялись при помощи тест-систем «Лахема» (Чехия) в крови и суточной моче. Исследования проводились дважды – до и после лечения. Статистические расчеты проводились с использованием пакета прикладных программ Statistica 10, Microsoft Excel. При анализе применялся метод вариационной статистики для количества переменных величин

(вычислялись такие показатели как n, среднестатистическая медиана, стандартное отклонение).

Результаты исследования.

Результаты изучения динамики показателей метаболизма кальция у больных ИБС в процессе комбинированного лечения кардиоцитопротекторами представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Динамика показателей метаболизма кальция у больных ИБС с ИМ в анамнезе в процессе комбинированного лечения кардиоцитопротекторами (M±m).

Показатель	Норма n= 20	Больные ИБС			
		Группа I n= 23		Группа II ИБС+ПИКС n= 19	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Концентрация общего Са(ммоль/л)	2,51±0,03	2,47±0,04 p ₁ >0,05	2,49±0,04 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	2,53± 0,06 p ₁ > 0,05	2,52±0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
Концентрация ионизированного Са (ммоль/л)	1,25±0,02	1,04± 0,03 p ₁ <0,05	1,19±0,04 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	1,02± 0,04 p ₁ <0,05	1,05±0,03 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Са связанный (ммоль/л)	1,26±0,02	1,47± 0,04 p ₁ <0,05	1,30±0,04 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	1,51±0,06 p ₂ <0,05	1,48±0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05
Са, связанный с белками (ммоль/л)	0,90±0,04	1,03± 0,02 p ₁ <0,05	0,97±0,06 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	1,08± 0,04 p ₁ <0,05	1,00±0,03 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Са ультрафильтрующийся (ммоль/л)	0,36 ±0,04	0,44± 0,03 p ₁ >0,05	0,33±0,03 p ₁ > 0,05 p ₂ <0,05	0,43± 0,02 p ₁ <0,05	0,41±0,03 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Концентрация Са в эритроцитах, x10 ⁻⁸ , (мкмоль/кл)	2,81±0,06	3,17± 0,06 p ₁ <0,05	2,86±0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	3,15± 0,07 p ₁ <0,01	3,21±0,08 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05

Суточная экскреция Са с мочой (ммоль/л)	3,10±0,11	3,52± 0,13 p ₁ <0,05	3,83±0,17 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	3,68±0,15 p ₁ <0,05	3,65±0,16 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
---	-----------	------------------------------------	---	-----------------------------------	---

Примечание: p₁ - достоверность различий в сравнении с нормой; p₂ - достоверность различий относительно исходного уровня; p₃ - достоверность различий между группами после лечения; p₄ - достоверность различий между II и III группами после лечения.

Удельный вес фракции ионизированного кальция до лечения был снижен относительно нормальных величин у всех больных ИБС. В частности, у пациентов первой группы этот показатель составил 1,04±0,03ммоль/л (p₁<0,05). Практически идентичные показатели были зафиксированы у пациентов во второй группе – 1,02±0,04 ммоль/л (p₁<0,05).

Как указывалось ранее, перераспределение структуры кальция в крови у больных ИБС происходит за счет связывания этого двухвалентного катиона белками и неорганическими соединениями. Из представленной таблицы 1 следует, что у пациентов первой и второй основных групп до начала лечения этот показатель составил соответственно 1,47 ±0,04 ммоль/л и 1,51±0,06ммоль/л, что достоверно превышало норму (p₁< 0,05). Обследование спустя 8 недель показало, что в процессе лечения больных ИБС старческого возраста кардиоцитопротекторами уровень связанного кальция в крови сохраняется повышенным – 1,48 ±0,05 ммоль/л (p₁< 0,05) у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. Тогда как в первой группе, пациенты которой также получали комбинированную терапию, содержание связанного кальция нормализовалось и составило соответственно 1,30 ±0,04 ммоль/л при p₁> 0,05.

Как видно из таблицы 1 вышеуказанная динамика была обусловлена в большей степени снижением уровня ультрафильтрующегося кальция у пациентов I группы, который составил по окончании лечения 0,33 ±0,03 ммоль/л (p₁> 0,05). Динамика кальция, связанного с белками, не достигала степени достоверности (p₂> 0,05).

Представленные данные свидетельствуют, что показатели внутриклеточной концентрации кальция, изученные на модели эритроцитов, у больных ИБС достоверно выходили за пределы физиологического диапазона до начала лечения. Вместе с тем, исследование, проведенное спустя восемь недель показало, что в группе больных ИБС старше 75 лет и перенесших инфаркт миокарда этот параметр возрос на 0,06*10⁻⁸ мкмоль/л, указанная динамика не имеет признаков достоверности (p₂> 0,05). Изменения же зарегистрированные в первой группе пациентов можно квалифицировать как

нормализационные, так как выявленные по окончании лечения величины достигали пределов физиологического диапазона ($p_1 > 0,05$).

При анализе суточной экскреции кальция с мочой выявлено, что у всех обследуемых больных этот показатель до начала лечения незначительно, но достоверно превышал норму. Однако, в процессе лечения таких пациентов какой-либо существенной динамики выявить не удалось.

Полученные результаты позволяют утверждать, что у пациентов с ИБС старческого возраста не происходит изменения уровня общего кальция в крови. В этом нет ничего экстраординарного, поскольку этот показатель гомеостаза один из самых стабильных. Изменение структуры кальция за счет снижения его ионизированной фракции и увеличения удельного веса кальция связанного не могут рассматриваться как явления самогенетические. Исходя из полученных данных причиной низкой концентрации ионизированного кальция могут быть как его потребление в процессе избыточной комплексации с белками и неорганическими субстанциями, так и возрастание его уровня в клетках. Увеличение потока кальция через плазматическую мембрану в кардиомиоциты может привести к снижению в последних запаса креатинфосфата и АТФ с последующей деградацией вышеуказанных клеток [19]. Транспорт ионов Са в миокардиальных клетках – процесс довольно энергозатратный. Речь идет не только о транспортировке кальция к местам его кумуляции в компартментах, энергия АТФ необходима для активации Ca^{2+} -АТФ-азы, главного фермента, осуществляющего элиминацию Са из клетки [6]. Все сказанное выше позволяет понять суть нормализующего влияния на измененные параметры кальциевого гомеостаза комбинации препаратов – оротата калия и милдроната. Эти препараты являются цитопротекторами, механизм действия которых заключается в предотвращении повреждения клеточных мембран, в оптимизации производства и потребления кислорода, возобновления внутриклеточного транспорта АТФ и накопления белков, осуществляющих альтернативное энергообеспечение ишемизированной ткани [11]. Применение блокаторов потенциалзависимых кальциевых каналов, по-видимому, позволяет в определенной степени снижать уровень внутриклеточного кальция и его комплексообразование с неорганическими структурами [4,18,20,21]. При этом кальциевые блокаторы практически не влияют на процессы,обеспечивающие репарацию [6].

Таблица 2.

Динамика отдельных показателей свертывающей системы и фибринолиза у больных ИБС с ИМ в процессе кардиоцитопротекторной терапии ($M \pm m$).

Показатели	Группа сравнения (практически здоровые лица) n= 20	Группа I		Группа II	
		ИБС До лечения n = 23	После лечения	ИБС+ПИКС До лечения n = 19	После лечения
Фибриноген, (г / л)	3,1±0,8	3,82 ±0,15 p ₁ < 0,05	3,73± 0,14 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05	3,34 ± 0,1 p ₁ < 0,05	3,45 ±0,12 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Антитромбин III, (%)	100,0 ± 2,2	84,3 ±1,7 p ₁ < 0,05	96,1 ± 1,4 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ > 0,05	88,3 ±2,1 p ₁ < 0,05	91,4 ± 2,3 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
Урокиназная активность, (%)	100,0 ±9,02	93,4 ±5,15 p ₁ > 0,05	96,2 ±4,8 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05	93,7 ±4,2 p ₁ > 0,05	95,2 ±4,3 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
Активаторная активность крови, (%)	100,0±2,3	84,5±2,5 p ₁ < 0,05	95,1 ± 3,4 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	89,6± 2,4 p ₁ < 0,05	93,7±2,4 p ₁ >0,05 p ₂ > 0,05
Быстродействующие антиплазмины, (%)	100,0 ± 4,4	116,2± 3,6 p ₁ < 0,05	105,2±4, 8 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	111,2± 3,5 p ₁ < 0,05	106,2±4, 1 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05
Медленно действующие антиплазмины, (%)	100,0±3,5	110,3± 4,1 p ₁ < 0,05	102,2± 3,4 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	103,3± 3,8 p ₁ < 0,05	107,2± 3,6 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
Плазмин, (%)	100,0±4,5	85,2±3,8 p ₁ > 0,05	93,3± 4,2 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	83,2± 3,3 p ₁ < 0,05	84,9± 3,4 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05

Плазминоген, (%)	100,0±5,5	87,1±3,5 p ₁ > 0,05	97,8±3,7 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	87,5±3,4 p ₁ < 0,05	91,3±3,5 p ₁ > 0,05
Суммарная фибринолитическая активность,(%)	100,4,2±4,2	88,2±3,7 p ₁ < 0,05	98, ±3,5 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	86,2±3,2 p ₁ < 0,05	92,3±3,4 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий в сравнении с нормой; p₂ – достоверность различий относительно исходного уровня; p₃ – достоверность различий между 1-ой и 2-ой опытными группами после лечения.

Активность системы фибринолиза (таблица 2) у обследуемых больных характеризуется достоверным снижением отдельных параметров с последующей их нормализацией в процессе лечения только у больных ИБС старше 75 лет без сопутствующего постинфарктного кардиосклероза. Так, СФА в группе вышеуказанных больных ИБС, не страдавших инфарктом миокарда, при первичном исследовании составила 88,2± 3,7% при норме 100±4,2% (p₁<0,05), а по окончании лечения этот показатель достоверно увеличился на 10,0% (p₂< 0,05), достигнув физиологического уровня (p₁> 0,05). В частности, у больных первой основной группы активаторная активность крови составила до и после лечения соответственно в первой основной группе 84,5 ±2,5% и 95,1 ±3,4% (p₂< 0,05). Тогда как у пациентов старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда статистически достоверной динамики кровяного активатора плазминогена не наблюдалось (p₂> 0,05).

Менее динамичным был показатель урокиназной активности. Активность мочевого активатора плазминогена у больных ИБС в первой основной группе до начала лечения составила 93,4 ± 5,15%, во второй – 93,7 ± 4,2%. Все вышеуказанные показатели не выходили за пределы нормальных колебаний (p₁> 0,05). Величины урокиназной активности, полученные после лечения также не имели статистически достоверных отличий ни по сравнению с показателями контрольной группы, ни с показателями, полученными при первичном обследовании.

Позитивный характер под влиянием лечения носила динамика активности плазминогена и плазмينا в периферической крови у обследуемых больных ИБС без сопутствующего ПИКС. Показатель активности плазминогена, зафиксированный в первой группе составил 97,8 ± 3,7% (p₁> 0,05), превысив первоначальный уровень на 10,7%

($p_2 < 0,05$). Во второй группе пациентов характер динамики в процессе лечения был менее убедительным и недостоверным – $87,5 \pm 3,4\%$ и $91,3 \pm 3,5\%$ при $p_2 > 0,05$.

Изучение активности ингибиторного звена фибринолиза у больных ИБС старше 75 лет в процессе кардиоцитопротекторной терапии показало изменения в сторону нормализации только у больных, не перенесших ИМ. Так, у больных уровень медленнодействующих антиплазминов снизился со $110,3 \pm 4,1\%$ до $102,2 \pm 3,4\%$. Динамика относительно исходного уровня статистически недостоверна, так как последний показатель достигал пределов физиологического диапазона ($p_1 > 0,05$). Менее показательными были сдвиги у больных вышеуказанной группы на примере быстродействующих антиплазминов – $116,2 \pm 3,6$ ($p_1 < 0,05$) при первичном обследовании и $105,2 \pm 4,8\%$ ($p_1 > 0,05$) по окончании лечения. В группе больных ИБС и ПИКС выявить достоверную динамику активности антиплазминов не удалось ($p_2 > 0,05$).

Выводы:

1. У больных ИБС старше 75 лет на фоне нормальных показателей общего кальция в крови происходит перераспределение его структуры: снижение пула ионизированного кальция и повышение кальция связанного, а также нарастание внутриклеточной концентрации этого двухвалентного катиона.
2. Процесс нормализации нарушений гемостаза и фибринолизина у больных ИБС старческого возраста происходил более интенсивно в процессе комбинированной кардиоцитопротекторной терапии сочетанием милдроната и оротата калия.
3. Нормализации измененных параметров кальциевого гомеостаза и фибринолиза у больных ИБС вышеуказанного возрастного сегмента удается достигнуть в процессе кардиоцитопротекторной терапии на протяжении не менее 8 недель комбинацией оротат калия + милдронат.
4. У больных ИБС старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда, в связи с более тяжелым течением заболевания позитивной динамики в процессе 8 -недельной кардиоцитопротекторной терапии в стандартных дозировках достигнуть не удается.

Список литературы.

1. Белоусов С.С., Садковая Р.М. Содержание ионизированного кальция в плазме крови при хронической ишемической болезни сердца.// Советская медицина. – 1984 – №7 – С.3-5.

2. Горб Г.Д., Руденко Н.Н., Шевчук И.А., Алемасова А.С. Фракционный состав кальция сыворотки крови при перекисном варианте течения хронической ишемической болезни сердца//Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. Здоровье.– 1989 – С.48-51.
3. Грицюк А.И. Компенсаторные приспособительные реакции свертывающей и фибринолитической систем крови при основных сердечно-сосудистых заболеваниях / Врач.дело. – 1976. – №1. – С. 15-20.
4. Загоруйко А.К., Филоненко Т.Г., Тришина С.В., Каладзе Н.Н. Влияние нифедипина и оротата калия на характер процесса репарации при бронхиальной астме в эксперименте // Імунологія та алергологія. – 2005. – №4. – С. 25-28.
5. Каган В.Е., Савов В.М., Диденко В.В., и др. Кальций и перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий и микросом сердца // Бюлл. Экспериментальной биологии и медицины. – 1983 – №4 – С.46-48.
6. Каладзе Н.Н., Тришина С.В. Антагонисты кальция и бронхиальная астма // Укр. мед.альманах. – 2003. – Т.6, №6. – С. 213-216.
7. Кирга П.К., Вигел Э.Л., Манник Г.Н. Значение нарушений гомеостаза кальция в механизме развития ишемической контрактуры сердца // Кардиология. – 1987– №7 – С.76-80.
8. Коркушко О.В. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии / О.В.Коркушко, В.Ю.Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – №1. – С. 8-17.
9. Лишневская В.Ю. Особенности системы гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / В.Ю.Лишневская, Е.В.Покрова // Проблемы старения и долголетия. – 2009. – №1. – С. 121-125.
10. Лишневская В.Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных с ИБС старших возрастных групп / В.Ю.Лишневская // Укр. терапевтический журнал. – 2004. – №1. – С. 98-103.
11. Михно М.М., Сукало Е.А., Пристром А.М. Опыт применения милдроната в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца // Therapia. – №2. – 2013. – С. 61-64.
12. Моисеенко Б.И. Использование цитопroteкции в комбинации с бета-блокаторами у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых оперативных вмешательствах на органах брюшной полости // Международный медицинский журнал. – 2010. – №4. – С. 104-108.

13. Нейко Е.М., Ромаш Н.И. Применение рибоксина и сигетина в лечении ишемической болезни сердца. // Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. – 1988 – Выпуск 20 – С.11-15.

14. Пермяков Е.А. Кальцийсвязывающие белки // Е.А. Пермяков. – М.: Наука, 1993 – С.192.

15. Серкова В.К. Метаболическая кардиоцитопротекция в терапии больных ишемической болезнью сердца: роль парциальных ингибиторов окисления жирных кислот // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – №1. – С. 62-66.

16. Серкова В.К., Пикницкий Т.Н., Зайков С.В., Козловский В.А. Метаболическая терапия в клинике внутренних болезней. Методические рекомендации. – Винница. – 2003 – С.20.

17. Скутницкая Л.Ю. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ у больных старческого возраста: рандомизированное сравнение влияния нефракционированного гепарина и фондапаринукса на показатели фибринолиза. / Л.Ю. Скутницкая, О.В.Аверков, Ж.Д.Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т.19(4). – С. 23-29.

18. Тришина С.В. Интерстициальная эктопизация кальция и ее механизмы при бронхиальной астме // Национальный конгресс по заболеваниям органов дыхания. – Москва – 2011. – 205 с.

19. Тришина С.В., Каладзе Н.Н. Активность митохондриальных ферментов и гомеостаз кальция у детей в фазе ремиссии бронхиальной астмы на фоне лечения верапамилом // Здоровье женщины. – 2006. – №1. – С. 208-211. (Участие в планировании и выполнении исследований, обсуждение результатов).

20. Тришина С.В., Каладзе Н.Н., Павлов В.В. Влияние антагонистов кальция на легочную кальцифилаксию и активность внутриклеточных дегидрогеназ при бронхиальной астме // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2005. – Спецвып. – С. 81-84. (Участие в планировании и выполнении исследований, обсуждение результатов).

21. Филоненко Т.Г., Каладзе Н.Н., Тришина С.В. Влияние нифедипина и оротата калия на характер патоморфологических изменений при бронхиальной астме в эксперименте // III съезд фтизиатров и пульмонологов Украины. – К., 2003. – С. 389. (Участие в планировании и выполнении исследований, обсуждение результатов).

22. Шишкин С.Б., Баранов А.Г. Роль ионов кальция в сопряжении возбуждения сокращением в гладкой мускулатуре коронарных артерий при действии калия // Физиологический журнал. – 1980 – №5 – С.715-720.

23. Шелег В.А. Причины снижения фибринолитической активности у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца / В.А.Шелег, В.В.Килесса // Таврический медико-биологический вестник. – 2000. – Т.3,№2. – С. 138-140.

24. Buja L. M., Chien K.R., Burton K.P. et al. // Annual Meeting of American Soc. Int. Soc. Heart Res. 4th: Proceediny – New York. – 1983 – P.421-431.

25. Cusack M.K., Marber M.S, Lanibiase P.O. et al. Sitemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis// I Am Coll. Cardiol. – 2002. – Vol.39(12). – P.1917-1923.

26. Gleerup G.V.J. Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients. / G.V.J.Gleerup, K.Winther // Eur. J. Clin Invest. – 1995. – Vol. 25. – №4. – P. 266-270.

The list of references

1. Belousov S.S., Sadkovaya R.M. *The content of ionized calcium in blood plasma for chronic ischemic heart disease.* // Soviet medicine. - 1984 - №7 - С.3-5.

2. Gorb G.D., Rudenko N.N., Shevchuk I.A., Alemasova A.S. *Fractional composition of serum calcium in case of peroxidation of chronic ischemic heart disease* // Hypertonic disease, atherosclerosis and coronary insufficiency. Health.-1989 - P.48-51.

3. Gritsyuk A.I. *Compensatory adaptive reactions of coagulation and fibrinolytic blood systems in major cardiovascular diseases* / Doctor. - 1976. - №1. - P. 15-20.

4. Zagorulko A.K., Filonenko T.G., Trishina S.V., Kaladze N.N. *Influence of nifedipine and potassium orotate on the character of the process of repair in bronchial asthma in the experiment* // Immunology and Alertology. - 2005. - №4. - P. 25-28.

5. Kagan V.E., Savov V.M., Didenko V.V., et al. *Calcium and peroxide oxidation of lipids in membranes of mitochondria and heart microsomes* // Bull. Experimental biology and medicine. - 1983 - №4 - P.46-48.

6. Kaladze N.N., Trishina S.V. *Antagonists of calcium and bronchial asthma* // Ukr. med. almanac. - 2003. - Т.6, №6. - P. 213-216.

7. Kirgha P.K., Vigel E.L., Mannik G.N. *The significance of violations of calcium homeostasis in the mechanism of development of coronary artery contracture* // Cardiology. - 1987- №7 - P.76-80.

8. Korkushko.O.V. *Modern ideas about the syndrome of myocardial ischemia* // Blood circulation and haemostasis. - 2003. - №1. - P. 8-17.

9. Lishnevskaya V.Yu. *Features of the system of hemostasis in elderly patients with coronary heart disease and atrial fibrillation* / V.Yu.Lishnevskaya, EVPokrova // *Problems of aging and longevity*. - 2009. - №1. - P. 121-125.
10. Lishnevskaya V.Yu. *The role of destabilization of hemovascular homeostasis in the development of myocardial ischemia in patients with IHD of older age groups* / V.Yu.Lishnevskaya // *Ukr. therapeutic journal*. - 2004. - №1. - P. 98-103.
11. Mikhno M.M., Sukalo E.A., Pristrom A.M. *The experience of using mildronate in the treatment of patients with coronary heart disease* // *Therapia*. - №2. - 2013. - P. 61-64.
12. Moiseenko B.I. *The use of cytoprotection in combination with beta-blockers in patients with coronary heart disease with routine surgical interventions on the abdominal organs* // *International Medical Journal*. - 2010. - №4. - P. 104-108.
13. Neyko E.M., Romash N.I. *The use of riboxin and sygetin in the treatment of coronary heart disease*. // *Hypertonic disease, atherosclerosis and coronary insufficiency*. - 1988 - Issue 20 - C.11-15.
14. Permyakov E.A. *Calcium-binding proteins*. Permyakov. - Moscow: Nauka, 1993 - P.192.
15. Serkova V.K. *Metabolic cardiocytoprotection in therapy of patients with coronary heart disease: the role of partial inhibitors of fatty acid oxidation* // *Rational pharmacotherapy*. - 2008. - №1. - P. 62-66.
16. Serkova V.K., Pikhitsky T.N., Zaykov S.V., Kozlovsky V.A. *Metabolic therapy in the clinic of internal diseases. Guidelines*. - Vinnitsa. - 2003 - P.20.
17. Skutnitskaya L.Yu. *Acute coronary syndrome without stable ST-segment elevation on ECG in senile patients: a randomized comparison of the effect of unfractionated heparin and fondaparinux on fibrinolysis parameters*. / L.Yu. Skutnitskaya, OVAverkov, Zh.D. Kobalava // *Clinical pharmacology and therapy*. - 2010. - T.19 (4). - P. 23-29.
18. Trishina S.V. *Interstitial ectopization calcium and its mechanisms in bronchial asthma* // *The National Congress on diseases of the respiratory system*. - Moscow - 2011. - 205 p.
19. Trishina S.V., Kaladze N.N. *Mitochondrial enzyme activity and calcium homeostasis in children in the phase of bronchial asthma remission with verapamil treatment* // *Women's Health*. - 2006. - №1. - P. 208-211. (Participation in the planning and implementation of studies, discussion of the results).
20. Trishina S.V., Kaladze N.N., Pavlov V.V. *Influence of calcium antagonists on pulmonary calciphylaxis and activity of intracellular dehydrogenases in bronchial asthma* //

Bulletin of Physiotherapy and Balneology. - 2005. - Special Offer. - P. 81-84. (Participation in the planning and implementation of studies, discussion of the results).

21. Filonenko T.G., Kaladze N.N., Trishina S.V. *Influence of nifedipine and potassium orotate on the character of pathomorphological changes in bronchial asthma in the experiment* // III Congress of phthisiatricians and pulmonologists of Ukraine. - K., 2003. - P. 389. (Participation in the planning and implementation of studies, discussion of the results).

22. Shishkin S.B., Baranov A.G. *Role of calcium ions in the conjugation of excitation by contraction in the smooth muscles of the coronary arteries under the action of potassium* // Physiological Journal. - 1980 - №5 - C.715-720.

23. Sheleg V.A. *Causes of a decrease in fibrinolytic activity in patients with chronic heart failure due to coronary heart disease* / V.A. Sheleg, V.V. Kilesa // Tavrichesky mediko-biologichesky vestnik. - 2000. - T.3, №2. - P. 138-140.

24. Buja L. M., Chien K.R., Burton K.P. et al. // *Annual Meeting of American Sec. Int. Soc. Heart Res. 4th: Proceediny* – New York. – 1983 – P.421-431.

25. Cusack M.K., Marber M.S, Lanibiase P.O. et al. *Sistemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis*// I Am Coll. Cardiol. – 2002. – Vol.39(12). – P.1917-1923.

26. Gleerup G.V.J. *Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients.* / G.V.J.Gleerup, K.Winther // Eur. J. Clin Invest. – 1995. – Vol. 25. – №4. – P. 266-270.