

ВЛИЯНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ИЛИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В СОЧЕТАНИИ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРЕДНЕ-ПЕРЕГОРОДОЧНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ЗУБЦОМ Q, НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ГИПЕРТРОФИИ И СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА



© К.Г. Яновский^{1,2*}, Л.А. Иванова²

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», Краснодар, Россия

Обоснование. Сахарный диабет — одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире — имеет значительный отягощающий эффект на течение инфаркта миокарда. Тиоктовая кислота влияет на кардиоваскулярные риски сахарного диабета и оказывает протективный эффект на ишемизированный миокард. Исследований на людях, подтверждающих данный эффект, широко не проводилось.

Цель. Подтвердить возможность использования тиоктовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом или впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией, перенесших передне-перегородочный инфаркт миокарда с зубцом Q, для предотвращения гипертрофии и ремоделирования миокарда.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие пациенты с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа, впервые выявленным сахарным диабетом и диабетической полинейропатией. Из полученных групп путем рандомизации выделялись подгруппы, которым назначалась тиоктовая кислота в дозировке 600 мг/сут перорально на 3 мес. Для определения сопоставимости групп проводился стандартный набор стационарных исследований. На исходном этапе и через 12 мес от начала исследования проводился контроль эхокардиографических параметров гипертрофии и ремоделирования миокарда.

Результаты. В исследовании приняли участие 125 человек, 5 человек были исключены вследствие развития нежелательных побочных реакций. Сформированные группы были сопоставимы по исходным параметрам. В основных подгруппах не выявлено статистически значимой динамики гипертрофии стенок левого желудочка (ЛЖ) и ремоделирования миокарда. В контрольной подгруппе пациентов с сахарным диабетом отмечен рост толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) на 0,67 мм [95% ДИ: 0,4–0,94; $p=0,021$], толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) на 0,8 мм [95% ДИ: 0,43–1,27; $p=0,043$], индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) на 9,2 г/м² [95% ДИ: 6,15–12,24; $p=0,05$], массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) на 17,8 г [95% ДИ: 11,3–24,3; $p=0,011$], рост распространенности концентрического ремоделирования миокарда на 16,7% ($p=0,026$). В контрольной подгруппе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом отмечен рост толщины МЖПд на 0,83 мм [95% ДИ: 0,43–1,23; $p=0,047$], ИММЛЖ на 7,9 г/м² [95% ДИ: 4,47–11,43; $p=0,033$], ММЛЖ на 16,7 г [95% ДИ: 9,75–23,65; $p=0,023$], рост распространенности концентрического ремоделирования миокарда на 16,7% ($p=0,026$). В основной подгруппе пациентов с сахарным диабетом отмечено уменьшение ММЛЖ на 3,33 г [95% ДИ: 1,94–4,72; $p=0,024$], ИММЛЖ на 4,19 г/м² [95% ДИ: 2,18–6,2; $p=0,047$].

Закключение. Применение тиоктовой кислоты на 3-й день от передне-перегородочного инфаркта миокарда с зубцом Q у пациентов с диабетом 2 типа, впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией в дозировке 600 мг/сут перорально позволяет предотвратить гипертрофию и ремоделирование миокарда, а также способствует положительной динамике структуры фракции выброса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиоктовая кислота; инфаркт миокарда; сахарный диабет; диабетическая полинейропатия.

INFLUENCE OF THIOCTIC ACID IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OR NEWLY DIAGNOSED DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY AFTER ANTERIOR SEPTAL Q WAVE MYOCARDIAL INFARCTION ON THE PREVENTION OF HYPERTROPHY AND STRUCTURAL MYOCARDIAL REMODELING

© Konstantin G. Yanovsky^{1,2*}, Ludmila A. Ivanova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Krasnodar regional clinical hospital №2, Krasnodar, Russia

BACKGROUND: Diabetes mellitus, one of the most common chronic diseases in the world, has a significant aggravating effect on the course of myocardial infarction. Thiocctic acid affects the cardiovascular risks of diabetes mellitus and has a protective effect on ischemic myocardium. Human studies to support this effect have not been widely conducted.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



AIM: To confirm the possibility of using thioctic acid in patients with diabetes mellitus or newly diagnosed diabetes mellitus in combination with diabetic polyneuropathy who have had anterior septal Q wave myocardial infarction to prevent hypertrophy and myocardial remodeling.

MATERIALS AND METHODS: The study involved patients with myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus, newly diagnosed diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy. From the obtained groups, by randomization, subgroups were allocated to which thioctic acid was prescribed at a dosage of 600 mg / day orally for 3 months. To determine the comparability of the groups, a standard set of stationary studies was carried out. At the initial stage and 12 months after the start of the study, the echocardiographic parameters of myocardial hypertrophy and remodeling were monitored.

RESULTS: The study involved 125 people, 5 people were excluded due to the development of unwanted adverse reactions. The formed groups were comparable in terms of initial parameters. In the main subgroups, statistically significant dynamics of LV wall hypertrophy and myocardial remodeling were not revealed. In the control subgroup of patients with diabetes mellitus, an increase in the thickness of the IVS was noted by 0.67 mm [95% CI: 0.4–0.94, $p = 0.021$], LVTZ by 0.8 mm [95% CI: 0.43–1.27, $p = 0.043$], LVMI at 9.2 g / m² [95% CI: 6.15–12.24, $p = 0.05$], LVMI at 17.8 g. [95% CI: 11.3–24.3, $p = 0.011$], an increase in the prevalence of concentric myocardial remodeling by 16.7% ($p = 0.026$). In the control subgroup of patients with newly diagnosed diabetes mellitus, an increase in the thickness of the IVS was noted by 0.83 mm [95% CI: 0.43–1.23, $p = 0.047$], LVMI by 7.9 g / m² [95% CI: 4.47–11.43, $p = 0.033$], LVM at 16.7 gr. [95% CI: 9.75–23.65, $p = 0.023$], an increase in the prevalence of concentric myocardial remodeling by 16.7% ($p = 0.026$). In the main subgroup of patients with diabetes mellitus, a decrease in LVMM by 3.33 g was noted. [95% CI: 1.94–4.72, $p = 0.024$], LVMI at 4.19 g / m² [95% CI: 2.18–6.2, $p = 0.047$].

CONCLUSION: The use of thioctic acid on the 3rd day from antero-septal Q wave myocardial infarction in patients with type 2 diabetes, newly diagnosed diabetes mellitus, in combination with diabetic polyneuropathy, at a dosage of 600 mg / day orally, prevents hypertrophy and myocardial remodeling, and also contributes to the positive dynamics of the structure of the ejection fraction.

KEYWORDS: thioctic acid; myocardial infarction; diabetes mellitus; diabetic polyneuropathy.

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Международной диабетической ассоциации, в мире порядка 463 млн людей, страдающих сахарным диабетом, что делает его одним из самых распространенных хронических заболеваний [1]. Кардиоваскулярная патология, и в частности, ишемическая болезнь сердца, также имеет высокую распространенность в мире [2]. Сахарный диабет за счет своего комплексного влияния на организм, нарушений углеводного, белкового и липидного обмена приводит к метаболическим и электрофизиологическим нарушениям работы кардиоваскулярной системы [3].

В целом влияние тиоктовой кислоты на факторы риска кардиоваскулярных событий изучено достаточно хорошо. Так, показана эффективность тиоктовой кислоты в снижении уровней липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы крови [4, 5]. Эффективность тиоктовой кислоты для лечения диабетической полинейропатии, и в особенности кардиальной автономной нейропатии, в настоящее время не вызывает никаких сомнений.

К сожалению, исследований влияния тиоктовой кислоты на последствия ишемии миокарда на людях не проводилось. Однако в ряде экспериментальных исследований показана роль тиоктовой кислоты в поддержке сократимости миокарда, преимущественно за счет стимуляции экспрессии цитопротекторных генов, супрессии апоптоза кардиомиоцитов и реверсии внутриклеточного ацидоза [6, 7]. За последние годы появилось несколько исследований, проведенных на лабораторных животных, показывающих возможности тиоктовой кислоты в предотвращении ремоделирования сердца на фоне индуцированной хронической сердечной недостаточности. Так, в исследовании Pop C. и соавт. было продемонстрировано, что применение тиоктовой кислоты у лабораторных животных с сердечной недоста-

точностью, ассоциированной с ожирением, позволило предотвратить гипертрофию задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки, что, в свою очередь, привело к сохранению массы ЛЖ и ослабляло увеличение конечного систолического объема [8]. Также в исследовании Yang Z. и соавт. получены данные, подтверждающие уменьшение размеров инфаркта миокарда на фоне применения тиоктовой кислоты (размер инфаркта $60 \pm 2\%$ в контрольной группе и $42 \pm 3\%$ в основной группе) и гипертрофических последствий (отношение массы ЛЖ к массе тела $0,361 \pm 0,008\%$ в контрольной группе vs $0,325 \pm 0,001\%$ в основной группе). Также в данном исследовании отмечено снижение фракции выброса в контрольной группе (с 56 ± 5 до $24 \pm 4\%$) на фоне отсутствия изменений в основной группе [9].

В целом возможности альфа-липоевой кислоты как цитопротектора при сердечной недостаточности различной этиологии подтверждаются отдельными экспериментальными исследованиями, выполненными в основном на лабораторных животных, и еще недостаточно четко определены. Эффекты тиоктовой кислоты на ишемизированный миокард на людях широко не изучались, и ее потенциал требует дальнейшего изучения, особенно у пациентов с имеющимися нарушениями углеводного обмена, так как данное вещество обладает как комплексным потенциалом воздействия на факторы риска, так и прямым протективным воздействием на миокард.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подтвердить возможность использования тиоктовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом или впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией, перенесших передне-перегородочный инфаркт миокарда с зубцом Q, для предотвращения гипертрофии и структурного ремоделирования миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, Краснодарский край, г. Краснодар, а также кардиологического отделения №2 ККБСМП, Краснодарский край, г. Краснодар с ноября 2019 г. по июль 2021 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В данное исследование включены популяции пациентов с сахарным диабетом и впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией.

Критерии включения

В исследование включали пациентов в возрасте 60–75 лет, имеющих инфаркт миокарда передне-перегородочной локализации с зубцом Q и диагноз сахарного диабета либо впервые выявленного сахарного диабета в сочетании с диабетической полинейропатией. Все пациенты были госпитализированы в стационарные условия в период до 24 ч от момента выявления симптомов. Для всех пациентов врачом-кардиологом выбрана тактика ведения с осуществлением тромболизиса.

Критерии исключения

В исследование не включали больных в возрасте старше 75 и младше 60 лет, имеющих тяжелые хронические заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования (клапанные пороки сердца, эндокардиты, гемодинамически значимые аритмии, повторные инфаркты миокарда), пациентов с нефропатией III ст., ретинопатией III ст., с ампутированными конечностями, с онкологическими заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью III ст. IV функционального класса, артериальной гипертензией 3 степени. Из анализа исключали больных, подвергавшихся реваскуляризации миокарда, а также получавших на момент обследования в качестве терапии ИМ лечение, отличное от антикоагулянтной терапии, зофеноприла, метопролола XR, аторвастатина, клопидогрела, ацетилсалициловой кислоты. Данную терапию пациенты получали на всем протяжении исследования.

Критериями прекращения участия в исследовании являлись недостаточная приверженность к терапии (2 и более балла по шкале Мориски–Грин), возникновение нежелательных побочных реакций, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась сплошным методом с проведением дальнейшей рандомизации и формированием простых случайных выборок.

Дизайн исследования

Исследование являлось мультицентровым динамическим проспективным двухвыборочным сравнительным рандомизированным. Рандомизация проводилась методом квадратов. Были сформированы группы ячеек разме-

ром 1x4, в каждую ячейку было случайным образом вписано по 2 «А» и 2 «Б», где «А» соответствовало включению в основную группу, а «Б» — в контрольную. Затем из общей урны, включающей номера пациентов, присвоенных в алфавитном порядке, случайным образом извлекались номера и распределялись в соответствующую группу, согласно сформированному квадрату. Все пациенты на основании данных анамнеза, исследования гликозилированного гемоглобина и результатов гликемического профиля разделялись на 2 группы: имеющие сахарный диабет в анамнезе (Группа 1) и пациенты с впервые выявленным сахарным диабетом (Группа 2). На основании клинического обследования, согласно критериям шкалы Neural Symptom Score (NSS), выявлялись пациенты, имеющие диабетическую полинейропатию. Среди пациентов, имеющих диабетическую полинейропатию, при помощи ограниченной рандомизации методом блоков выделялась экспериментальная подгруппа (n=30) больных (подгруппа А), которым назначалась тиаоктовая кислота в дозировке 600 мг/сут на протяжении 3 мес, и контрольная подгруппа (n=30) (подгруппа Б), которым тиаоктовая кислота не назначалась.

Все пациенты из группы 1 имели сахарный диабет 2 типа длительностью от 2 до 10 лет. При поступлении в стационар больным с сахарным диабетом отменяли лечение пероральными сахароснижающими препаратами. Переводили на введение инсулина из расчета 0,5 Ед. на каждые 2,2 ммоль/л гликемии свыше 10 ммоль/л с последующей титрацией. Гликемию поддерживали в уровнях от 4,4 ммоль/л натощак до 10 ммоль/л. Схему введения инсулина (базис-болюсное введение, базисный инсулин, инсулин комбинированного действия) подбирали исходя из целевых уровней гликемии. Наблюдение осуществлялось на исходном этапе и через 12 мес от начала исследования. Также выполнялся ежемесячный удаленный контроль за приверженностью к терапии при помощи соответствующего опросника.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

Всем пациентам, включенным в основные подгруппы, в дополнение к основной терапии назначалась тиаоктовая кислота в дозировке 600 мг/сут перорально однократно. Терапия назначалась на срок 3 мес. Терапия прекращалась при возникновении нежелательных побочных реакций либо противопоказаний, представленных в официальном государственном реестре лекарственных средств.

Помимо качественного выявления наличия симптомов диабетической дистальной полинейропатии, проводилась количественная оценка данных симптомов при помощи шкалы неврологических симптомов (Neuropathy Symptomatic Score, NSS).

Оценка приверженности к терапии проводилась согласно шкале комплаентности Мориски–Грин. В данный опросник были включены следующие вопросы.

1. Забывали ли Вы принять препараты?
2. Внимательно ли Вы относитесь к часам приема ЛС?
3. Пропускаете ли Вы прием препаратов, если самочувствие хорошее?
4. Пропускаете ли Вы прием препаратов, если после предыдущего приема чувствовали себя плохо?

Каждый пункт оценивался по принципу «Да-Нет», где ответ «Да» оценивался в 1 балл, а ответ «Нет» — соответственно в 0 баллов.

Методы

Диагноз впервые выявленного сахарного диабета выставлялся на основании данных уровня глюкозы крови и уровня гликозилированного гемоглобина в соответствии с клиническими рекомендациями «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2019 г. Диагноз имеющегося сахарного диабета 2 типа выставлялся на основании предоставленной медицинской документации (медицинская карта амбулаторного больного, выписки из истории болезни). Диагноз диабетического полинейропатии качественно выставлялся на основании физикального осмотра с применением неврологического набора согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2019 г., а также оценивался количественно с применением шкалы NSS. Диагнозы, относящиеся к критериям исключения, определялись на основании данных медицинской документации (истории болезни). Всем пациентам проводились стандартные общеклинические исследования, включающие в себя: общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование глюкозы плазмы крови (тощаковая гликемия исследовалась ортотолуидиновым методом в лаборатории ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, а перед обедом и ужином гликемия исследовалась при помощи глюкометра Accu-Chek Performa), исследование гликированного гемоглобина (HbA1c) при помощи анализатора Siemens DCA Vantage. В биохимическое исследование крови были включены кардиальный тропонин-Т, МВ фракция (сердечная) креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), липидный спектр, общий белок, общий билирубин, альбумин, трансаминазы, С-реактивный белок на анализаторе Konelab с использованием реагентов Sentinel Diagnostics.

Эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась при поступлении и через 12 мес от начала исследования. Исследование выполнялось стандартным секторным датчиком частотой 2,5–4,7 МГц в М-режиме, В-режиме, режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК-режиме) в стандартных эхокардиографических позициях согласно стандартам Американского эхокардиографического общества (ASE) при помощи аппарата Samsung Medison Accuvix V10. Масса миокарда ЛЖ определялась по формуле R. Devereux. Выраженность гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) оценивалась по отношению массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела (ИММЛЖ (г/м²)). Площадь поверхности тела вычислялась при помощи формулы DeBois. Нормальными значениями ИММЛЖ считались <110 г/м² для женщин и <125 г/м² для мужчин. Было выделено четыре варианта геометрии миокарда ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ (относительная толщина стенки (ОТС) <0,42), концентрическое ремоделирование ЛЖ (ОТС>0,42, нормальный ИММЛЖ), концентрическая ГЛЖ (ОТС>0,42, увеличение ИММЛЖ), эксцентрическая ГЛЖ (ОТС<0,42, увеличение ИММЛЖ). Определялись конечные систолические и диастолические размеры (КСР, КДР (см)),

объемы (КСО, КДО (мл)), ФВ ЛЖ (%), ударный объем ЛЖ (мл). Систолическая функция ЛЖ считалась сохраненной при показателях более 55% (по L. Teicsholz).

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась при помощи программ Microsoft Office Excel-2019, SPSS Statistics Standart v.28 for Windows. С целью выбора метода анализа проводилась оценка параметра при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов для непараметрических переменных, в виде среднего арифметического и стандартного отклонения SD для параметрических переменных. Исход оценивался путем сравнения уровня фракции выброса, структуры распределения фракции выброса, толщины стенок ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ, распределения форм ремоделирования миокарда в основной и контрольной подгруппах. Сравнение структур распределения выполнялось с использованием критерия Мак-Немара, сравнение количественных показателей производилось при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и теста Уилкоксона для непараметрических показателей соответственно. Различия считались достоверными при уровне p менее 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационного исследования на соискание степени кандидата медицинских наук и на базе кардиологического отделения многопрофильного стационара ГБУЗ «ККБ №2» г. Краснодара и кардиологического отделения №2 ККБСМП г. Краснодара. Всеми пациентами подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол №82 от 18 октября 2019 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспериментальная и контрольные группы оказались сопоставимы на исходном этапе по исследуемым факторам риска, представленным в таблице 1.

В группе пациентов с сахарным диабетом показатель ЛПНП на исходном этапе оказался статистически значимо больше в контрольной группе на 0,47 ммоль/л (p=0,02), прочие показатели не показали достоверной разницы. В группе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом показатель среднего систолического артериального давления на исходном этапе оказался статистически значимо выше на 5,04 мм рт.ст. в контрольной группе (p=0,033), прочие показатели не показали достоверной разницы. Средний индекс массы тела и структура распределения пациентов по ИМТ не показали статистически значимых различий. Также не было получено статистически значимых различий в распространенности кардиальной автономной нейропатии в группе сахарного диабета (36,7% vs 36,7%; p=1,0) и впервые выявленного сахарного диабета (30% vs 30%; p=1,0).

Таблица 1. Характеристики групп на исходном этапе исследования

Table 1. Characteristics of groups at the initial stage of the study

	Группа 1а (n=30)	Группа 1б (n=30)	Группа 2а (n=30)	Группа 2б (n=30)
Возраст, лет	64,6±3,11	64,5±2,85	64,1±3,47	65,2±3,51
Мужчины	12	16	19	12
Женщины	18	14	11	18
HbA _{1c} , %	8,45 (7,05–8,85)	8,65 (7,68–9,35)	8,45 (7,68–9,13)	8,3 (7,73–8,75)
ОХ, ммоль/л	4,62±1,12	5,18±1,097	4,95±0,88	4,93±1,02
ТГ, ммоль/л	3,0±1,7	2,88±1,41	2,82±1,39	2,45±1,51
ЛПНП, ммоль/л	2,58±0,72	3,05±0,79	2,81±0,62	2,78±0,6
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,8–1,3)	1,2 (0,9–1,43)	1,1 (1,0–1,23)	1,1 (0,9–1,3)
NSS, баллы	6,0 (3,0–7,25)	6,0 (4,0–7,0)	2,5 (1–5)	3 (2,0–5,00)
Тропонин Т, нг/мл	13,1 (5,25–17,53)	10,9 (5,3–17,83)	12,8 (9,15–17,63)	12,8 (9,15–17,63)
К. В.	1,49±0,13	1,488±0,107	1,449±0,14	1,488±0,13
30:15	1,07 (1,03–1,14)	1,04 (1,0–1,14)	1,09 (1,01–1,15)	1,05 (1,0–1,13)
ΔДАД, мм рт. ст.	15,1±2,62	13,77±3,04	14±2,81	13,57±3,18
ΔСАД, мм рт. ст.	20,2±6,34	22,47±7,02	20,07±7,05	22,77±7,55
сДАД, мм рт. ст.	82,17±4,19	81,4±4,89	82,4±3,56	82,57±4,08
сСАД, мм рт. ст.	141,77±8,72	141,67±8,87	136,93±8,01	141,97±9,76
ИМТ, кг/м ²	26,57±3,09	26,35±3,76	26,6±2,9	27,75±3,51

Примечание. HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин; ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; NSS — Neural Symptom Score; К.В. — коэффициент Вальсальвы; 30:15 — коэффициент пробы R-R 30 к 15; ФВ — фракция выброса; ΔДАД — изометрическая проба; ΔСАД — ортостатическая проба; сДАД — среднее диастолическое артериальное давление; сСАД — среднее систолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела.

Note: HbA_{1c} — glycosylated hemoglobin; ОХ — total cholesterol; ТГ — triglycerides; ЛПНП — low-density lipoproteins; ЛПВП — high density lipoproteins; NSS — Neural Symptom Score; К.В. — Valsalva coefficient; 30:15 — sample ratio R-R 30 to 15; ФВ — ejection fraction; ΔДАД — isometric test; ΔСАД — orthostatic test; сДАД — average diastolic blood pressure; сСАД — mean systolic blood pressure; ИМТ — the body mass index.

При назначении тиоктовой кислоты в дозировке 600 мг/сут был отмечен высокий профиль безопасности, побочные реакции были зафиксированы лишь у 5 пациентов: в 2 случаях (3,07%) — аллергическая реакция в виде крапивницы, была купирована назначением антигистаминных препаратов, в 3 случаях (4,6%) — зафиксировано диспепсическое расстройство в виде изжоги, была купирована назначением антисекреторных препаратов. Данные пациенты были исключены из исследования на исходном этапе.

Выраженность структурного ремоделирования была проанализирована на исходном этапе. Согласно данным Эхо-КГ при анализе структурных параметров ремоделирования миокарда ЛЖ не было получено статистически значимых различий между контрольной и основной группами.

В группе сахарного диабета параметры межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) ($p=0,994$), КДР ($p=0,430$), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) ($p=0,747$), ММЛЖ ($p=0,813$), ИММЛЖ ($p=0,976$), ОТСЛЖ ($p=0,473$) оказались статистически однородны. В группе впервые выявленного сахарного диабета также не было выявлено статистически значимых различий между параметрами МЖПд ($p=0,132$), КДР ($p=0,106$), ТЗСЛЖ ($p=0,673$), ММЛЖ ($p=0,554$), ИММЛЖ ($p=0,668$), ОТСЛЖ

($p=0,9$). Точный критерий Фишера не показал статистически значимой разницы в частоте той или иной формы ремоделирования миокарда на начальном этапе.

Не было выявлено различий в распространенности гипертрофических изменений МЖПд, КДР, ТЗСЛЖ в группе сахарного диабета. Распространенность увеличения толщины межжелудочковой перегородки составила 23,3% в контрольной группе и 33,3% в экспериментальной ($F=0,57$, $p>0,05$). Распространенность увеличения КДР в контрольной группе составила 10%, в экспериментальной — 26,7% ($F=0,11$, $p>0,05$). Распространенность увеличения ТЗСЛЖ составила 23,3% в контрольной группе и 26,7% в экспериментальной ($F=0,776$, $p>0,05$).

Также не было выявлено различий между контрольной и экспериментальной группами в группе впервые выявленного сахарного диабета. Распространенность увеличения толщины межжелудочковой перегородки составила 20% в контрольной группе и 30% в экспериментальной ($F=0,39$, $p>0,05$). Распространенность увеличения КДР в контрольной группе составила 23,3%, в экспериментальной — 13,3% ($F=0,34$, $p>0,05$). Распространенность увеличения ТЗСЛЖ составила 13,3% в контрольной группе и 23,3% в экспериментальной ($F=0,34$, $p>0,05$).

Таким образом, оцениваемые группы были однородны и по абсолютным показателями по структуре.

При анализе динамики структурных показателей ЛЖ, представленных в таблице 2, были выявлены следующие тенденции. Показатели основных подгрупп имели тенденцию к уменьшению выраженности гипертрофии, причем в группе сахарного диабета эта тенденция была более выражена. Динамика показателей в контрольной подгруппе имела отрицательную динамику как в группе сахарного диабета, так и в группе впервые выявленного сахарного диабета. Разница в показателях основной и контрольной подгруппы была больше в группе сахарного диабета.

Таким образом в группе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом, получающих тиоктовую кислоту, не было отмечено статистически значимых изменений ни в одном из исследуемых параметров. Однако параметры МЖПд, КДР, КСР, КСО имели положительную тенденцию. В контрольной подгруппе было отмечено статистически значимое увеличение средней толщины МЖПд ($p=0,047$), а также близкая к статистически значимой отрицательная динамика у ТЗСЛЖ ($p=0,059$).

В группе пациентов с сахарным диабетом, получающих тиоктовую кислоту, было отмечено статистически значимое снижение КДР ($p=0,002$), КСР ($p=0,002$), КДО ($p=0,002$), КСО ($p=0,005$). В контрольной подгруппе была отмечена тенденция к гипертрофии всех отделов ЛЖ. Статистически значимо увеличились МЖП в диастолу ($p=0,021$) и ТЗСЛЖ ($p=0,043$).

Анализ структуры изменений ремоделирования миокарда, представленной в таблице 3, показал статистически значимую отрицательную динамику в контрольных подгруппах, было выявлено увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ. ОТС ЛЖ имела тенденцию к росту практически во всех группах, однако изменения не являлись статистически достоверными.

Влияние тиоктовой кислоты в основной подгруппе различалось при впервые выявленном сахарном диабете и уже имеющемся. В группе впервые выявленного сахарного диабета не было выявлено статистически значимой динамики показателей ремоделирования, тогда как в группе сахарного диабета было замечено статистически значимое снижение ММЛЖ ($p=0,024$) и ИММЛЖ ($p=0,047$).

Таблица 2. Динамика структурных показателей миокарда левого желудочка в основной и контрольной группах за 12 месяцев

Table 2. Dynamics of structural parameters of the left ventricular myocardium in the main and control groups for 12 months

Группы	Группа 1а n=30	Группа 1б n=30	Группа 2а n=30	Группа 2б n=30
Показатели				
ΔМЖПд, мм	+0,2±0,21	+0,67±0,27*	-0,17±0,47	+0,83±0,4*
ΔТЗСЛЖ, мм	-0,13±0,1	+0,8±0,37*	+0,03±0,38	+0,7±0,36
Δ КДР ЛЖ, мм	-1,8±0,34*	+0,63±0,62	-0,1±0,66	-0,03±0,69
Δ КДО ЛЖ, мл	-4,8±0,94*	+1,75±1,7	-0,32±1,76	-0,02±1,93
Δ, КСР ЛЖ, мм	-1,32±0,31*	-1,74±0,51*	-0,01±0,49	+0,21±0,57
Δ, КСО ЛЖ, мл	-3,46±0,61*	-0,9±0,93	-0,97±0,92	+0,7±1,03
Δ, ФВ ЛЖ, % [†]	0	-0,5	-0,5*	-3
Δ, УО, %	+0,76±0,97	+0,84±1,06	+0,65±1,1	-0,73±0,94

Примечание: МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; УО — ударный объем.

[†]Данный показатель имел ненормальное распределение, сравнивались медианы, с применением U-критерия Уилкоксона.

* $p<0,05$.

Через 12 месяцев от начала исследования, в сравнении с аналогичными параметрами на момент начала исследования получены следующие данные.

1. В группе 1а получено статистически значимое снижение КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ.

2. В группе 1б получено статистически значимое увеличение толщины МЖПд и ТЗСЛЖ.

3. В группе 2а получено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ (%).

4. В группе 2б получено статистически значимое увеличение толщины МЖПд.

Note: МЖПд (IVS during diastole) — is the thickness of the interventricular septum in the diastole; ТЗСЛЖ (LPWPT) — thickness of the posterior wall of the left ventricle; КДР ЛЖ (LVEDD) — the final diastolic size of the left ventricle; КСР ЛЖ (LVESD) — the final systolic size of the left ventricle; КДО ЛЖ (LVEDV) — the final diastolic volume of the left ventricle; КСО ЛЖ (LVESV) — the final systolic volume of the left ventricle; ФВ ЛЖ (LVEF) — left ventricular ejection fraction; УО (SV) — stroke volume

[†]This indicator had an abnormal distribution, the medians were compared using the Wilcoxon U-test.

* $p<0,05$.

12 months after the start of the study, compared with similar parameters at the start of the study:

1. In group 1a, a statistically significant decrease in LVEDD, LVEDV, LVESD, LVESV was obtained.

2. In group 1b, a statistically significant increase in the thickness of IVS during diastole and LVPWT was obtained.

3. In group 2a, a statistically significant decrease in LVEF (%) was obtained.

4. In group 2b, a statistically significant increase in the thickness of the IVS during diastole was obtained.

Таблица 3. Динамика показателей структурной перестройки миокарда левого желудочка за 12 месяцев

Table 3. Dynamics of left ventricular myocardial structural adjustment indicators for 12 months

Показатели	Группа 1а n=30	Группа 1б n=30	Группа 2а n=30	Группа 2б n=30
ДИММЛЖ, г/м ²	-4,19±2,01*	+9,2±3,04*	+0,61±3,85	+7,9±3,53*
ДММЛЖ, г	-3,33±1,39*	+17,8±6,5*	+1,32±8,07	+16,7±6,95*
ДОТС ЛЖ, мм	-0,003±0,01	+0,03±0,02	+0,02±0,18	+0,029±0,15
ДМЖПд, мм	+0,2±0,21	+0,67±0,27*	-0,17±0,47	+0,83±0,4*
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, абс./%	-3/10	+5/16,7*	+3/10	+5/16,7*
Концентрическая ГЛЖ, абс./%	0	+1/3,3	-1/3,3	+1/3,3
Эксцентрическая ГЛЖ, абс./%	0	0	0	0
Нормализация геометрии ЛЖ, абс./%	+3/10	-7/23,3*	-2/6,7	-6/20*

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ОТС ЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка; МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

*p<0,05.

Через 12 месяцев от начала исследования, в сравнении с аналогичными параметрами на момент начала исследования получены следующие данные.

1. В группе 1а получено статистически значимое снижение ММЛЖ и ИММЛЖ.
2. В группе 1б получено статистически значимое увеличение толщины ММЛЖ, ИММЛЖ, МЖПд, снижение доли нормальной геометрии ЛЖ, увеличение доли гипертрофии ЛЖ по концентрическому типу.
3. В группе 2б получено статистически значимое увеличение толщины ММЛЖ, ИММЛЖ, МЖПд, снижение доли нормальной геометрии ЛЖ, увеличение доли гипертрофии ЛЖ по концентрическому типу.

Note: ИММЛЖ (LVMI) — is the mass index of the myocardium of the left ventricle; ММЛЖ (LVM) — is the mass of the myocardium of the left ventricle; ОТС ЛЖ (LV RWT) — relative wall thickness of the left ventricle; МЖПд (IVS during diastole) — thickness of the interventricular septum in the diastole; ГЛЖ (LVH) — hypertrophy of the left ventricle.

*p<0,05.

[†]This indicator had an abnormal distribution, the medians were compared using the Wilcoxon U-test:

1. In group 1a, a statistically significant decrease in LVMI and LVM was obtained.
2. In group 1b, a statistically significant increase in the thickness of LVM, LVMI, IVS during diastole was obtained. a decrease in the proportion of normal LV geometry, an increase in the proportion of LV hypertrophy of the concentric type.
3. In group 2b, a statistically significant increase in the thickness of LVM, LVMI, IVS during diastole was obtained. a decrease in the proportion of normal LV geometry, an increase in the proportion of LV hypertrophy of the concentric type.

Анализ динамики распространенности форм ремоделирования миокарда не продемонстрировал влияния тиоктовой кислоты на эксцентрическую и концентрическую форму гипертрофии. Была получена статистически незначимая тенденция к нормализации геометрии миокарда в основной группе пациентов с сахарным диабетом, однако в группе с впервые выявленным сахарным диабетом данная динамика отсутствовала. В контрольных подгруппах были отмечены статистически значимое снижение распространенности нормальной геометрии ЛЖ и рост распространенности концентрического ремоделирования миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность применения альфа-липоевой кислоты для уменьшения выраженности развития гипертрофических изменений и ремоделирования миокарда после инфаркта у данных когорт пациентов на людях широко не изучалась. Однако имеются одиночные исследования, проведенные на лабораторных животных. Так, в исследованиях Wang X. и соавт., а также Seok Kyu Oh и соавт. была показана роль тиоктовой кислоты в снижении объема повреждения миокарда, а также в качестве ингибитора апоптоза кардиомиоцитов. Тиоктовая кислота показала дозозависимую супрессию размеров инфаркта миокарда, так, размер ишемии был подавлен на 29,1% для 25 мг/кг (p=0,0001), на 41,5% для 50 мг/кг (p=0,05), на 41,4% для

100 мг/кг (p=0,05). Также было отмечено качественное влияние тиоктовой кислоты на апоптоз. Апоптотические ядра обнаруживались в контрольной группе часто, тогда как только в основной группе с дозировкой введения альфа-липоевой кислоты 25 мг/кг и более обнаруживались единичные апоптотические ядра [10].

Не было получено достоверных изменений медианы фракции выброса ни в одной из подгрупп, что, вероятно, обусловлено недостаточным объемом выборки и методом измерения (фракция выброса более 55% являлась верхним пороговым значением), что привело к непараметрическому распределению данного показателя. Однако анализ структуры фракции выброса показал, что в аналогичных подгруппах обеих групп определялись идентичные изменения. В контрольных подгруппах происходило значительное снижение распространенности сохраненной фракции выброса, за счет чего росло число пациентов со сниженной фракцией выброса. При этом происходил рост распространенности значительно сниженной фракции выброса. В основных подгруппах снижения числа пациентов с нормальной фракцией выброса не происходило, при этом сокращалась распространенность значительно сниженной фракции выброса за счет увеличения числа пациентов со сниженной фракцией. Данные изменения позволяют считать, что альфа-липоевая кислота способствует сохранению систолической функции ЛЖ после инфаркта миокарда у пациентов данной когорты.

Статистически значимые изменения параметров толщины стенок ЛЖ были выявлены в основной подгруппе пациентов с сахарным диабетом, где было получено уменьшение ТЗСЛЖ в диастолу, уменьшение КДР, КСР и соответствующих им объемов. В основной подгруппе пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом имелась тенденция к уменьшению данных показателей. В контрольных подгруппах обеих групп имелась идентичная тенденция к росту преимущественно ТЗСЛЖ и в меньшей степени — прочих показателей. Оценка показателей ремоделирования миокарда ЛЖ показала однозначный результат. В контрольных подгруппах обеих групп было выявлено статистически значимое увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ, сопровождавшееся статистически значимым ростом числа пациентов с ремоделированием миокарда по концентрическому типу за счет снижения распространенности нормальной геометрии миокарда. В основной подгруппе пациентов с сахарным диабетом было получено статистически значимое уменьшение ММЛЖ и ИММЛЖ, при этом статистически значимого изменения числа пациентов с той или иной формой ремоделирования миокарда выявлено не было. Не было выявлено достоверного влияния альфа-липоевой кислоты на концентрическую и эксцентрическую форму ГЛЖ. Влияние альфа-липоевой кислоты на сходные группы пациентов по эхокардиографическим параметрам не изучалось. Однако за последние 3 года имеется ряд исследований, проведенных на лабораторных животных, согласующихся с полученными нами данными. Так, в исследовании Z. Yang и соавт. получены данные, подтверждающие уменьшение размеров инфаркта миокарда на фоне применения тиоктовой кислоты (размер инфаркта $60 \pm 2\%$ в контрольной группе и $42 \pm 3\%$ в основной группе), уменьшение гипертрофических последствий (отношение массы ЛЖ к массе тела $0,361 \pm 0,008\%$ в контрольной группе vs $0,325 \pm 0,001\%$ в основной группе). Также в данном исследовании отмечено снижение фракции выброса в контрольной группе (с $56 \pm 5\%$ до $24 \pm 4\%$) на фоне отсутствия изменений в основной группе [9]. В другом исследовании, проведенном С. Рор и соавт., отмечаются значительное увеличение ТЗСЛЖ в диастолу, увеличение КДО и КСО в контрольной группе, в то время как у лабораторных животных, получающих тиоктовую кислоту, масса миокарда была значительно меньше, отсутствовало увеличение ИММЛЖ и ОТСЛЖ, что показало эффективность альфа-липоевой кислоты в предотвращении концентрического ремоделирования миокарда [8]. Протективный эффект тиоктовой кислоты объясняется, с одной стороны, модификацией рисков, независимо являющихся факторами, способствующими увеличению тяжести миокардиального повреждения, такими как ИМТ, показатели липидного спектра, уровень глюкозы крови. С другой стороны, это непосредственное воздействие на миокард, заключающееся в уменьшении очага некроза, уменьшении апоптоза и митохондриальной аутофагии, снижении количества циркулирующих провоспалительных факторов ИЛ-6, ФНО- α , накоплении нейтрофилов. Тиоктовая кислота активирует фосфорилирование Akt и ядерную транслокацию.

Таким образом необходимо дальнейшее изучение влияния тиоктовой кислоты на предотвращение гипертрофических изменений и ремоделирования миокарда у данных когорт пациентов с использованием большей выборки, с применением различных дозировок и последующим межгрупповым сравнением. Также видится необходимым изучение влияния тиоктовой кислоты на пациентов с инфарктом миокарда и нарушенной толерантностью к глюкозе либо нарушением гликемии натощак. Полученные результаты и данные из литературных источников также позволяют предположить возможность применения тиоктовой кислоты у пациентов с инфарктом миокарда и без нарушений углеводного обмена.

Дизайн исследования не предполагал использования плацебо-контроля, что могло привести к искажению результатов исследования в сторону основной группы вследствие психологических факторов. Также неравномерное исключение пациентов из исследования вследствие пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, совпавшей с временем проведения исследования, могло исказить полученные данные в ту или иную сторону. Однако влияние данного фактора представляется малозначимым вследствие сопоставимости числа исключенных пациентов из представленных групп. Также возможным источником искажения данных являлась мультицентровость исследования, однако ведение пациентов осуществлялось по единому протоколу, а контроль осуществлялся одним и тем же исследователем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение тиоктовой кислоты на 3-й день после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q у пациентов с диабетом 2 типа либо впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией в дозировке 600 мг/сут перорально позволяет предотвратить гипертрофическое ремоделирование миокарда, а также способствует сохранению фракции выброса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнялось в рамках научно-исследовательской работы на соискание степени кандидата медицинских наук. Исследование выполнялось при частичном лекарственном, лабораторном и инструментальном обеспечении ГБУЗ ККБ№ 2 МЗ КК, а также ККБСМП.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Яновский К.Г. — создание концепции исследования, получение, интерпретация результатов, написание статьи; Иванова Л.А. — создание концепции, дизайна исследования, анализ данных, внесение финальных правок с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2020. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: Results from the global burden of disease study. *Cureus*. 2020;13(4):208-219. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
3. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-114. doi: https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17
4. Mousavi SM, Shab-Bidar S, Kord-Varkaneh H, et al. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition*. 2019;59(3):121-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.004>
5. Zhao L, Hu FX. α-Lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3715-3719.
6. Gorąca A, Huk-Kolega H, Piechota A, et al. Lipoic acid — biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Reports*. 2011;63(4):849-858. doi: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70600-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70600-4)
7. Ebada MA, Fayed N, Fayed L, et al. Efficacy of alpha-lipoic acid in the management of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Pharm Res*. 2019;18(4):2144-2156. doi: <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100842>
8. Pop C, Ștefan MG, Muntean DM, et al. Protective effects of a discontinuous treatment with alpha-lipoic acid in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction, in rats. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(11):1073. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9111073>
9. Yang Z, Tian Y, Berr SS, French BA. Therapeutic efficacy of alpha-lipoic acid against acute myocardial infarction and chronic left ventricular remodeling in mice. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020(4):1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/6759808>
10. Wang X, Yu Y, Ji L, et al. Alpha-lipoic acid protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via multiple target effects. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(11):2750-2757. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.07.065>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Яновский Константин Геннадьевич**, аспирант [**Konstantin G. Yanovsky**, MD, post-graduate student]; адрес: Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. ¼, к. 10, кв. 23 [address: ¼ c.10 Krasnykh Partizan str., sq. 23, 350012, Krasnodar, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2355-4407>; Researcher ID: ABF-8914-2021; eLibrary SPIN: 8869-9760; e-mail: yanovsky.endokrd@yandex.ru

Иванова Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Ludmila A. Ivanova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5302-3802>; Researcher ID: D-3729-2014; eLibrary SPIN: 4443-6325; e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Яновский К.Г., Иванова Л.А. Влияние тиоктовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом или впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией, перенесших передне-перегородочный инфаркт миокарда с зубцом Q, на предотвращение гипертрофии и структурного ремоделирования миокарда // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 115-123. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12821>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yanovsky KG, Ivanova LA. Influence of thioctic acid in patients with diabetes mellitus or newly diagnosed diabetes mellitus in combination with diabetic polyneuropathy after anterior septal Q wave myocardial infarction on the prevention of hypertrophy and structural myocardial remodeling. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):115-123. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12821>