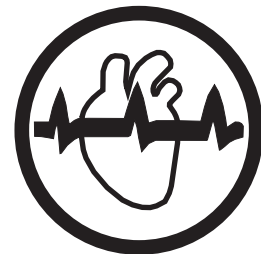


Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
і зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar, «Наукова періодика України» та РІНЦ
Національна академія медичних наук України • Асоціація кардіологів України

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Ukrainian Journal of Cardiology



4/2017

ISSN 1608-635X

Науково-практичний журнал
Видається із січня 1994 року

Засновник:
ДУ «Національний науковий центр
"Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска" НАМН України»

Головний редактор: В. О. Шумаков (Київ)
Заступник головного редактора: Л. Г. Воронков (Київ)
Відповідальний секретар: О. Й. Жарінов (Київ)

Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ), В. В. Братусь (Київ), І. М. Ємець (Київ), В. М. Коваленко (Київ),
В. М. Корнацький (Київ), В. В. Лазоришинець (Київ), М. І. Лутай (Київ), О. І. Мітченко (Київ),
О. Г. Несукай (Київ), В. З. Нетяженко (Київ), О. М. Пархоменко (Київ), Є. П. Свіщенко (Київ),
О. С. Сичов (Київ), Ю. М. Сіренко (Київ), І. П. Смирнова (Київ), Ю. М. Соколов (Київ),
Т. В. Талаєва (Київ), Б. М. Тодуров (Київ), М. К. Фуркало (Київ), В. Й. Целуйко (Харків)

Редакційна рада:

О. Я. Бабак (Харків), І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ), В. А. Візир (Запоріжжя),
В. І. Волков (Харків), Т. І. Гавриленко (Київ), О. С. Гавриш (Київ), В. К. Гринь (Донецьк),
І. Гусак (Морістаун, Нью-Джерсі), М. М. Долженко (Київ), Є. Ф. Заремба (Львів),
Д. Д. Зербіно (Львів), Ю. А. Іванів (Львів), О. А. Коваль (Дніпро), О. В. Коркушко (Київ),
О. Лаучавічус (Вільнюс), В. Г. Лизогуб (Київ), Р. Г. Оганов (Москва), М. І. Попович (Кишинів),
М. В. Рішко (Ужгород), Н. М. Середюк (Івано-Франківськ), В. К. Серкова (Вінниця),
В. К. Ташук (Чернівці), М. Тендера (Катовіце), А. В. Токар (Київ), С. В. Федьків (Київ),
В. Г. Чумбурідзе (Тбілісі), М. І. Швед (Тернопіль), М. І. Яблучанський (Харків)

Редакція журналу

ДУ «Національний науковий центр "Інститут
кардіології ім. М.Д. Стражеска" НАМН України»
вул. Народного Ополчення, 5
м. Київ, Україна, 03680 МСП

Відповідальний секретар:
О. Й. Жарінов (тел. +38 (044) 291-61-30)

Випусковий редактор:
І. М. Чубко (iryana.chubko@gmail.com)

www.ukrcardio.org

Видавець

ТОВ «Четверта хвиля»
просп. В. Лобановського, 119, оф. 213
03039, м. Київ
Тел.: (44) 221-13-82
Факс: (44) 501-68-24
E-mail: 4w@4w.com.ua
www.4w.com.ua

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження / Original articles

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Лікування артеріальної гіпертензії фіксованою комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, блокатора кальцієвих каналів і тiazидоподібного діуретика. Результати українського багатоцентрового дослідження ТРІУМФ-2

М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко від імені учасників дослідження ТРІУМФ-2

Мета – вивчити профіль пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АГ), які одночасно приймають два або три антигіпертензивні засоби, та оцінити результати досягнення контролю артеріального тиску (АТ) в цій популяції після корекції терапії. У багатоцентровому відкритому обсерваційному дослідженні ТРІУМФ-2 (період проведення – з 1.11.2016 р. до 2.04.2017 р.) взяли участь 3556 пацієнтів з АГ, яким протягом у середньому 2,4 року призначали 2–3 антигіпертензивних препарати без достатнього ефекту. Подальше лікування учасників дослідження передбачало призначення фіксованої комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, дигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів і діуретика і лікарський нагляд протягом 3 міс. Препаратом вибору для 3555 пацієнтів стала оригінальна потрійна комбінація периндоприлу аргініну, індапаміду та амлодипіну («Трипліксам», Servier, Франція). Застосування цього препарату протягом 3 міс супроводжувалося зниженням офісного АТ до цільових рівнів (< 140/90 мм рт. ст.) у 79 % пацієнтів. Максимальну динаміку значень АТ спостерігали протягом першого тижня після початку терапії: середні зміни показників від початкового рівня становили для систолічного АТ 30 мм рт. ст. ($P < 0,001$), а для діастолічного – 13 мм рт. ст. ($P < 0,001$). Цей факт вказує на швидку й ефективну дію зазначеного препарату. До закінчення спостереження середні значення АТ у досліджуваній популяції становили 129/78 мм рт. ст. У пацієнтів, які отримали і повернули щоденник контролю АТ, прихильність до лікування була статистично значуще вищою і становила 97,67 % порівняно з показниками (75,83 %) тих учасників, які щоденники не вели. Прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну характеризувався не тільки зручністю прийому, а й доброю переносністю. Призначення цього препарату протягом 7 діб пацієнтам з вихідним середнім АТ 173/100 мм рт. ст. дозволило досягти ефективного контролю АТ на рівні цільових значень у 28 %, через 2 тиж – у 41 % через 2–3 міс – у 71–79 % з них, незалежно від попередньої терапії і початкового ступеня підвищення АТ. Регулярний лікарський контроль, антигіпертензивна ефективність, зручність прийому (одна таблетка замість трьох) і добра переносність оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну, ймовірно, були визначальними чинниками щодо істотного поліпшення прихильності до лікування в більшості (75 %) учасників ТРІУМФ-2. Заповнення пацієнтами щоденників контролю АТ сприяло підвищенню прихильності до лікування та зниженню АТ.

16 Treatment of arterial hypertension with a fixed combination of ACE inhibitor, calcium channel blocker and thiazide-type diuretic. The results of the Ukrainian multicenter study TRIUMF-2

M.I. Lutai, A.F. Lysenko on behalf of the TRIUMF-2 multicenter study group

Регрес ураження органів-мішеней на тлі терапії фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності ішемічної хвороби серця

Г.Д. Радченко, Л.О. Муштенко, Ю.М. Сіренко

Мета – оцінити чинники, які асоціюються із регресом ураження органів-мішеней на тлі терапії фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну, в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) залежно від наявності ішемічної хвороби серця (ІХС) на підставі аналізу результатів дослідження EPNES. У дослідження EPNES залучили 60 осіб віком понад 30 років, хворих на АГ: перша група – 30 пацієнтів без ІХС, друга – 30 пацієнтів, які мали ІХС. Строк спостереження – 12 міс. Усім пацієнтам у день рандомізації призначали фіксовану комбінацію (ФК) периндоприлу/амлодипіну у початковій дозі 5/5 мг один раз на добу. За необхідності дози компонентів ФК збільшували поступово кожні 2 тижні до 10/10 мг. Лікування на основі ФК периндоприлу та амлодипіну в групах пацієнтів приводило до статистично значущого поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій аорти та діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії ЛШ та розміру лівого передсердя (ЛП). У хворих на АГ спостерігали різний ступінь змін показників ураження органів-мішеней залежно від наявності ІХС. У пацієнтів з ІХС порівняно з хворими без ІХС були статистично значуще більшими ступінь зниження швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу – ШППХе ($(4,4 \pm 0,5)$ м/с проти $(2,5 \pm 0,2)$ м/с) та відношення E/E' ($54,1$ проти $23,2$ %), ступінь збільшення відношення E/A ($64,4$ проти $39,8$ %). Максимальна товщина комплексу інтима – медія статистично значуще зменшилася лише в пацієнтів з ІХС. Зменшення ступеня гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ, ураження нирок та жорсткості артерій було пов'язано, перш за все, із позитивним впливом ФК на рівень аортального систолічного артеріального тиску (САТ). Цей вплив був однаковим у хворих на АГ з ІХС та без ІХС. Зниження добового САТ незалежно від зниження центрального САТ асоціювалося зі зменшенням рівня альбумінурії та індексу маси міокарда ЛШ. У пацієнтів без ІХС зниження добового САТ додатково мало незалежне значення для зменшення діастолічної дисфункції та розміру ЛП, зниження добового діастолічного АТ – для зменшення відношення E/E'. У пацієнтів з ІХС більш старший вік

32 Regression of the target organ damage under fixed dose combination perindopril/amlodipin in hypertensive patients with and without ischemic heart disease

G.D. Radchenko, L.O. Mushtenko, Yu.M. Sirenko

асоціювався з меншою динамікою ШППХе, зниження офісного САТ – зі збільшенням відношення Е/А, наявність цукрового діабету – з меншим впливом лікування на альбумінурію. Зменшення швидкості ШППХе асоціюється, незалежно від зниження рівня АТ та наявності ІХС, зі зменшенням ШППХ в артеріях м'язового типу, альбумінурії та відношення Е/Е'. Також незалежно від зменшення рівня АТ та наявності ІХС зменшення індексу маси міокарда ЛШ асоціюється з поліпшенням діастолічної функції ЛШ (збільшення Е/А та зменшення Е/Е'), зменшенням розміру ЛП та рівня альбумінурії.

Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією

І.О. Живилю, Ю.М. Сіренко

47 Structural and functional status of the systemic circulation arteries in patients with pulmonary arterial hypertension

I.O. Zhyvylo, Yu.M. Sirenko

Мета – вивчити пружно-еластичні властивості судин великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ). Обстежено 111 хворих: у 30 з них діагностовано ідіопатичну ЛАГ (ІЛАГ) (1-ша група), у 30 хворих – ЛАГ, асоційовану з природженими вадами серця (ПВС) (2-га група), у 26 хворих – гіпертонічну хворобу (ГХ) (3-тя група), та 25 здорових осіб контрольної групи (4-та група). Вимірювали швидкість поширення пульсової хвилі артеріями м'язового (ШППХм) та еластичного (ШППХе) типів, серцево-гомолковий судинний індекс (CAVI). ШППХе була на 26 % вищою у хворих на ГХ, ніж у хворих з ІЛАГ, та на 44 % вищою, ніж у хворих з ЛАГ, асоційованою з ПВС. CAVI справа у пацієнтів з ІЛАГ був на рівні показників пацієнтів з ГХ ($7,03 \pm 0,20$ проти $7,19 \pm 0,14$, $P > 0,2$) та на 16 % вищим, ніж у контрольній групі. CAVI зліва у пацієнтів з ІЛАГ був на рівні показників пацієнтів з ГХ ($7,22 \pm 0,20$ проти $7,20 \pm 0,20$, $P > 0,2$) та на 17 % вищим, ніж у контрольній групі. У пацієнтів зі зниженими (дистанція у тесті з шестихвилинною ходьбою < 330 м) порівняно з хворими зі збереженими (дистанція > 330 м) функціональними можливостями показники жорсткості артерій були статистично значуще вищими: CAVI справа – $7,73 \pm 0,14$ проти $6,78 \pm 0,20$ ($P < 0,005$); CAVI зліва – $8,04 \pm 0,19$ проти $6,92 \pm 0,18$ ($P < 0,0001$). Визначення CAVI, який не залежить від значень артеріального тиску, допомагає більш чітко виявити порушення еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з ІЛАГ. У хворих з ІЛАГ зі значним зниженням функціональних можливостей спостерігали більш виражені порушення пружно-еластичних властивостей артерій порівняно з хворими зі збереженими функціональними можливостями.

Статеві та вікові відмінності взаємозв'язку між показниками діастолічної функції лівого шлуночка та центральної гемодинаміки і судинної жорсткості у хворих з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією

К.М. Амосова, Н.В. Шишкіна, О.І. Рокита, І.Ю. Кацитадзе, Ю.В. Руденко, К.П. Лазарева, З.В. Лисак

52 Gender and age differences in the relationship between left ventricular diastolic function and central hemodynamics and vascular stiffness in patients with uncontrolled uncomplicated arterial hypertension

K.M. Amosova, N.V. Shyshkina, O.I. Rokyta, I.Yu. Katsitadze, Yu.V. Rudenko, K.P. Lazareva, Z.V. Lysak

Мета – визначити взаємозв'язок між показниками діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) за даними доплерехокардіографії та центральної гемодинаміки і судинної жорсткості за даними апplanationної тонометрії у хворих з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією (АГ) залежно від віку та статі. У дослідження залучили 142 пацієнтів віком 35–75 років (у середньому $57,3 \pm 14,1$ року) з неконтрольованою неускладненою есенціальною АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня, котрі раніше не лікувалися, з артеріальним тиском (АТ) $\geq 160/100$ мм рт. ст. або $\geq 140/90$ мм рт. ст. на тлі антигіпертензивної терапії. Окрім загальноклінічного обстеження, хворим виконували вимірювання брахіального АТ, апplanationїну тонометрію, добове моніторування АТ (ДМАТ), доплерехокардіографію. Пацієнтів розподілили на групи залежно від статі та віку: чоловіків і жінок ≤ 60 років та > 60 років: 36 (25,4 %), 26 (18,2 %), 36 (25,4 %), 44 (31 %) осіб відповідно. Хворі усіх груп були зіставні за величиною центрального і брахіального систолічного АТ (САТ) та АТ в усі періоди доби за даними ДМАТ (усі $P > 0,05$). У молодших жінок порівняно з чоловіками тієї ж вікової групи ампліфікація пульсового АТ (ПАТ) і різниця брахіального та центрального САТ і ПАТ були меншими (усі $P < 0,05$). При цьому індекс аугментації (Alx), Alx_{75} , тиск аугментації (РА) в обох вікових групах були меншими в чоловіків порівняно з жінками ($P < 0,05$ для пацієнтів віком ≤ 60 років і $P < 0,01$ – віком > 60 років). У жінок похилого віку встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між величиною індексу об'єму лівого передсердя і величинами центрального і брахіального САТ, а також обернено пропорційний зв'язок середньої сили між швидкістю поширення пульсової хвилі (ШППХ) і e' . У чоловіків похилого віку виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між Е/А і величинами центрального САТ ($r=0,46$, $P=0,035$) і ПАТ ($r=0,61$, $P=0,004$), РА ($r=0,71$, $P=0,001$) і Alx ($r=0,6$, $P=0,004$) та між Е/е' і Alx ($r=0,41$, $P=0,011$), і РА ($r=0,43$, $P=0,007$), а також обернено пропорційний – між Е/А і PPA ($r=-0,58$, $P=0,006$) та між Е/е' і PPA ($r=-0,44$, $P=0,049$). У пацієнтів з неконтрольованою неускладненою АГ із зіставним рівнем АТ упродовж усієї доби за даними ДМАТ у жінок виявлено взаємозв'язок між показниками діастолічної функції ЛШ за даними доплерехокардіографії та ШППХ, а в чоловіків віком понад 60 років – між показниками діастолічної функції ЛШ за даними доплерехокардіографії та показниками відображення пульсової хвилі за даними апplanationїної тонометрії, що може бути свідченням відмінності механізмів порушення діастолічної функції ЛШ, а в подальшому – формування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду ЛШ у цих хворих залежно від статі та віку.

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Нефропротекторный эффект кверцетина у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST после перкутанных коронарных вмешательств: результаты анализа «случай – контроль»

А.В. Шумаков, А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, А.А. Сопко

63 Prevention of acute kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention by quercetine: «case-match-control» study

O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko, S.M. Kozhukhov, O.O. Sopko

Цель – с помощью ретроспективного анализа оценить влияние внутривенной формы кверцетина на показатели функции почек и частоту развития острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST, которым была проведена коронароангиография с введением рентгеноконтрастных агентов. Выполнен ретроспективный анализ в двух группах пациентов, автоматически отобранных из когорты 254 больных с острым инфарктом миокарда: 24 пациента в группе терапии кверцетином и 24 пациента в группе контроля (больные исследуемых групп были сходны по 7 клиническим признакам). Изучали динамику уровня креатинина в крови в 1-е и на 3-и–5-е сутки заболевания, а также показатели клинического течения острого периода инфаркта миокарда. Прирост уровня креатинина плазмы крови отмечен в 37,5 % случаев в группе лечения кверцетином и в 56,5 % случаев в группе контроля (при средних значениях прироста (16,8±2,7) и (32,3±6,0) % соответственно, P<0,05). Развитие острого повреждения почек (повышение уровня креатинина ≥ 44 мкмоль/л или ≥ 25 % от исходного) отмечено у 4,2 % больных группы лечения кверцетином и у 33,3 % больных группы контроля (P<0,05). При этом кумулятивное количество негеморрагических осложнений острого инфаркта миокарда в течение 2–10 суток составляло 11 из 24 в группе лечения кверцетином и 20 из 24 в группе контроля (P<0,01). Применение внутривенной формы кверцетина в острый период инфаркта миокарда ассоциировано с меньшей частотой развития острого повреждения почек и с более благоприятным клиническим течением заболевания.

Відновлення толерантності до фізичного навантаження в умовах сучасного надання медичної допомоги пацієнтам, які перенесли гострий коронарний синдром

І.Е. Малиновська, В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко, Ю.М. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобиляк, Н.О. Холодй, С.Г. Герасимчук, Д.С. Єфіменко, О.С. Кривчун

71 Recovery of the exercise tolerance in patients after acute coronary syndrome under contemporary medical care

I.E. Malynovska, V.O. Shumakov, N.M. Tereshchenko, Yu.M. Sokolov, M.Yu. Sokolov, V.Yu. Kobyliak, N.O. Kholodii, S.G. Herasymchuk, D.S. Iefimenko, O.S. Krivchun

Мета – дослідити відновлення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) при проведенні фізичних тренувань (ФТ) на велоергометрі в пацієнтів у найближчі 6 міс після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) при застосуванні ургентних перкутаних коронарних втручань у перші години розвитку гострого коронарного синдрому зі стійкою елевациєю сегмента ST. У дослідження залучено 76 пацієнтів (чоловіки віком (52,2±1,2) року) через 1–1,5 міс після розвитку гострого ІМ. Усім пацієнтам призначено стандартне медикаментозне лікування і дозована ходьба. Залежно від обсягу реабілітаційних заходів хворі були розподілені на дві групи: 1-шу групу (n=41) становили пацієнти, програма кардіореабілітації яких, крім фізичного навантаження у вигляді дистанційної ходьби та комплексів лікувальної фізкультури з методистом, передбачала ФТ на велоергометрі (30 занять); 2-гу групу (n=35) становили пацієнти, в яких фізична реабілітація була обмежена лише дистанційною ходьбою та комплексами лікувальної фізкультури відповідно до терміну ІМ. Проведено додатковий субаналіз у підгрупах залежно від термінів відкриття інфарктзалежної вінцевої артерії (до 2 год, в період 2–6 год і через більш ніж 6 год після початку захворювання) і обсягу реваскуляризації (повна/неповна). Повторні обстеження проведені до початку ФТ, через 15 і 30 занять і через 6 міс після ІМ. Встановлено, що в підгрупах з ранньою реваскуляризацією (до 2 год) уже при 1-му обстеженні пацієнти досягають високої порогової потужності ((87,5±3,2) Вт у 1-й групі і (91,7±3,2) Вт у 2-й групі). Вже через 15 ФТ спостерігається значний приріст в 1-й групі до (116,7±3,6) Вт (P<0,01), у 2-й групі – до (100,0±0,0) Вт (через 2,5 міс), з подальшим збільшенням ТФН в 1-й групі (до (130,0±3,6) Вт; P<0,01). При пізній реваскуляризації (після 6 год) рівень порогової потужності збільшується в ці терміни в 1-й групі з (88,5±4,6) до (113,5±4,6) Вт (P<0,05), у 2 й групі – з (81,3±4,5) до (85,4±3,7) Вт з подальшою динамікою через 6 міс до відповідно (128,8±3,6) Вт (P<0,01) і (90,0±6,7) Вт. При спостереженні протягом 6 міс встановлено високу ефективність ФТ (30 занять) на велоергометрі в індивідуально підбраному режимі у пацієнтів у ранній післягоспітальний період після ІМ. За відсутності ФТ добре відновлення ТФН відзначено тільки при ранній реваскуляризації (до 2 год). Подальших досліджень потребує пояснення однаково високої ефективності ФТ у пацієнтів з повною і неповною реваскуляризацією.

Серцева недостатність / Heart failure

Порівняльна оцінка ефективності «нітратцентричної» та «діуретикоцентричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок

К.М. Амосова, І.І. Горда, А.Б. Безродний, Г.В. Мостбауер, Ю.В. Руденко, А.В. Саблін, Н.В. Мельниченко, Ю.О. Сиченко, І.В. Прудкий, К.І. Черняєва, О.В. Василенко, І.С. Ковальова, О.В. Ходаківська, П.О. Лазарєв, Н.О. Кононенко

78 Comparative evaluation of the influence of nitrate-central and diuretic-central treatment strategies for acute decompensated heart failure in patients with chronic kidney disease

K.M. Amosova, I.I. Gorda, A.B. Bezrodnyi, G.V. Mostbauer, Yu.V. Rudenko, A.V. Sablin, N.V. Melnychenko, Yu.O. Sychenko, I.V. Prudkiy, K.I. Chernyaeva, O.V. Vasylenko, I.S. Kovalyova, O.V. Khodakivska, P.O. Lazarev, N.O. Kononenko

Мета – порівняти ефективність впливу на функцію нирок та усунення венозного застою двох різних стратегій лікування у так званих «вологих і теплих» хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю (ГДСН) та хронічною хворобою нирок. У проспективне дослідження залучено 141 хворого з ГДСН віком 38–85 років (середній вік (66,4±2,2) року), які були послідовно госпіталізовані в кардіологічні відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2012–2014 рр. Серед усіх хворих хронічну хворобу нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/(хв · 1,73 м²)) при госпіталізації відзначено у 95 (67,3 %) хворих, зокрема в групі «діуретикоцентричної» стратегії (група ДЦ) – у 57 осіб та «нітратцентричної» стратегії (група НЦ) – у 38 осіб. Їх дані аналізували в представлений роботі. При госпіталізації хворі обох груп були зіставні за середнім рівнем NT-proBNP у сироватці крові, який статистично значуще знизився в обох групах на третю добу лікування (P<0,05). У групі НЦ, порівняно з ДЦ це зниження було статистично значуще більшим, як на третю добу, так і в день виписування (P<0,05). ШКФ була статистично значуще вищою вже на третю добу лікування у групі НЦ ((35,7±2,8) проти (30,4±2,7) мл/хв, P<0,05) та зберігалася вищою на час виписування ((63,2±3,7) проти (48,1±3,8) мл/хв, P<0,01). У хворих з ГДСН та хронічною хворобою нирок «нітратцентрична» стратегія порівняно з «діуретикоцентричною» асоціюється з більш вираженим результатом щодо усунення венозного застою і з менш вираженим впливом на функцію нирок, що виявилось підвищенням ШКФ та зниженням рівня NGAL (ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів) у сироватці крові в групі застосування «нітратцентричної» стратегії.

Вживання упродовж 12 місяців та його предиктори в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі

Л.Г. Воронков, О.Л. Філатова, А.В. Ляшенко, Л.П. Паращенко, Н.А. Ткач

86 Twelve-months survival and its predictors in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction in relation to gender

L.G. Voronkov, O.L. Filatova, A.V. Lyashenko, L.P. Parashchenyuk, N.A. Tkach

Мета – порівняти показники виживаності протягом 12 міс та їх клінічні предиктори в чоловіків та жінок із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). У дослідженні взяли участь 356 пацієнтів з ХСН та ФВ ЛШ < 40 %. Дослідження терміну виживання виконували за методом Каплана – Мейєра. Вживання в групах порівнювали за F-критерієм Кокса. В подальшому, за допомогою множинної логістичної регресії, визначали незалежні чинники, які впливають на час виживання у чоловіків та жінок. Аналіз виживання чоловіків та жінок з ХСН і зниженою ФВ ЛШ показав, що кумулятивне виживання через 12 міс у них статистично значуще не розрізнялося та становило 91 і 92 % відповідно. При аналізі чинників, пов'язаних із несприятливим прогнозом, виявлено істотні відмінності між чоловіками та жінками. Так, для чоловіків предикторами виживання протягом 12 місяців були: наявність у діагнозі стенокардії напруження, товщина стінки правого шлуночка, ФВ ЛШ, кінцеводіастолічний (КДО) та кінцево-сistolічний (КСО) об'єм ЛШ, індекси КСО та КДО ЛШ, ударний об'єм ЛШ, середній артеріальний тиск у легеневій артерії, рівень креатиніну крові, рівень загального холестерину крові та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. У жінок такими виявилися ФВ ЛШ, КДО та КСО, рівень білірубину крові. Вживання чоловіків і жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ упродовж 12 міс було високим (91 та 92 % відповідно) і статистично значуще не розрізнялося. Предиктори летального кінця впродовж 12 міс спостереження у чоловіків та жінок значною мірою відрізняються, причому їх кількість значно вища в чоловіків.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Клінічна ефективність та безпечність етацизину в пацієнтів із симптомною шлуночковою екстрасистолею без тяжких структурних уражень міокарда

В.П. Іванов

90 Clinical efficiency and safety of ethacizine in patients with symptomatic ventricular extrasystoles without severe structural damage of the myocardium

V.P. Ivanov

Мета – оцінити клінічну ефективність і безпечність антиаритмічного препарату 1С класу етацизину в пацієнтів із шлуночковою екстрасистолею (ШЕ) без тяжких структурних уражень міокарда впродовж 3 і 6 місяців лікування. Обстежено 56 пацієнтів віком 34–62 роки без тяжких структурних уражень міокарда з частою симптомною ШЕ, яка потребувала призначення антиаритмічної терапії. Анамнез

ШЕ становив 3–14 років, у середньому ($6,2 \pm 1,5$) року. Усім пацієнтам як антиаритмічний засіб було призначено етацизин у фіксованій дозі 150 мг/добу (дозу розподіляли на три прийоми). Ефективність та безпечність оцінювали за суб'єктивними даними та даними ЕКГ. При застосуванні етацизину впродовж 3 міс антиаритмічний ефект відзначено у 92,9 % пацієнтів: у 57,2 % він був розцінений як повний (повне або практично повне зникнення перебоїв у роботі серця) і у 35,7 % – як частковий (зменшення симптомів аритмії на 75–50 %). Через 6 міс лікування антиаритмічний ефект етацизину зберігався у 84 % пацієнтів: повний антиаритмічний ефект – у 53,6 % і частковий – у 30,4 % пацієнтів. У більшості хворих антиаритмічний ефект досягається при застосуванні етацизину в дозі 100–150 мг/добу. Лікування етацизином у 5,4 % хворих супроводжується минуцими екстракардіальними реакціями (головокружіння і порушення акомодатції). Кардіальні реакції у вигляді збільшення тривалості інтервалів PQ і QRS в жодному випадку не досягли рівня атріовентрикулярних блокад і блокад ніжок пучка Гіса. Лікування етацизином упродовж 6 міс у хворих із ШЕ без тяжких структурних уражень міокарда супроводжується поліпшенням скоротливої функції міокарда і його релаксаційних можливостей, а також підвищенням фізичного і психічного компонентів якості життя за анкетною MOS SF-36.

Функціональна діагностика / Functional diagnosis

Предиктори погіршення систолічної функції лівого шлуночка після хірургічного втручання з приводу тяжкої первинної мітральної недостатності: одно-центрове проспективне дослідження **100** Predictors of the deterioration of left ventricular systolic function after surgical intervention in severe primary mitral insufficiency: one-center prospective study

О.А. Мишаківський

O.A. Myshakivskyi

Мета – дослідити можливість застосування нового ехокардіографічного маркера – ефективною фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) – як предиктора виникнення дисфункції ЛШ після оперативного втручання на мітральному клапані. У проспективному одно-центровому дослідженні проаналізовано результати лікування 72 хворих із первинною мітральною недостатністю, яким виконали протезування або пластичну корекцію мітрального клапана у кардіохірургічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні в період із жовтня 2013 р. до лютого 2016 р. Реєстрацію всіх параметрів здійснювали тричі – до операції, протягом 1-го тижня після операції та на 3-й місяць після операції. За допомогою ехокардіографії оцінювали різноманітні параметри систолічної функції ЛШ, у тому числі новий параметр – ефективну ФВ ЛШ. Після операції померли троє пацієнтів. З допомогою вирахування діагностичних коефіцієнтів за методом Вальда – Гублера – Генкіна для ефективною ФВ ЛШ було визначено порогову точку, нижче від якої значення ФВ найточніше асоціюється з несприятливим прогнозом щодо скоротливої функції серця у віддалений період. Доведено, що оптимальним є встановлення порогового значення 30 %: при нижчому значенні ФВ ЛШ чутливість щодо прогнозу для цього показника у віддалений період після операції становить 80 %, специфічність – 94,4 %, відношення шансів – 68,0 (95 % довірчий інтервал – 10,6–261,7). Таким чином, визначення ефективною ФВ ЛШ можна застосовувати в пацієнтів з тяжкою первинною мітральною недостатністю для прогнозування ризику погіршення систолічної функції ЛШ після хірургічної корекції мітрального клапана. Показник ефективною ФВ ЛШ може також бути корисним для динамічного нагляду за цими пацієнтами і визначення термінів проведення хірургічної корекції до виникнення незворотної дисфункції ЛШ.

Огляди / Reviews

Клінічне застосування статинів при виконанні аорто- коронарного шунтування **108** Clinical use of statins during coronary artery bypass grafting

О.Й. Жарінов, І.В. Шклянка, О.А. Єпанчінцева, Б.М. Тодуров

O.J. Zharinov, I.V. Shklyanka, O.A. Yepanchintseva, B.M. Todurov

В огляді узагальнено дані щодо застосування статинів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при виконанні аортокоронарного шунтування. Наведено інформацію про механізми дії статинів, принципи їх перед- і післяопераційного призначення, зокрема тривалість прийому та дозування. Сприятливий ефект статинів у профілактиці ускладнень пов'язують з їх неліпідними властивостями: пригніченням запалення в судинній стінці, поліпшенням функції ендотелію, зниженням агрегації тромбоцитів і проліферативної активності гладеньком'язових клітин. У багатьох клінічних дослідженнях застосування статинів зменшувало ризик виникнення післяопераційної фібриляції передсердь, інфаркту міокарда, інсульту і смерті, дозволяло зменшити тривалість перебування в реанімаційному відділенні та стаціонарного лікування. Водночас призначення високоінтенсивної терапії статинами асоціювалося зі збільшенням частоти виникнення ниркової недостатності. Відсутність достатньої доказової бази та невизначеність рекомендацій зумовлюють недостатнє використання цих препаратів у реальній клінічній практиці.

Стресові розлади як негативний чинник впливу на розвиток та перебіг серцево-судинної патології

В.М. Корнацький, А.М. Дорохіна

117 Stress disorders as negative factor of influence on development and course of cardiovascular pathology

V.M. Kornatsky, A.M. Dorokhina

В огляді наведено дані фундаментальних і клінічних досліджень, які свідчать про те, що посттравматичний стресовий розлад та розлади адаптації – це незалежні чинники ризику виникнення серцево-судинної патології. Куріння, гіподинамія, зловживання алкоголем, наркоманія, ожиріння на тлі поведінкових розладів харчування лише частково зумовлюють підвищення серцево-судинного ризику. Представлено основні механізми реалізації цієї асоціації. Доведено зв'язок між психічними розладами і хворобами системи кровообігу, зумовлений загальними генами-кандидатами. Ці чинники необхідно враховувати при оцінці персонального серцево-судинного й психічного ризиків, а також при розробці ефективних профілактичних і лікувальних заходів.

Ювілеї / Jubilees

Іван Миколайович Солоненко
(до 70-річчя від дня народження)

125 Ivan Mykolayovych Solonenko
(to 70 years anniversary)

Інформація / Information

XVIII Національний конгрес кардіологів України
20–22 вересня 2017 року, м. Київ

127 XVIII National Congress of Cardiology of Ukraine
September 20–22, 2017, Kyiv

УДК 616.12-008.331.1+615.22

Лікування артеріальної гіпертензії фіксованою комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, блокатора кальцієвих каналів і тіазидоподібного діуретика. Результати українського багаточентрового дослідження ТРІУМФ-2

М.І. Лутай, Г.Ф. Лисенко від імені учасників дослідження ТРІУМФ-2¹

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, контроль артеріального тиску, антигіпертензивні засоби, фіксована комбінація

У нещодавно завершеному багаточентровому, відкритому, обсерваційному дослідженні ТРІУМФ-2 (антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску у Фокусі) оцінювали контроль артеріального тиску (АТ) і прихильність до лікування амбулаторних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), котрі не досягли цільових рівнів АТ, незважаючи на попереднє призначення 2 або 3 антигіпертензивних засобів.

Особливу увагу приділяли питанню швидкості розвитку антигіпертензивного ефекту при лікуванні хворих потрійною фіксованою комбінацією з відомими препаратами тривалої дії. Цей часовий показник має принципове значення і для лікаря, і для пацієнта, що очікують на відносно швидкий і стійкий результат терапії – зниження АТ до цільових рівнів. Також аналізували додатковий вплив самоконтролю пацієнтами АТ (ведення щоденників) на прихильність до лікування і динаміку АТ.

Дослідження планували як продовження програми «ТРІУМФ», що розпочалася в Україні у 2015 р. з вивчення популяції амбулаторних хворих на АГ з недостатньою ефективністю лікування. У дослідженні ТРІУМФ-2 до програми долу-

чилися 198 кардіологів зі 129 лікувально-профілактичних закладів м. Києва та 16 обласних центрів України. Дослідження проводили за участю робочої групи з проблем атеросклерозу і хронічних форм ішемічної хвороби серця Української асоціації кардіологів та за підтримки фармацевтичної компанії Servier (Франція).

За даними офіційної статистики, в Україні – 12 млн хворих з діагнозом АГ [1]. Результати попереднього дослідження ТРІУМФ-1 свідчать, що у близько 70 % амбулаторних пацієнтів лікарі призначають 2–3 антигіпертензивних препарати, проте тільки 12 % з них досягають цільових значень АТ [2]. У ТРІУМФ-1 не вивчалися питання прихильності до лікування, тому ми не маємо впевненості, що всі хворі дійсно приймали рекомендовану терапію. Слід підкреслити, що в цьому дослідженні більшість пацієнтів з неконтрольованим АТ мали високий і дуже високий серцево-судинний ризик і часто супутні захворювання та перенесені кардіоваскулярні ускладнення, зокрема ішемічну хворобу серця, стенокардію (32 %), інфаркт міокарда (12,5 %), інсульт (8 %), серцеву недостатність (20 %), цукровий діабет (21,3 %), ураження периферичних артерій

¹ Список лікарів, які брали участь у дослідженні, наведено в додатку в кінці статті.

(8,4 %) та захворювання нирок (6,7 %), що вимагає особливо ретельного відбору препаратів для корекції АТ, як з огляду їх впливу на прогноз, так і щодо безпечності та зручності застосування.

Призначення комбінованої антигіпертензивної терапії розглядають як оптимальну сучасну стратегію в більшості пацієнтів з АГ [6, 10, 11, 15]. Чинні міжнародні та вітчизняні настанови [3–5, 12] у разі неефективності монотерапії не рекомендують збільшувати дози використовуваних препаратів до максимальних, оскільки це часто призводить до розвитку небажаних реакцій. Більш раціональним вважається застосування комбінації з двох, за необхідності – з трьох лікарських засобів. За даними метааналізу 42 клінічних досліджень D. Wald та співавторів [16], додатковий антигіпертензивний ефект двокомпонентної терапії з використанням препаратів різних фармакологічних класів у 5 разів перевищує дію подвоєної дози одного з них. Тобто, коректне поєднання лікарських засобів дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування за рахунок потенціювання і синергізму їх дії.

Підкреслимо, що ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії полягає в її здатності контролювати контррегуляторні механізми, що в частини хворих нівелюють дію монопрепаратів, які впливають тільки на окремі чинники, відповідальні за формування АГ (периферичний опір, ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), серцевий викид, об'єм крові, що циркулює, тощо).

Відомо, що приблизно 20 % хворих для адекватного контролю АТ потребують більше двох антигіпертензивних препаратів. У таких випадках, якщо є можливість, рекомендовано використовувати фіксовані комбінації ліків (у одній таблетці), що сприяє спрощенню режиму їх прийому і поліпшує прихильність до лікування. Так, за даними L. Xie та співавторів, використання потрійної комбінованої антигіпертензивної терапії у вигляді однієї пігулки сприяло підвищенню показників прихильності на 22,7 % порівняно з прийомом трьох окремих препаратів [17].

Поєднання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і дигідропіридино-вих блокаторів кальцієвих каналів (БКК), з огляду на доведену ефективність, безпечність та сприятливий вплив на прогноз, вважається одним з найоптимальніших варіантів антигіпертензивного лікування [11, 15]. У випадках, коли для корекції АТ призначають три лікарських засоби, най-

більш раціональною є комбінація, що поєднує блокатор РААС, БКК та діуретик [12].

Мета дослідження – вивчити профіль пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, які одночасно приймають два або три антигіпертензивні засоби, та оцінити результати досягнення контролю артеріального тиску в цій популяції після корекції терапії.

Матеріал і методи

Протокол дослідження ТРИУМФ-2

У дослідженні взяли участь 3556 пацієнтів з АГ – мешканців 17 великих міст та обласних центрів України.

Кінцеві точки дослідження:

1. Рівень АТ після прийому призначеної антигіпертензивної терапії через 1–2 тиж і 2–3 міс лікування.

2. Частка пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ після зазначених строків прийому призначеної антигіпертензивної терапії.

3. Показники прихильності до лікування і динаміка АТ при призначенні антигіпертензивної терапії у хворих, що здійснювали самоконтроль АТ (щоденники контролю АТ), і які не вели щоденники.

Протокол передбачав залучення від кожного лікаря-учасника 20 пацієнтів з АГ, які попередньо приймали не менше одного місяця 2 або 3 антигіпертензивні препарати, але не досягли цільових значень АТ (< 140/90 мм рт. ст.). Хворих із судинно-мозковими подіями в анамнезі (3 міс), інфарктом міокарда (6 міс), неконтрольованими порушеннями серцевого ритму, серцевою недостатністю II–IV функціонального класу за NYHA та іншими супутніми захворюваннями, які б могли впливати на результати, у дослідження не залучали. Для оцінки прихильності до лікування та на завершення дослідження використовували відповідні анкети (рис. 1). Для забезпечення самоконтролю АТ частина хворих отримала щоденники контролю АТ, у яких вони двічі на добу, вранці та ввечері, фіксували свій АТ, а також кожні 2 тиж записували назви і дози використовуваних препаратів.

Дослідження тривало з 1.11.2016 р. до 2.04.2017 р. Термін спостереження для кожного хворого – 3 місяці. Пацієнти відвідували лікарів через 2 тиж, 2 і 3 міс після початку дослідження і відповідної корекції терапії. Для хворих, які були залучені у ТРИУМФ-2 під час стаціонарного ліку-

ПІБ _____

**КАРТА ОЦІНКИ ПРИХИЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТА
ДО ЛІКУВАННЯ ЧЕРЕЗ 2 МІСЯЦІ ТЕРАПІЇ (№ 2)**

Дайте, будь ласка, відповідь на питання, поставивши галочку у відповідному квадратику:

	Так	Ні
1. Чи пропустили Ви прийом препаратів цього ранку?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів з часу останнього візиту до лікаря?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Чи приймали Ви протягом останніх двох місяців препарати дещо пізніше призначеного часу?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів протягом останніх двох місяців через те, що забували або внаслідок «зайнятості» протягом дня?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Чи вирішували Ви протягом останніх двох місяців не приймати препарати через їх побічні ефекти?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Чи вважаєте Ви, що кількість застосовуваних щодня препаратів занадто велика?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Прихильність до антигіпертензивної терапії визначається за допомогою спеціальної анкети на основі бальної системи. Пацієнт через 2 місяці лікування відповідає на 6 питань, які стосуються прийому препаратів. Якщо пацієнт відповідає позитивно на 3 і більше питань, то вважається, що прихильність до лікування такого хворого дуже низька (менше 50% призначених ліків приймається). Якщо він набирає 1-2 бали, то прихильність оцінюється як помірна (50-79% призначених препаратів приймається). І якщо пацієнт не набирає балів взагалі, то прихильність розцінюється як дуже висока (80% і більше препаратів приймається).

Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 74 S.
Girerd X., Radauceanu A., Achard J.M. et al. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists // Arch Mal Coeur Vaiss. – 2001. – Vol. 94 (8). – P. 839-42.

Рис. 1. Анкета для оцінки прихильності до лікування.

«КАРТА ПАЦІЄНТА»

П. І. Б. пацієнта: _____ Дата візиту: _____ 20__

Тел. пацієнта: _____ Стать: Ж Ч

Вік: _____ Вага _____ Зріст _____

САТ/ДАТ (мм. рт. ст.): _____ Тривалість артеріальної гіпертензії (АГ), роки: _____

Яку комбінацію антигіпертензивних препаратів приймає пацієнт?

Фіксована комбінація Міжнародна непатентована назва: _____
Торгова назва препарату: _____ Доза: _____

Вільна комбінація (напишіть назву) _____

	іАПФ*	БРА*	Дуретик	БКК*	Бета-блокатор
Назва					
Доза					

Протягом якого часу пацієнт приймає цю антигіпертензивну терапію _____

Визначте прихильність хворого до лікування АГ за допомогою анкети №1

Виданий «Щоденник контролю АТ»: Так Ні

ФАКТОРИ РИЗИКУ та СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ:

Куріння: Так Ні Якщо так, то як довго, роки: _____

СС-смертність у сімейному анамнезі (чоловіки до 55 років, жінки до 65 років): Так Ні

Вкажіть дані за останні 6 місяців (якщо є): Загальний холестерин: _____ ммоль/л

Глюкоза плазми натще: _____ ммоль/л Креатинін плазми: _____ мл/хв

Цукровий діабет Стенокардія Інфаркт міокарда в анамнезі

Ураження периферичних артерій Гіпертрофія лівого шлуночка Фібриляція передсердь

Серцева недостатність Інсульт чи транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі

Захворювання нирок Інші супутні захворювання: _____

Якщо пацієнт ще не приймає фіксовану потрійну комбінацію антигіпертензивних препаратів, чи розглядали Ви доцільність її призначення? Так Ні

З якою метою Ви призначили б фіксовану потрійну комбінацію антигіпертензивних препаратів?

Покращення прихильності Краще попередження СС-ризиків

Покращення контролю АТ Інше: _____

Вкажіть, яку комбіновану терапію Ви порекомендуєте:

Фіксована комбінація Міжнародна непатентована назва: _____
Торгова назва препарату: _____ Доза: _____

Рис. 2. Карта пацієнта – учасника дослідження ТРИУМФ-2.

Вільна комбінація Міжнародна непатентована назва препарату: _____
Торгова назва препарату: _____ Доза: _____

Повторний візит (через 7 ± 2 дні) тільки для пацієнтів стаціонару

1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?
 ТАК НІ Якщо ні, вкажіть причину _____

2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт.ст.

3. Чи змінюєте Ви АГ терапію чи дозування? ТАК НІ

Якщо так, вкажіть, яку терапію рекомендовано (назва, дозування) _____

Повторний візит (через 2 тижні)

1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?
 ТАК НІ Якщо ні, вкажіть причину _____

2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт. ст.

3. Чи змінюєте Ви АГ терапію або дозування? ТАК НІ

Якщо так, вкажіть, яку терапію рекомендовано (назва, дозування) _____

Повторний візит (через 2 місяці)

1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?
 ТАК НІ Якщо ні, вкажіть причину _____

2. Визначте прихильність хворого до лікування АГ за допомогою анкети №2

3. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт. ст.

4. Чи змінюєте Ви АГ терапію або дозування? ТАК НІ

Якщо так, вкажіть, яку терапію рекомендовано (назва, дозування) _____

4. Наскільки пацієнт задоволений лікуванням? (вкажіть рівень задоволеності пацієнта за шкалою від 1 до 10, де 1 - незадоволений, а 10 - дуже задоволений)

Телефоний дзвінок (через 3 місяці)

Дата _____ ПІБ людини, яка телефонувала _____

1. Чи продовжує пацієнт призначену під час останнього візиту антигіпертензивну терапію?
 ТАК НІ Якщо ні, вкажіть причину _____

2. Рівень САТ/ДАТ? _____ / _____ мм рт. ст.

Рис. 2. Продовження.

вання, перший візит до лікаря відбувався через 7 діб після виписування з лікарні (рис. 2).

Характеристика пацієнтів

Усі пацієнти (n=3556), відповідно до даних анамнезу, протягом, як мінімум, 1 місяця до залучення в дослідження ТРІУМФ-2 (у середньому 2,4 року) приймали 2 або 3 антигіпертензивні препарати. Серед учасників було 44,7 % чоловіків, 55,3 % – жінок. Середній вік – 61,3 року. Середня тривалість захворювання АГ – 11,2 року. Досліджувана популяція характеризувалася значною поширеністю чинників серцево-судинного ризику, зокрема пов'язаних зі способом життя. Так, кількість курців становила 21,8 %, пацієнтів з ожирінням (індекс маси тіла > 30 кг/м²) було близько 45 %. Близько третини хворих (26,7 %) мали сімейний анамнез серцево-судинної смерті. У більшості (67,8 %) учасників ТРІУМФ-2 рівень загального холестерину перевищував 5 ммоль/л.

Незважаючи на регулярний прийом ліків, середні значення АТ у досліджуваній популяції були значно підвищені та становили – 173,05/99,96 мм рт. ст. Причому майже кожен другий (48,1 %) з учасників дослідження мав систолічний (САТ) та/або діастолічний (ДАТ) АТ > 180/110 мм рт. ст. (табл. 1).

Крім того, в більшості (73,9 %) обстежених виявлено гіпертрофію лівого шлуночка, у 16 % – ознаки серцевої недостатності та у 6 % – фібриляцію передсердь. Із серцево-судинних ускладнень та супутніх захворювань у кожного третього пацієнта реєстрували стенокардію, кожен 9–10-й переніс інфаркт міокарда, а близько 8 % – інсульт. У 10 % пацієнтів діагностували ураження периферичних артерій, у 17 % – цукровий діабет, у 6 % – хронічне захворювання нирок (див. табл. 1).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета відповідних програм SPSS 13.0.

Результати та їх обговорення

На початку дослідження ТРІУМФ-2 підвищений АТ мали 3556 пацієнтів. Згідно з протоколом дослідження вибір лікарського засобу і його дозування нічим не регламентувалися і залежали від рішення лікаря.

3555 хворим лікарі рекомендували перехід на прийом оригінальної потрійної фіксованої

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів, залучених у дослідження ТРІУМФ-2 (n=3556)

Показник	Значення
Середній вік, роки	61,33±10,51
Тривалість АГ, роки	11,17±7,78
Тривалість прийому терапії АГ, роки	2,41±2,74
САТ, мм рт. ст.	173,05±16,92
ДАТ, мм рт. ст.	99,96±9,95
АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.	276 (7,76 %)
АТ 160–179/100–109 мм рт. ст.	1570 (44,15 %)
АТ ≥ 180/110 мм рт. ст.	1710 (48,09 %)
Кількість застосовуваних АГП	2,29±0,45
Кількість застосовуваних таблеток на добу	1,73±0,65
Два АГП на момент залучення	2541 (71,44 %)
Три АГП на момент залучення	1015 (28,56 %)
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²	1496 (44,99 %)
Куріння	774 (21,75 %)
Тривалість куріння, роки	21,77±10,37
Глюкоза крові, ммоль/л	5,30±1,73
Глюкоза крові ≥ 7,0 ммоль/л	335 (10,83 %)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,38±1,18
Загальний холестерин > 5 ммоль/л	1912 (67,78 %)
Креатинін, мкмоль/л	84,75±19,96
Стенокардія напруження	1024 (28,78 %)
Інфаркт міокарда	418 (11,75 %)
Цукровий діабет	614 (17,26 %)
СН (без клінічних ознак застійної СН)	568 (15,96 %)
Ураження периферичних артерій	364 (10,23 %)
Фібриляція передсердь	108 (8,90 %)
Інсульт	293 (8,23 %)
Захворювання нирок	207 (5,82 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. АГП – антигіпертензивний препарат; СН – серцева недостатність.

комбінації антигіпертензивних препаратів¹. За даними опитування кардіологів, метою призначення саме такого лікування, насамперед, була потреба поліпшити контроль АТ (у 96 % випадків), а також запобігання виникненню серцево-судинних ускладнень (93 %) і підвищення прихильності до терапії (79 %). Як потрійну фіксовану комбінацію лікарями було обрано препарат «Трипліксам» (Servier, Франція), що містить периндоприл аргінін, індапамід та амлодипін. 2989 (84 %) учасників ТРІУМФ-2 приймали тільки цей засіб, 566 (16 %) – «Трипліксам» разом з іншими антигіпертензивними препаратами, переважно з β-адреноблокаторами (15,1 %),

¹ Єдина оригінальна потрійна фіксована комбінація периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну, яка зареєстрована в Україні, має назву «Трипліксам».

серед них 372 (10,5 %) пацієнти продовжили прийом β -адреноблокаторів, які вони приймали до залучення в дослідження без зміни дозування. Одному пацієнту було рекомендовано прийом фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну.

Одностаійний вибір лікарями «Трипліксаму», незважаючи на передбачену протоколом можливість використання будь-яких комбінацій ліків, можна пояснити такими чинниками:

1) доведеною здатністю кожного з компонентів оригінальної потрійної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну контролювати АТ 24 години на добу;

2) доведеною здатністю оригінальної комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / БКК знижувати серцево-судинний ризик та загальну смертність (ADVANCE CCB);

3) широким діапазоном доз активних складових у обраному препараті.

Як відомо, певним недоліком комбінованих засобів є фіксовані дози діючих речовин, що не завжди відповідають індивідуальним потребам пацієнтів. Тому важливо, щоб фіксована комбінація препарату мала широкий спектр поєднання різних доз активних інгредієнтів. З цієї позиції «Трипліксам» (4 варіанти поєднання доз) має безперечну перевагу перед іншими зареєстрованими в Україні препаратами. Відповідно, він має такі дозування складових периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну: 5/1,25/5 мг; 5/1,25/10 мг; 10/2,5/5 мг та 10/2,5/10 мг. Це відкриває можливості оптимального вибору дозування зазначеної потрійної фіксованої комбінації в кожному клінічному випадку.

У дослідженні ТРИУМФ-2 середні дози активних інгредієнтів оригінальної потрійної фіксованої комбінації через 3 міс лікування становили відповідно 8,48/2,12/7,34 мг на добу. Розподіл учасників залежності від призначених дозувань препарату представлено в *табл. 2*.

У підсумку найбільшу групу становили пацієнти (45,3 %), які приймали оригінальну фіксовану комбінацію з найвищими дозами активних складових: периндоприл аргінін – 10 мг, індапамід – 2,5 мг, амлодипін – 10 мг. Такий результат цілком узгоджується з високими початковими значеннями АТ та недостатньою ефективністю попередньої терапії.

На сьогодні антигіпертензивні препарати з поступовим розвитком фармакодинамічних

Таблиця 2

Призначення різних дозувань «Трипліксаму» в дослідженні ТРИУМФ-2 (n=3556)

Доза периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну, мг	Кількість пацієнтів, n (%)
5 / 1,25 / 5	859 (24,14 %)
5 / 1,25 / 10	117 (3,29 %)
10 / 2,5 / 5	970 (27,26 %)
10 / 2,5 / 10	1610 (45,28 %)

ефектів та довготривалою дією мають безперечні переваги в лікуванні АГ та її серцево-судинних ускладнень [13, 14]. Досліджувана оригінальна фіксована комбінація містить три відомі препарати з відповідними фармакологічними параметрами, достатніми для забезпечення цілодобового ефективного контролю АТ. Проте, незважаючи на активне використання оригінальної потрійної фіксованої комбінації та інших подібних засобів в Україні та світі, дані щодо термінів та темпів зниження АТ під їх впливом вкрай обмежені. Беручи до уваги бажання лікаря і пацієнта досягти стійкої нормалізації АТ якомога швидше, в дослідженні було спеціально проаналізовано динаміку зниження АТ та час досягнення його цільового рівня на тлі терапії. Важливість зазначених показників обумовлена також тим, що необґрунтована орієнтація пацієнтів на швидкі темпи зниження АТ може призвести до невиправданих сподівань, втрати довіри до лікаря і, як наслідок, до відмови від ефективного лікування.

У дослідженні ТРИУМФ-2 призначення оригінальної потрійної фіксованої комбінації супроводжувалося суттєвим і найбільш значущим зниженням АТ протягом перших 7 діб: САТ – з 173,05 до 143,29 мм рт. ст., тобто на 30 мм рт. ст. (17 %) від початкового рівня ($P < 0,001$), ДАТ – з 99,96 до 86,82 мм рт. ст., тобто на 13 мм рт. ст. (13 %) від початкового рівня ($P < 0,001$). Цей факт свідчить про швидку та ефективну дію вказаного препарату.

З 7-ї до 14-ї доби зниження АТ було повільним і становило тільки 4,79 мм рт. ст. (3,34 %) для САТ (з 143,29 до 138,5 мм рт. ст.) і 4,11 мм рт. ст. (4,7 %) для ДАТ (з 86,82 до 82,71 мм рт. ст.). Подальше зниження АТ спостерігалось впродовж наступних 2–3 міс дослідження.

Протягом першого тижня під впливом терапії цільових рівнів АТ досягли 27,56 % пацієнтів, через 2 тиж – 41,43 %, а через 3 міс цей показник збільшився майже удвічі, до 79 % (*рис. 3*).

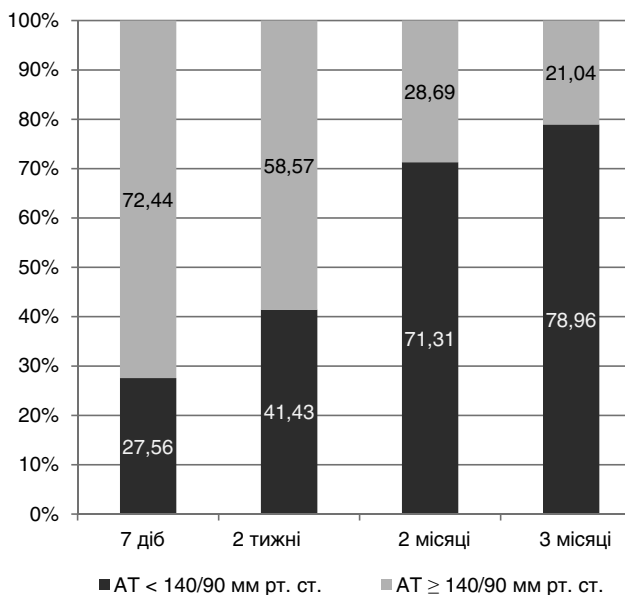


Рис. 3. Розподіл хворих залежно від досягнення цільових рівнів артеріального тиску.

Подібну динаміку спостерігали в підгрупі пацієнтів (1201 учасник дослідження), які вели щоденники контролю АТ. Аналіз динаміки АТ за даними щоденників засвідчив найбільші зміни САТ і ДАТ протягом першого тижня після початку прийому оригінальної потрійної фіксованої комбінації. Спостерігалось статистично значуще зниження САТ з 160,15 до 146,44 мм рт. ст., тобто на 13,71 мм рт. ст. (9,6 %) ($P < 0,001$) і ДАТ з 92,59 до 87,52 мм рт. ст. – на 5,1 мм рт. ст. (5,6 %) ($P < 0,01$). Більш повільну динаміку АТ до цільових рівнів реєстрували протягом наступних 2 тиж та 2–3 міс. Такий профіль змін АТ під впливом терапії має важливе значення для адаптації серцево-судинної системи в нових гемодинамічних умовах функціонування при цільових значеннях АТ. Динаміку показників АТ у пацієнтів – учасників дослідження ТРИУМФ-2 представлено на рис. 4.

Отже, прийом оригінальної потрійної комбінації антигіпертензивних засобів забезпечував найбільш значуще зниження АТ на 7-му добу дослідження і досягнення цільових рівнів АТ протягом першого і другого тижнів лікування. Упродовж наступних 3 міс терапії антигіпертензивний ефект препарату додатково зростав приблизно на 10/5 мм рт. ст. У результаті наприкінці дослідження середні значення АТ у досліджуваній популяції становили 128,77/78,25 мм рт. ст.

Величина зниження АТ на тлі лікування залежала від його початкових значень (рис. 5).

Наприклад, у хворих з АТ 140–159/90–99 мм рт. ст. середні зміни САТ і ДАТ до кінця терміну спостереження становили приблизно 25/13 мм рт. ст., тоді як у групі з найвищими значеннями АТ > 180/110 мм рт. ст., АТ знижувався відповідно на 56/26 мм рт. ст. При цьому досягнення цільових рівнів АТ відбувалося протягом перших 1–2 тижнів після початку прийому ліків у всіх без винятку групах учасників, незалежно від початкових значень АТ. Це важлива особливість антигіпертензивної дії препарату, оскільки вона дає можливість його безпечного використання у широкого загалу пацієнтів з АГ і, насамперед, у хворих з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком.

Позитивна динаміка щодо нормалізації АТ відбувалася під впливом оригінальної потрійної фіксованої комбінації незалежно від попереднього лікування (табл. 3), зокрема після переведення хворих на прийом досліджуваного препарату з дво- або трикомпонентної терапії іншими засобами (зокрема ІАПФ і діуретиками, блокаторами рецепторів ангіотензину II і БКК).

Прихильність до лікування

Недостатня прихильність до лікування у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, включаючи АГ, є глобальною медичною проблемою [7–9]. Її актуальність у досліджуваній категорії хворих пов'язана як із хронічним перебігом патології, що передбачає постійний прийом медикаментів упродовж багатьох років, так і зі зростанням частоти серйозних ускладнень у разі відмови від ефективного лікування. За даними анкетування, на початку дослідження, прихильність до терапії в половини пацієнтів (51,40 %) була на низькому рівні; 38,26 % мали помірну прихильність, і тільки у 10,34 % учасників проекту прихильність була високою. Тобто, насправді, тільки кожен десятий амбулаторний хворий виконував призначення лікаря і регулярно приймав усі рекомендовані засоби, незважаючи на високий АТ, тривалість захворювання та перенесені серцево-судинні ускладнення. Відзначимо, що йдеться про мешканців великих міст та обласних центрів України, які мають змогу отримувати інформацію щодо захворювання та його лікування з різних джерел, а також медичну допомогу достатнього обсягу.

Після терапії оригінальною потрійною фіксованою комбінацією упродовж 2 міс показники

прихильності пацієнтів до терапії значно змінилися (табл. 4). Високу прихильність зафіксували в половини учасників дослідження (54,11 %), середню – у 43,19 % і низьку – тільки у 2,7 %. Загалом, протягом терміну спостереження прихильність до лікування підвищилася у 75 % хворих.

Як уже зазначалося, частина хворих (1201 пацієнт) протягом терміну спостереження вела

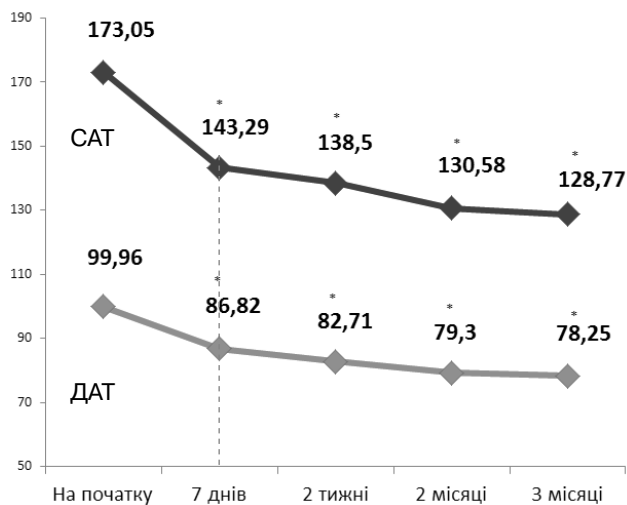
та повернула індивідуальні щоденники контролю АТ. Було проаналізовано, чи впливає самоконтроль АТ на прихильність до лікування і, як наслідок, на зниження АТ. Після закінчення дослідження частина пацієнтів не повернули щоденники, і вони були вилучені з цього аналізу. Встановлено, що в групі пацієнтів, які отримали і повернули щоденник, прихильність до лікування була статистично значуще вищою і поліпшилася у 97,67 % пацієнтів порівняно з 75,83 % учасниками, які щоденники не вели (табл. 5). Крім того, серед хворих, що здійснювали самоконтроль АТ, показники офісного АТ через 3 міс дослідження були нижчими, а кількість осіб, які досягли цільових рівнів АТ, – вищою, відповідно 96,42 % проти 78,38 % ($P < 0,001$).

Разом з тим, за результатами загального аналізу в дослідженні ТРИУМФ-2 динаміка АТ суттєво не залежала від показників прихильності до лікування. Впродовж перших 2 тиж середні значення АТ досягали цільових рівнів, а протягом 2–3 міс терапії оригінальною потрійною фіксованою комбінацією САТ зменшувався приблизно на 40 мм рт. ст., ДАТ – на 20 мм рт. ст., як у групі хворих з високою прихильністю, так і у тих, у кого цей показник не змінювався або погіршувався.

Ці суперечності між загальним результатом і аналізом у підгрупах імовірно зумовлені тим, що

А

мм рт. ст.



Б

мм рт. ст.

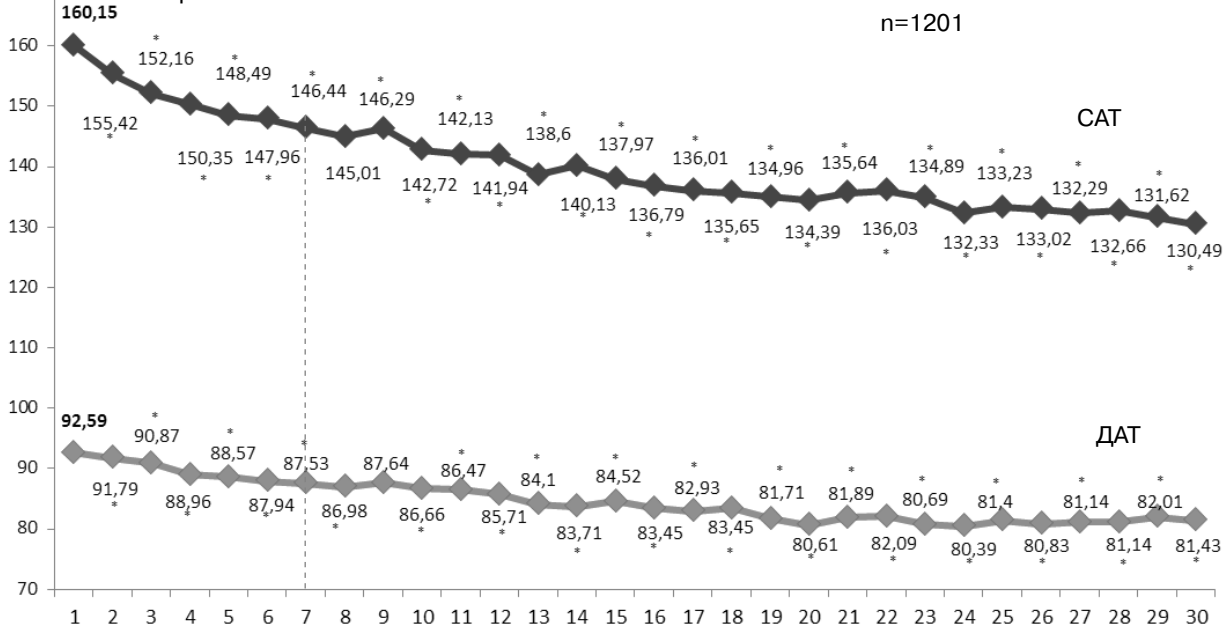


Рис. 4. Динаміка артеріального тиску на тлі прийому оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодіпіну: А – за даними вимірювань при візитах до лікаря; Б – за даними щоденників пацієнтів. * – різниця показників статистично значуща порівняно з даними на початку дослідження ($P < 0,001$).

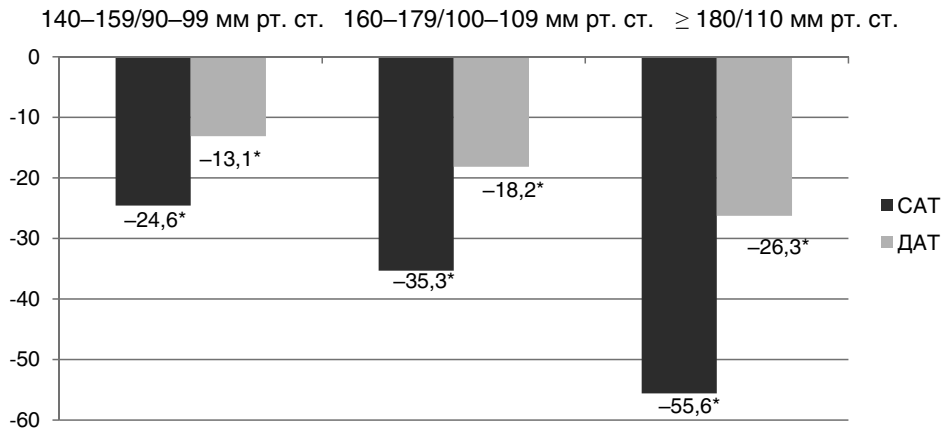


Рис. 5. Зниження артеріального тиску через 3 місяці після переведення на прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну залежно від початкового рівня артеріального тиску. * – різниця показників статистично значуща порівняно з даними на початку дослідження ($P < 0,001$).

Таблиця 3

Динаміка артеріального тиску після переведення на прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну залежно від терапії на момент залучення в дослідження

Терапія на момент залучення в дослідження	Кількість хворих	АТ, мм рт. ст.	Залучення в дослідження	Через 3 міс	Δ , мм рт. ст.
ІАПФ та діуретик	701	САТ	173,58±19,36	128,88±8,54*	-44,70±19,69
		ДАТ	100,51±11,51	79,20±6,44*	-21,31±12,52
ІАПФ та БКК	597	САТ	172,47±17,33	129,08±9,20*	-43,39±15,03
		ДАТ	97,83±10,80	78,66±5,88*	-19,17±10,42
БРА та діуретик	406	САТ	173,72±14,57	128,08±8,81*	-45,64±14,28
		ДАТ	100,41±7,19	77,41±7,05*	-23,00±8,16
БРА та БКК	259	САТ	174,85±15,76	125,24±8,25*	-49,61±12,46
		ДАТ	99,65±9,53	77,05±5,40*	-22,60±10,64
БКК та діуретик	87	САТ	172,64±13,57	127,93±11,22*	-44,71±18,27
		ДАТ	98,56±5,85	75,00±8,63*	-23,56±11,46
ІАПФ, діуретик та БКК	237	САТ	167,97±15,86	126,86±8,00*	-41,11±14,42
		ДАТ	98,99±8,77	79,23±6,00*	-19,76±8,57
БРА, діуретик та БКК	129	САТ	168,68±19,18	129,40±7,75*	-39,28±17,07
		ДАТ	96,64±17,07	77,38±4,88*	-19,26±8,78

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з даними при залученні в дослідження ($P < 0,001$). БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

Таблиця 4

Динаміка прихильності хворих до лікування в дослідженні ТРИУМФ-2

Прихильність	Початок дослідження (n=3173)	Через 2 міс (n=3149)
Висока (0 балів)	328 (10,34 %)	1704 (54,11 %)*
Помірна (1–2 бали)	1214 (38,26 %)	1360 (43,19 %)*
Низька (≥ 3 бали)	1631 (51,40 %)	85 (2,70 %)*

Примітка. * – різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща ($P < 0,05$).

Таблиця 5

Результати аналізу щодо впливу самоконтролю артеріального тиску за допомогою щоденників на прихильність пацієнтів до лікування

Поліпшення прихильності	Щоденник отримали і повернули	Щоденник не отримали
Так	1173 (97,67 %)	847 (75,8 %)*
Ні	28 (2,33 %)	270 (24,17 %)
Усього	1201 (100 %)	1117 (100 %)

Примітка. * – різниця щодо пацієнтів, які отримали і повернули щоденник, статистично значуща ($P < 0,01$).

суб'єктивна оцінка пацієнтами прихильності за даними анкети не достатньо інформативна. Слід також зазначити, що короткострокове (3 міс) відкрите нерандомізоване обсерваційне дослідження мало суттєві обмеження щодо визначення впливу прихильності на результати лікування, крім того, частка осіб з низьким показником на момент завершення проекту становила всього близько 3 %, і зміни АТ у цій групі окремо не аналізували. Не виключено, що отримані дані обумовлені також і тим фактом, що всі, без винятку, пацієнти регулярно відвідували своїх лікарів відповідно до протоколу, а отже, так чи інакше, контролювали показники АТ та прийом ліків. За даними щоденників середні показники САТ і ДАТ природно були нижчими, ніж під час візитів до лікаря і становили 160,2/92,6 мм рт. ст. Дуже важливо, що протягом перших двох тижнів від початку прийому досліджуваного препарату АТ знижувався до цільових рівнів. Причому динаміка змін і для САТ, і для ДАТ мала плавний, поступовий характер. До кінця дослідження, як і у загальній популяції учасників ТРІУМФ-2, АТ додатково зменшувався на 10/5 мм рт. ст. і становив 130,49/81,43 мм рт. ст. (див. рис. 4Б).

Разом з тим, у хворих, які ретельно заповнювали щоденники контролю АТ і повернули їх після закінчення дослідження, відстежується чіткий зв'язок між підвищенням прихильності до терапії та зниженням АТ упродовж терміну спостереження. Можливо, ця категорія пацієнтів більш свідомо і виважено ставилася не лише до анкетування, а й до прийому ліків та виконання інших рекомендацій лікарів.

Переносність та безпечність оригінальної потрійної фіксованої комбінації за даними дослідження ТРІУМФ-2

Оригінальна потрійна фіксована комбінація характеризувалася не тільки зручністю щодо прийому, а й доброю переносністю. Через 3 міс від початку лікування 98,75 % пацієнтів продовжили застосування цієї оригінальної потрійної фіксованої комбінації. Від терапії відмовилися всього 112 (1,25 %) пацієнтів, причому менше ніж половина з них (n=52) – у зв'язку з розвитком побічних реакцій, а решта – через матеріальні труднощі та інші причини.

Загалом протягом періоду спостереження побічні реакції були зафіксовані у 66 (1,86 %) учасників дослідження. Найчастіше, але менше ніж у 1 % пацієнтів, спостерігали периферичні

набряки (n=19; 0,5 %) та сухий кашель (n=15; 0,4 %).

Крім того, невелику кількість побічних реакцій, зареєстрованих у дослідженні ТРІУМФ-2 порівняно з даними літератури, щодо діючих складових досліджуваного препарату можна пояснити тим фактом, що більшість учасників дослідження до його початку уже приймали ІАПФ, БКК та діуретики в різних комбінаціях.

Загалом дев'ять з десяти учасників ТРІУМФ-2 позитивно оцінювали якість лікування з використанням потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів. Середня оцінка пацієнтів щодо задоволення застосованою терапією за візуально-аналоговою шкалою дорівнювала 9,21 бала з 10 можливих.

Висновки

1. Застосування оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну в середніх добових дозах відповідно 8,48/2,12/7,34 мг хворими, яким за даними анамнезу призначали 2–3 антигіпертензивних засоби, супроводжувалося найбільш суттєвим зниженням офісного артеріального тиску через 7 діб: у середньому систолічного артеріального тиску – на 30 мм рт. ст. (17 %) і діастолічного – на 13 мм рт. ст. (13 %), з подальшим повільним зниженням артеріального тиску впродовж 2 тижнів, 2–3 місяців дослідження.

2. Призначення оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну протягом 7 діб пацієнтам з вихідним середнім артеріальним тиском (173/100 мм рт. ст.) дозволило досягти ефективного контролю артеріального тиску на рівні цільових значень у 28 %, через 2 тиж – у 41 %, через 2–3 міс – у 71–79 % з них, незалежно від попередньої терапії та початкового ступеня підвищення артеріального тиску.

3. Регулярний лікарський контроль, антигіпертензивна ефективність, зручність прийому (одна таблетка замість трьох) і добра переносність фіксованої комбінації периндоприлу аргініну / індапаміду / амлодипіну, ймовірно, були визначальними чинниками щодо суттєвого поліпшення прихильності до лікування в більшості (75 %) учасників ТРІУМФ-2. Заповнення пацієнтами щоденників контролю артеріального тиску сприяло підвищенню прихильності до лікування і зниженню артеріального тиску.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження ТРІУМФ-2.

Дослідження проведено за підтримки фармацевтичної компанії Servier (Франція).

Література

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С. та ін. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах. – К., 2016.– 261 с.
2. Лутай М.І. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 4.– С. 17–27.
3. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012.
4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– К.: Моріон, 2016.– С. 10–13; 59–76.
5. Уніфікований клінічний протокол. Первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія.– 2016.
6. ADVANCE Collaboration Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE study): a randomized controlled trial // Lancet.– 2007.– Vol. 370.– P. 829–840.
7. Amar J., Chamontin B., Genes N. et al. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? // J. Hypertens.– 2003.– Vol. 21.– P. 1199–1205.
8. Chowdhury R., Khan H., Heydon E. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (38).– P. 2940–2948.
9. Corrao G., Zambon A., Parodi A. et al. Discontinuation and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy // J. Hypertens.– 2008.– Vol. 26.– P. 819–824.
10. Czernichow S., Zanchetti A., Turnbull F. et al. The effects of blood pressure reduction and of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials // J. Hypertens.– 2011.– Vol. 29.– P. 4–16.
11. Dalhof B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicenter randomized controlled trial // Lancet.– 2005.– Vol. 366.– P. 895–906.
12. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2159–2219.
13. Naylor W. Amlodipine.– Berlin: Springer-Verlag, 1993.– 277 p.
14. Opie L., Gersh B. Drugs for Heart.– Elsevier Inc, 2005.– 437 p.
15. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // Hypertension.– 2005.– Vol. 46.– P. 386–392.
16. Wald D., Law M., Morris J. et al. Combination therapy vs monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials // Am. J. Med.– 2009.– Vol. 122.– P. 290–300.
17. Xie L., Frech-Tamas F., Marrett E., Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy // Curr. Med. Res. Opin.– 2014.– Vol. 26.– P. 2415–2422.

Надійшла 23.08.2017 р.

Лечение артериальной гипертензии фиксированной комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, блокатора кальциевых каналов и тиазидоподобного диуретика. Результаты украинского многоцентрового исследования ТРІУМФ-2

М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко от имени участников исследования ТРІУМФ-2

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель исследования – изучить профиль пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), которые одновременно принимают два или три антигипертензивных средства, и оценить результаты достижения контроля артериального давления (АД) в данной популяции после коррекции терапии.

Материал и методы. С 01.11.2016 г. по 02.04.2017 г. в Украине было проведено многоцентровое открытое наблюдательное исследование ТРІУМФ-2. В нем приняли участие 3556 пациентов с АГ, которым, как минимум, в течение 1 мес (в среднем 2,4 года) назначали 2 или 3 антигипертензивных препарата без достаточного эффекта. Средние значения офисного АД в исследуемой популяции составляли 173/100 мм рт. ст., а почти половина (48,1 %) имели систолическое (САД) и/или диастолическое (ДАД) АД \geq 180/110 мм рт. ст. Дальнейшее лечение участников исследования предполагало назначение фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов и диуретика (при необходимости – и других средств) и врачебное наблюдение в течение 3 мес. Препаратом выбора для 3555 пациентов стала оригинальная тройная комбинация «Трипликсам» (фиксированная комбинация периндоприла аргинина, индапамида и амлодипина). Через 1, 2 нед, 2 и 3 мес больные посещали своих врачей. До и через 2 мес лечения оценивали приверженность лечению. 64 % участников ТРІУМФ-2 вели дневники контроля АД.

Результаты. Применение оригинальной тройной фиксированной комбинации в течение 3 мес сопровождалось снижением офисного АД до целевых уровней ($<$ 140/90 мм рт. ст.) у 79 % пациентов. Максимальную динамику значений АД наблюдали в течение первой недели после начала терапии: средние изменения показателей от начального уровня составляли для САД 30 мм рт. ст. ($P < 0,001$), а для ДАД – 13 мм рт. ст. ($P < 0,001$). Этот факт указывает на быстрое и эффективное действие указанного препарата. К окончанию наблюдения средние значения АД в исследуемой популяции составили 129/78 мм рт. ст. У пациентов, которые получили и вернули днев-

ник контролю АД, приверженність к лечению была статистически значимо выше и составляла 97,67 % по сравнению с показателями (75,83 %) тех участников, которые дневники не вели. Прием оригинальной фиксированной комбинации периндоприла аргинина / индапамида / амлодипина характеризовался не только удобством приема, но и хорошей переносимостью.

Выводы. Применение оригинальной фиксированной комбинации периндоприла аргинина / индапамида / амлодипина в средних суточных дозах соответственно 8,48 / 2,12 / 7,34 мг больными, которым по данным анамнеза назначали 2–3 антигипертензивных средства, сопровождалось наиболее существенным снижением офисного АД через 7 суток: в среднем САД – на 30 мм рт. ст. (17 %) и ДАД – на 13 мм рт. ст. (13 %), с последующим медленным снижением АД в течение 2 нед, 2–3 мес исследования. Применение оригинальной фиксированной комбинации периндоприла аргинина / индапамида / амлодипина в течение 7 сут у пациентов с исходным средним АД 173/100 мм рт. ст. позволило достичь эффективного контроля АД на уровне целевых значений у 28 %, через 2 нед – у 41 % через 2–3 мес – у 71–79 % из них, независимо от предшествующей терапии и начальной степени повышения АД. Регулярный врачебный контроль, антигипертензивная эффективность, удобство приема (одна таблетка вместо трех) и хорошая переносимость фиксированной комбинации периндоприла аргинина / индапамида / амлодипина, вероятно, были определяющими факторами относительно существенного улучшения приверженности к лечению у большинства (75 %) участников ТРИУМФ-2. Заполнение пациентами дневников контроля АД способствовало повышению приверженности к лечению и снижению АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контроль артериального давления, антигипертензивные средства, фиксированная комбинация.

Treatment of arterial hypertension with a fixed combination of ACE inhibitor, calcium channel blocker and thiazide-type diuretic. The results of the Ukrainian multicenter study ТРИУМФ-2

M.I. Lutai, A.F. Lysenko on behalf of the ТРИУМФ-2 multicenter study group

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to study the profile of patients with uncontrolled arterial hypertension receiving simultaneously 2 or 3 antihypertensive agents, and to evaluate blood pressure control in this population after change of the treatment.

Material and methods. The multicenter open-label observational study ТРИУМФ-2 was conducted in Ukraine since November 2016 to April 2017. The study covered 3,556 patients with AH who were prescribed 2 or 3 antihypertensive drugs without sufficient effect for at least 1 month (2.4 years on average). The average values of office BP of the population in the study were 173/100 mm Hg. Almost half of the patients (48.1 %) had systolic (SBP) and / or diastolic (DBP) BP \geq 180/110 mm Hg. For further treatment prescription of fixed combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE), dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) and diuretic, and if necessary, other agents and medical supervision for 3 months were proposed. The chosen drug for 3,555 patients was the original triple fixed combination of perindopril arginine, indapamide and amlodipine. The patients visited their doctors after 1 and 2 weeks, 2 and 3 months. Adherence to the treatment was assessed before and after 2 months of treatment. Furthermore, 64 % of the participants of the ТРИУМФ-2 filled in the BP control diaries.

Results. The prescription of the original triple fixed combination for 3 months was accompanied by the decrease of office BP to the target levels (<140/90 mm Hg) in 79 % of cases. The maximum dynamics of BP values was observed during the first week after the initiation of the therapy: the average changes in the parameters from the baseline were 30 mm Hg for SBP ($P < 0.001$), and 13 mm Hg for DBP ($P < 0.001$). This fact reflects rapid and effective action of this drug. By the end of the observation, the mean values of BP of the study population were 129/78 mm Hg. The patients who received and returned the BP control diary (97.67 %), showed significantly higher level of adherence to the treatment in comparison with the participants who did not fill in the diaries (75.83 %). Original triple combination of perindopril arginine / indapamide / amlodipine was characterized not only by the convenience of medication administration, but also by good tolerability.

Conclusions. Original triple combination of perindopril arginine / indapamide / amlodipine in average daily doses of 8.48 / 2.12 / 7.34 mg provides most significant decrease of office BP after 7 days: average SBP – 30 mm Hg (17 %) and DBP – by 13 mm Hg (13 %) with further slow decrease of BP during next 2 weeks and 2–3 months of the study among patients who took 2-3 antihypertensive drugs. Usage of the original fixed combination in patients with baseline mean BP 173/100 mm Hg for 7 days provided effective BP control in 28 % patients, after 2 weeks – in 41 %, in 2–3 months – in 71–79 % patients, regardless of the previous therapy and initial degree of BP increase.

Key words: arterial hypertension, blood pressure control, antihypertensive drugs, fixed combination.

Додаток**Список лікарів – учасників дослідження ТРИУМФ-2**

Аболмасов О.М. (Харків), Аветисянц І.В. (Харків), Андрухів Н.А. (Львів), Артеменко Н.Г. (Запоріжжя), Бабієнко-Сосона О. А. (Дніпро), Базелінський В.М. (Київ), Балтовська О.С. (Київ), Балюк Г.О. (Київ), Барабаш Л.М. (Київ), Бардаченко Л.А. (Дніпро), Батанова І.В. (Харків), Бегай З.А. (Львів), Бездверний Ю.І. (Київ), Бережна Т.П. (Харків), Бессмертна О.В. (Одеса), Бела А.В. (Запоріжжя), Биковська Л.Ю. (Дніпро), Білоус Н.М. (Харків), Бланкман І.В. (Київ), Бовкунова І.О. (Миколаїв), Бодак І.Р. (Львів), Бойчук Г.Є. (Івано-Франківськ), Бонар О.О. (Хмельницький), Бондаренко Р.Б. (Харків), Бондаренко Т.І. (Харків), Борхаленко Ю.А. (Київ), Брода Л.К. (Івано-Франківськ), Валестані В.В. (Київ), Василева О.В. (Харків), Васильєва Л.І. (Дніпро), Величко К.В. (Запоріжжя), Веселова Г.С. (Харків), Вишован М.В. (Полтава), Габрель А.В. (Київ), Гарцула Н.Т. (Львів), Гінзбург В.М. (Дніпро), Глуговський О.Л. (Київ), Гнезділова З.М. (Київ), Головата В.А. (Київ), Головенко О.Є. (Київ), Горбачова М.М. (Запоріжжя), Горенштейн І.М. (Запоріжжя), Горобець І.М. (Київ), Гребенюк О.В. (Харків), Грива А.В. (Київ), Гриненко К.В. (Харків), Грищенко Л.В. (Чернігів), Гуков О.Г. (Харків), Гура Ю.В. (Запоріжжя), Давиденко Л.М. (Чернігів), Дегтярєва О.В. (Харків), Дземан О.Л. (Івано-Франківськ), Диба В.В. (Дніпро), Дідух Л.А. (Київ), Дученко Т.Ф. (Київ), Душкевич М.Т. (Вінниця), Епанчинцева О.А. (Київ), Жало Т.В. (Одеса), Завадська Н.М. (Харків), Завгородня А.Б. (Миколаїв), Залізник О.В. (Харків), Заплатинський Б.С. (Львів), Зверинська І.М. (Харків), Зеленюх І.С. (Львів), Зінов'єва Н.С. (Київ), Зленко О.М. (Харків), Зубова Л.П. (Харків), Іваницька Л.В. (Харків), Ільющечкін І.І. (Одеса), Карпенко Л.В. (Київ), Кисельов С.М. (Запоріжжя), Кіт Г.І. (Львів), Коваленко А.А. (Київ), Коваленко Н.В. (Дніпро), Козак І.М. (Хмельницький), Комарова-Лазько О.В. (Запоріжжя), Концева А.Л. (Дніпро), Корнієнко Г. С. (Одеса), Коровіна В.П. (Київ), Корчагіна Д.А. (Харків), Коцаба Н.В. (Дніпро), Кравців В.В. (Львів), Кравцова О.Г. (Харків), Крамаренко В.В. (Дніпро), Кривенкова Е.П. (Одеса), Кривошея (Івашко) Л.С. (Київ), Кривякіна В.Т. (Дніпро), Ктітарєва В.І. (Київ), Кудіна Ю.В. (Київ), Кулініч С.Є. (Харків), Курчик Т.М. (Одеса), Кушнір Л.В. (Дніпро), Лавренчук Т.О. (Житомир), Лисюк Т.Ф. (Львів), Литвиненко О.А. (Харків), Литвиненко О.Є. (Запоріжжя), Литвиненко О.М. (Харків), Литвинов Р. М. (Харків), Лук'яненко І.М. (Житомир), Лупенко Н.В. (Львів), Магдаліц Т.І. (Харків), Магдебуря Л.П. (Чернігів), Майна О.М. (Дніпро), Макаренко Л.Я. (Харків), Макаренко О.Г. (Дніпро), Максим Г.Я. (Львів), Малихіна І.Ю. (Запоріжжя), Масандика Н.А. (Харків), Маслово Л.Г. (Дніпро), Масько О.М. (Київ), Матяш Н.М. (Харків), Медведик С.М. (Дніпро), Мелещик Л.В. (Дніпро), Мец В.А. (Запоріжжя), Милославська Ю.О. (Запоріжжя), Мирошніченко Н.В. (Київ), Михальцова О.Ю. (Дніпро), Мінаєва С.О. (Львів), Мірошник Т.Д. (Харків), Мірошніченко Г.О. (Дніпро), Міхеєва С.О. (Київ), Молотягіна С.П. (Харків), Мороз С.О. (Запоріжжя), Навка О.Є. (Київ), Надеїна Н.В. (Запоріжжя), Надорак О.П. (Київ), Назарова І.Л. (Запоріжжя), Неділько Н.Є. (Полтава), Німець О.В. (Житомир), Носова Н.М. (Київ), Олефір В.О. (Житомир), Онищук О.І. (Чернігів), Орлов В.Е. (Запоріжжя), Палій О. Б. (Львів), Панасюк М.В. (Львів), Парасюк О.І. (Київ), Пешко І.П. (Львів), Платонова С.В. (Дніпро), Плешивий А.І. (Харків), Погребняк Л.О. (Полтава), Полішкєвич В.Г. (Дніпро), Поліщук І.В. (Миколаїв), Прасол І.М. (Харків), Прилепа О.О. (Хмельницький), Пророченко І.В. (Київ), Пунтусова Н.В. (Дніпро), Роєнко О.М. (Полтава), Руденко Л.Г. (Дніпро), Рудь В.М. (Київ), Савцова Г.В. (Одеса), Савченко Н.Б. (Полтава), Садлоагдієвський С.М. (Запоріжжя), Салькова О.В. (Житомир), Сахно В.В. (Київ), Свіженко Л.О. (Запоріжжя), Селіванов Д.Д. (Запоріжжя), Сергєєва Л.В. (Київ), Сергєєва Л.П. (Полтава), Скороход Л.О. (Дніпро), Собейко Н.Т. (Львів), Соколовська В.М. (Дніпро), Солотка Н.П. (Київ), Стадник О.І. (Харків), Стасюк Л.Б. (Івано-Франківськ), Степаненко О.С. (Харків), Столярова Н.М. (Одеса), Суєвалова Л.В. (Дніпро), Сухаренко В.В. (Одеса), Татарчук І.М. (Київ), Терьошина Т.П. (Дніпро), Тимченко Н.М. (Київ), Титаренко В.О. (Дніпро), Тищенко О.В. (Київ), Тімен А.В. (Львів), Ткаченко Л.О. (Одеса), Трубіна С.Ю. (Київ), Тулуб'єва Т.М. (Миколаїв), Українець О.П. (Дніпро), Химко Н.Р. (Львів), Ходін В.М. (Харків), Хомяк К.П. (Київ), Хотченкова І.І. (Одеса), Цимбалюк І.Л. (Київ), Ціва Т.А. (Київ), Чвора Д.Л. (Дніпро), Чепка І.М. (Львів), Чех А.В. (Харків), Чушак С.С. (Львів), Шаніна С.І. (Київ), Шаркаді Ж.Ю. (Харків), Шарупіч Ю.П. (Київ), Шевченко Т.І. (Харків), Шелест Н.І. (Львів), Шкутенко Ю.Є. (Дніпро), Шпак К.О. (Дніпро), Юрченко Н.Е. (Київ), Яржемська І.Л. (Хмельницький), Яриш О.О. (Чернігів).

УДК 616.127-005.4+616.12-008.331.1+615.22

Регрес ураження органів-мішеней на тлі терапії фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності ішемічної хвороби серця

Г.Д. Радченко, Л.О. Муштенко, Ю.М. Сіренко

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, регрес уражень органів-мішеней, фіксована комбінація периндоприлу та амлодипіну

У попередніх статтях нами оцінено зміни ураження органів-мішеней на тлі антигіпертензивної терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) з ішемічною хворобою серця (ІХС) та без ІХС [3–5]. У цій роботі ми порівняли чинники, які асоціюються з регресом ураження органів-мішеней, окремо в кожній групі хворих на АГ залежно від наявності ознак ІХС. Окрім того, оцінили кореляційний зв'язок периферичного (офісного) і центрального артеріального тиску (АТ) з показниками ураження органів-мішеней. Адже в багатьох дослідженнях стверджується, що саме центральний АТ має більше прогностичне значення щодо перебігу АГ та формування ураження органів-мішеней і, саме тому, в клінічній практиці слід орієнтуватися більше на центральний, а не на офісний АТ. Проте за нашими попередніми даними, офісний АТ корелює з тими самими показниками, що і центральний АТ, і тому не можна говорити про значні переваги вимірювання саме центрального АТ над периферичним [6, 7]. У цій роботі ми ще раз вирішили перевірити дані, отримані нами раніше.

Мета роботи – оцінити чинники, які асоціюються із регресом ураження органів-мішеней на тлі терапії фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну, в пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності ішемічної

хвороби серця (на підставі аналізу результатів дослідження EPHEES).

Матеріал і методи

У дослідження EPHEES (Evaluation of influence of fixed dose combination Perindopril/Amlodipine on target organ damage in patients with arterial Hypertension with or without iSchemic heart disease – оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприлу/амлодипіну на ураження органів-мішеней у пацієнтів з АГ з ішемічною хворобою серця та без такої) залучили 60 осіб віком понад 30 років, хворих на АГ. Рівень систолічного (САТ) та/або діастолічного (ДАТ) АТ у осіб, які до цього не лікувалися, на момент залучення мав бути ≥ 160 та/або 100 мм рт. ст., але $< 200/120$ мм рт. ст.; у тих, хто застосовував монотерапію або подвійну комбіновану терапію, – $\geq 140/90$ мм рт. ст., але $< 200/120$ мм рт. ст. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалено локальною комісією з етики ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Залежно від наявності ознак ІХС хворі були розділені на дві групи: 1-ша – 30 пацієнтів без ІХС, 2-га – 30 пацієнтів, які мали ІХС та завершили однорічне спостереження згідно з протоко-

Таблиця 1
Характеристика пацієнтів, залучених у дослідження

Показник	Без ІХС (n=30)	З ІХС (n=30)
Середній вік, роки	46,2±5,4	56,2±4,8
Тривалість АГ, роки	6,8±3,2	7,8±3,2
САТ на скринінгу, мм рт. ст.	156,4±3,8	148,4±2,8
ДАТ на скринінгу, мм рт. ст.	96,3±2,2	91,1±2,2
ЧСС на скринінгу, за 1 хв	78,1±2,8	68,4±2,1**
ІМТ, кг/м	34,2±2,1	32,1±2,5
Чоловіки	14 (46,7 %)	23 (76,7 %)
Жінки	16 (53,3 %)	7 (23,3 %)**
Стенокардія I–II ФК	–	24 (80 %)
Позитивний навантажувальний тест		18 (60 %)
Коронарографія без стентування		5 (16,7 %)
Стентування в анамнезі		10 (30 %)
Цукровий діабет	2 (6,7 %)	8 (26,7 %)*
Серцева недостатність I–II ФК в анамнезі	14 (46,7 %)	21 (70 %)
Фібриляція передсердь персистентна	1 (3,3 %)	6 (20 %)*
Альбумінурія	12 (40 %)	18 (60 %)
Приймали антигіпертензивні препарати до залучення в дослідження	18 (60 %)	30 (100 %)**
Інгібітори АПФ	10 (55,6 %)	15 (50 %)
Бета-адреноблокатори	12 (66,7 %)	29 (96,7 %)**
Антагоністи кальцію	8 (44,4 %)	2 (6,7 %)**
Діуретики	9 (50 %)	12 (40 %)
Монотерапія	10 (55,6 %)	3 (10 %)**
Комбінована терапія	8 (44,4 %)	27 (90 %)**
Приймали статини протягом дослідження	19 (63,3 %)	30 (100 %)**
Приймали АСК протягом дослідження	14 (46,7 %)	30 (100 %)**
Приймали нітрати за необхідності	–	24 (80 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих без ІХС: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$. ФК – функціональний клас; АСК – ацетилсаліцилова кислота.

лом. Характеристику хворих представлено в табл. 1. Детальний опис наведено в попередніх статтях [3–5].

У дослідження не залучали пацієнтів з рівнем САТ та/або ДАТ > 200 та/або 120 мм рт. ст., інфарктом міокарда та інсультом в анамнезі, природженими або набутими вадами серця, неконтрольованими порушеннями ритму, серцевою недостатністю III–IV функціонального класу за NYHA або фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) < 50 %, хронічною обструктивною хворобою легень, неконтрольованим цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок 3В стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКВ) < 45 мл/хв), печінковою недостатністю або підвищенням рівнів печінкових ферментів більше як утричі порівняно з верхньою межею норми, симптоматичною АГ, білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки, онкологічними та психічними захворюваннями, тих, що мали побічні явища на тлі прийому амлодипіну

(або інших антагоністів кальцію) або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), тих, що відмовилися підписати форму інформованої згоди або брали участь у іншому клінічному дослідженні. Критерієм вилучення також був вік менше 30 років, адже групи з ІХС та без ІХС мали бути зіставними за віком, а у віці до 30 років ІХС трапляється рідко.

ІХС діагностували за наявності типової стенокардії та/або за наявності типових змін на ЕКГ при навантажувальних тестах та/або даних коронарографії (прямої або виконаної за допомогою спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності). У 10 (30 %) пацієнтів до залучення в дослідження було проведено стентування (переважно 1–2 стенти). Вилучали хворих, які перенесли інфаркт міокарда або потребували стентування в найближчі 12 міс (наявність стенозів > 70 % у вінцевих артеріях).

Пацієнта вилучали з дослідження у випадках: відкликання інформованої згоди, при недо-

сягненні цільового АТ протягом 6 міс лікування, виникненні побічних явищ, які не дозволяли продовжувати участь у спостереженні, погіршення стану хворого, яке не було пов'язано з терапією, проте мало необхідність проведення додаткових обстежень або призначення супутніх препаратів, які не дозволені протоколом.

Методи лікування. Усім пацієнтам, і тим, які до цього не лікувалися, і тим, які приймали антигіпертензивну терапію, зразу в день рандомізації призначали фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін (бі-престаріум, «Серв'є», Франція) у початковій дозі 5/5 мг один раз на добу. У подальшому, при недостатній ефективності терапії (АТ > 140/90 мм рт. ст.) дози компонентів фіксованої комбінації збільшували поступово кожні 2 тиж до 10/10 мг. При недосягненні цільового рівня АТ протягом 6 тиж лікування додавали індапамід 1,5 мг (арифон-ретард, «Серв'є», Франція) строком на 4 тиж. Для лікування стенокардії хворим дозволялося призначати β-адреноблокатори та нітрати, для поліпшення контролю АТ – α-адреноблокатори. Пацієнти не забезпечувалися препаратами і купляли їх в аптеках самостійно.

Якщо протягом 6 міс не вдавалося досягнути цільового рівня АТ, хворого вилучали з дослідження для додаткового більш розширеного обстеження і встановлення причин резистентності. На місце вилученого через побічні явища або недостатню ефективність терапії рандомізували іншого пацієнта, який відповідав критеріям залучення і не мав критеріїв вилучення.

Обов'язково всім пацієнтам з ІХС та пацієнтам без ІХС, але з високим ризиком, призначали такі супутні препарати, як статини (аторвастатин у середній дозі (22,0±1,6) мг або розувастатин у середній дозі (12,5±0,95) мг) [2] та ацетилсаліцилова кислота в профілактичних дозах (75–100 мг/добу). Можливим було також призначення препаратів поліненасичених жирних кислот. Нітрати дозволялося приймати пацієнтам з ІХС лише за необхідності. Якщо хворий мав потребу в постійному прийомі нітратів, його вилучали з дослідження.

Методи дослідження. Усім пацієнтам проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, офісних рівнів САТ, ДАТ та частоти скорочень серця (ЧСС), добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, центрального САТ (ЦСАТ), біохімічне дослідження крові (рівні калію,

натрію, креатиніну, сечової кислоти, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубіну, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності сироватки крові), електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію з доплерографією, вимірювання гомілково-плечового індексу, визначення товщини комплексу інтима – медія (ТКИМ). Протокол дослідження представлено в попередніх статтях [3–5]. Тривалість спостереження становила 12 міс.

Офісні рівні САТ і ДАТ реєстрували на початку дослідження за допомогою автоматичного осцилометричного апарата OMRON-7051T (Omron Health care Co., Японія). Вираховували середнє з трьох вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Антропометричні вимірювання проводили з використанням ростоміра та ваг SECA (SECA, Німеччина). Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$.

Реєстрацію ЕКГ у пацієнтів до та в кінці лікування проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна). Визначали наявність загальноприйнятих ознак ГЛШ: індекс Соколова ($SV1 + RV5/RV6 > 35$ мм), вольтажний індекс Корнела ($R aVL + S V3 > 28$ мм у чоловіків та > 20 мм – у жінок), індекс тривалості Корнела (вольтаж помножити на тривалість) > 2400 мм · мс, індекс Romhilt – Estes > 5 балів) та порушення ритму.

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний САТ і ДАТ, ЧСС; варіабельність САТ і ДАТ, що вираховували за допомогою офісного забезпечення приладу як стандартне відхилення від середнього значення; добовий індекс для САТ – ступінь зниження нічного САТ порівняно з денним, що відобразився у відсотках. Залежно від добового індексу для САТ пацієнти розподілялися на *dipper* (зниження нічного САТ порівняно з денним більше 10 %) та *non-dipper* (зниження нічного САТ порівняно з денним менше 10 %). Моніторування відбувалося в режимі кожні 15 хв у денний час та кожні 30 хв – у нічний. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні й психоемоційні навантаження [42].

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormau, Польща) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Визначали рі-

вень креатиніну, електролітів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину та тригліцеридів. ШКФ розраховували за формулою CKD-EPI, затвердженою рекомендаціями KDIGO 2013 р. [21]:

$$\text{ШКФ} = 141 \times \text{мін. (креатинін/к, 1)}^{\alpha} \times \\ \times \text{макс. (креатинін/к, 1)}^{1,209} \times 0,993^{\text{вік}} \times \\ \times 1,018 \text{ (якщо жінка)} \times 1,159 \text{ (якщо належить до} \\ \text{негроїдної раси),}$$

де креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл (для переведення показник поділено на 88,4), к – 0,7 для жінок, к – 0,8 для чоловіків, $\alpha=0,329$ для жінок, $\alpha=0,411$ для чоловіків, мін. – мінімальне значення показника креатинін/к або 1, макс. – максимальне значення показника креатинін/к або 1.

Рівень альбумінурії визначали за допомогою методу імунотурбометрії на аналізаторі Siemens (Німеччина – США) у добовій порції сечі.

ШППХ, ЦСАТ та індекс приросту, стандартизований до ЧСС 75 за 1 хв (Alx_{75}), визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером. П'єзодатчики встановлювали на загальній правій сонній, стегновій артеріях та на радіальній артерії правого передпліччя під візуальним (на моніторі) та автоматичним контролем якості, що здійснювався за відповідної програми приладу. Час запізнювання пульсової хвилі та ШППХ, центральний АТ визначалися автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, яка вимірювалася сантиметровою смужкою. Для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХе реєстрували на сегменті сонна артерія – стегнова артерія, для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу (ШПРХм) – на сегменті сонна артерія – радіальна артерія. Центральний АТ визначали за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та формі отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником та проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ), а також з урахуванням даних епідеміологічних досліджень, на підставі яких розроблено індивідуальні норми тиску в аорті, визначення яких також було закладено в алгоритмі програми.

ТКІМ вимірювали згідно з консенсусом Американського товариства фахівців з ехокардіографії 2008 р. [37] тричі з розрахунком

середнього значення почергово у правій та лівій сонній артерії. Окрім того, встановлювали максимальну величину ТКІМ (ТКІМмакс.).

Гомілково-плечовий індекс визначали за допомогою автоматичного приладу OMRON-7051T (Omron Health care Co., Японія). Виразували середнє з трьох вимірювань.

Ехокардіографію з доплерографією виконували на апараті Sonos 5500 (Hewlett Packard, США) за розширеним протоколом, відповідно до рекомендацій Європейської асоціації фахівців із візуалізації серцево-судинної системи та із визначенням основних розмірів і об'ємів камер серця й магістральних судин, фракції викиду ЛШ, діастолічної функції та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за формулою Американського товариства фахівців з ехокардіографії [17], використання якої було рекомендовано Європейським товариством з артеріальної гіпертензії у 2013 р. [43]. Діастолічну функцію ЛШ досліджували за допомогою постійної доплерокардіографії спектра трансмітрального діастолічного потоку із визначенням швидкості кровотоку в систолу лівого передсердя (А), інтегралу швидкості кровотоку раннього діастолічного наповнення (Е). Як основні критерії використовували відношення Е/А, час сповільнення раннього трансмітрального потоку, пікову швидкість хвиль Е і А та час ізвольюмічного розслаблення. Використовували тканинну доплерографію із розміщенням контрольного об'єму на септальній частині мітрального кільця із визначенням амплітуди E' та відношення E'/E' .

Для верифікації ІХС навантажувальний тест проводили на тредмілі з використанням системи постійного ЕКГ-моніторингу (Cardio PC, Inpomed Medical, Угорщина). Коронарографію здійснювали при прямій катетеризації або за допомогою спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності.

Усі інструментальні дослідження виконували лікарі, які є спеціалістами у своїй галузі і які не були зацікавлені в результатах дослідження. Дослідження проводилися на одному й тому самому апараті, одним і тим же фахівцем.

Статистичне опрацювання результатів виконували за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21.0 з розрахунком середньої арифметичної величини (М) та середньої абсолютної похибки (m). Статистичну значущість різниці показників на етапах лікування визначали за допомогою парного тесту для середніх. Для

Таблиця 2

Динаміка показників ураження органів-мішеней, що вивчалися, на тлі лікування ($M \pm m$)

Показник	Без ІХС (n=30)		З ІХС (n=30)	
	На початку	Через 12 міс	На початку	Через 12 міс
ШППХе, м/с	11,9±0,7	9,4±0,8°	13,9±0,8	9,5±0,7°°
ШППХм, м/с	10,9±0,9	10,4±0,8	11,1±0,7	10,3±0,9
Гомілково-плечовий індекс	1,00±0,05	1,10±0,08	0,90±0,05	1,00±0,08
ТКІМмакс., мм	1,10±0,03	1,00±0,04	1,30±0,02***	1,20±0,03°°*
Альбумінурія, мг/добу	53,3±5,6	15,8±3,2°°°	72,5±7,6	14,8±3,1°°°
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	87,9±8,7	83,6±9,1	65,2±10,1	68,6±7,1
ІММЛШ, г/м ²	108,8±5,5	88,3±5,3°°	125,9±5,5*	108,3±6,3°°*
Е/А	0,93±0,06	1,30±0,08°°°	0,73±0,05**	1,20±0,08°°°
Е/Е'	9,9±0,2	7,6±0,5°°°	15,9±0,2****	7,3±0,4°°°
Індекс тривалості Корнела, мм · мс	2440,1±67,9	1987,2±66,8°°°	2948,4±77,2***	2687,2±56,8°°°**
Розмір ЛП, мм	41,1±0,2	38,1±0,3°°°	42,5±0,5**	41,1±0,4°°°**

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів відповідної групи на початку спостереження: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,02$; °°° $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів без ІХС на відповідному етапі спостереження: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$.

встановлення зв'язку динаміки параметрів, що вивчалися, проводили кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнта кореляції Спірмена та мультирегресійний аналіз.

Результати

Динаміка офісних рівнів САТ, ДАТ та ЧСС представлена на *рисунку*. Групи статистично значуще не відрізнялися за початковими і кінцевими рівнями САТ і ДАТ. Проте на етапах 1, 2, 3-й місяці лікування в групі пацієнтів з ІХС спостерігали статистично значуще нижчі рівні САТ і ДАТ, ніж у хворих без ІХС. ЧСС була статистично значуще нижчою в 2-й групі на всіх етапах лікування, адже більшість хворих приймали додатково β -адреноблокатори.

На тлі лікування спостерігали в обох групах статистично значуще зниження рівнів САТ/ДАТ за добу, день та ніч – відповідно на (22,3±0,1), (19,6±0,4), (26,1±0,2) / (8,2±0,2), (8,4±0,1), (7,9±0,1) мм рт. ст. у 1-й групі та на (20,7±0,1), (16,4±0,2), (25,1±0,1) / (12,6±0,1), (14,1±0,09), (11,5±0,1) мм рт. ст. у другій групі. При цьому при порівнянні у 1-й групі ступінь зниження добового, денного та нічного САТ був статистично значуще більшим, а ступінь зниження добового, денного та нічного ДАТ – статистично значуще меншим, ніж у 2-й групі ($P < 0,001$). Цільового середньодобового АТ досягнуто у 29 (98,7 %) пацієнтів 1-ї групи та у 28 (93,3 %) – 2-ї (різниця статистично не значуща). У кінці дослідження групи статистично значуще не відрізнялися за рівнями досяг-

нутого добового, денного та нічного САТ/ДАТ. Більш детально динаміку показників ДМАТ представлено в нашій попередній статті [5].

На початку дослідження ЦСАТ був дещо нижчим за офісний в обох групах – (142,8±2,5) проти (156,4 ±2,8) мм рт. ст. в 1-й та (141,8±3,5) проти (148,4±2,2) мм рт. ст. у 2-й групі. Через 12 міс лікування відбулося статистично значуще ($P < 0,001$) зниження його рівня до (118,3±2,7) та (121,3±2,7) мм рт. ст. відповідно в 1-й та 2-й групах. Нормального рівня (згідно з номограмами, інтегрованими в прилад) досягнули всі пацієнти. За ступенем зниження ЦСАТ групи статистично значуще не відрізнялися. Паралельно відбулося статистично значуще зменшення індексу приросту з (26,8±1,9) до (11,2±1,7) % ($P < 0,001$) в 1-й групі та з (29,9±3,2) до (20,1±1,8) % ($P < 0,02$) в 2-й групі. Ступінь зниження AIx_{75} у 2-й групі був статистично значуще меншим, ніж у 1-й, – (32,8±6,7) проти (58,2±5,6) % ($P < 0,005$), що пояснювалося більш частим застосуванням у цій групі β -адреноблокаторів, які через сповільнення ЧСС можуть збільшувати AIx_{75} та дещо нівелювати позитивний вплив фіксованої комбінації на цей показник.

Динаміку показників, які характеризують ураження органів-мішеней, представлено в *табл. 2*. На початку дослідження групи статистично значуще відрізнялися за деякими показниками ураження органів-мішеней. Так, у другій групі більш вираженими були ураження сонних артерій, гіпертрофія та порушення діастолічної функції ЛШ, збільшення розміру лівого передсердя (ЛП).

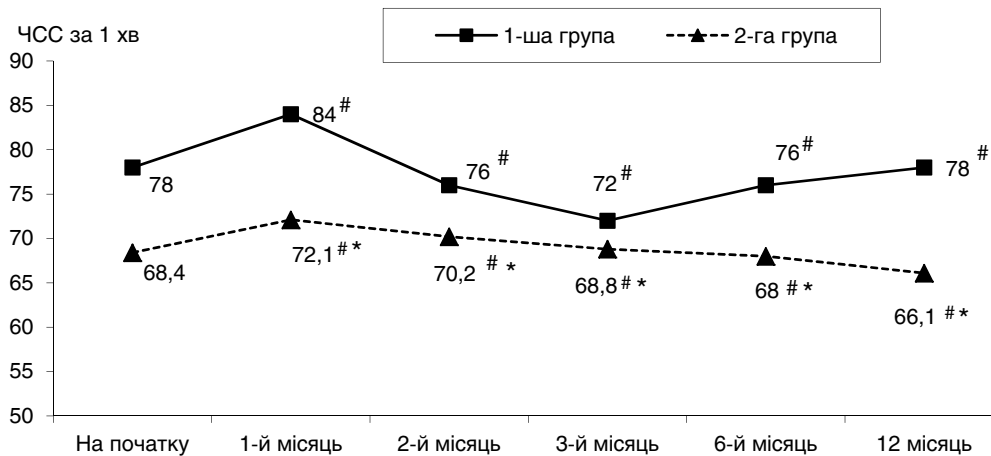
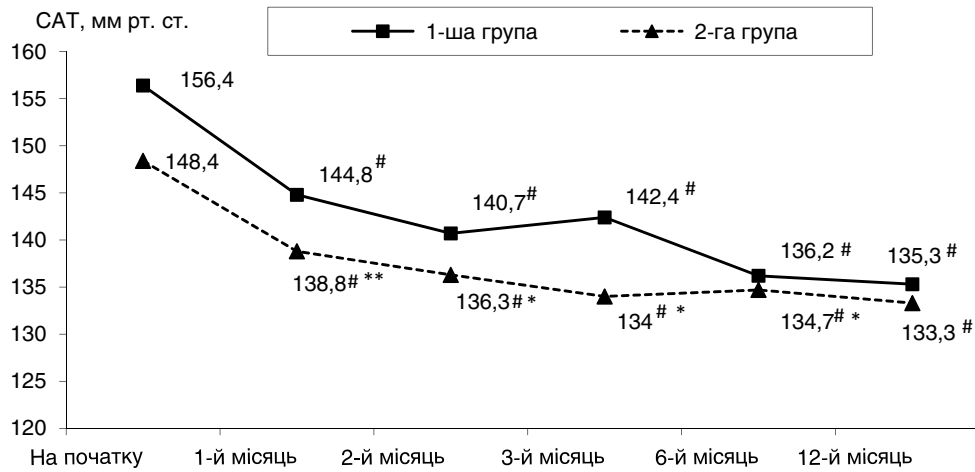
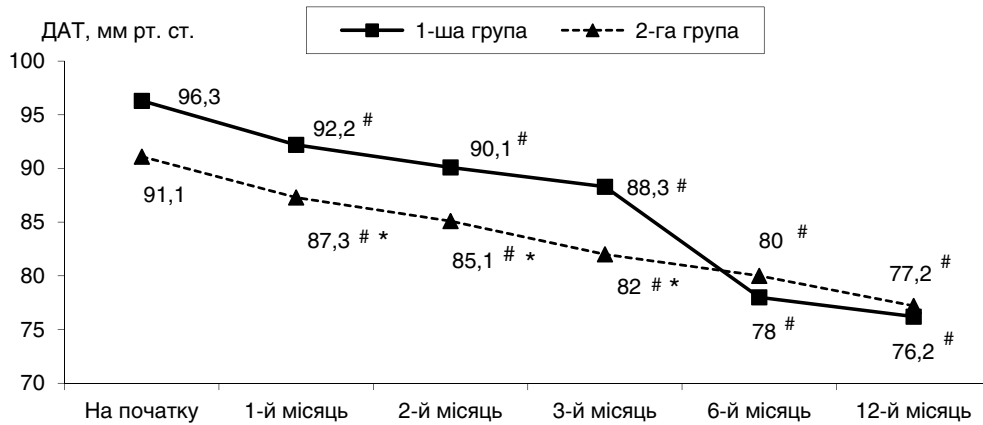


Рисунок. Динаміка офісного артеріального тиску та частоти скорочень серця на тлі призначеної терапії. # Різниця показників статистично значуща порівняно з початком ($P < 0,05$). * Різниця показників статистично значуща порівняно з 1-ю групою ($P < 0,05$).

Окрім того, пацієнти з ІХС мали дещо нижчу ШКФ, ніж хворі без ІХС, – ($87,9 \pm 8,7$) проти ($65,2 \pm 10,1$) мл/(хв · $1,73 \text{ м}^2$), але різниця не досягала статистичної значущості. Частково це могло бути пов'язано з дещо старшим віком пацієнтів з ІХС.

На тлі лікування в обох групах спостерігали статистично значуще поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій аорти та діастолічної функції ЛШ, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії ЛШ та розміру ЛП. Величина ТКІМ_{макс.} також зменшилася в обох групах, але статистичної значущості зміни досягли лише в пацієнтів з ІХС. Середня ТКІМ статистично значуще не змінилася в жодній із груп.

Функція нирок, яку оцінювали за величиною ШКФ, статистично значуще не змінилася, але значно зменшилася протеїнурія. Кількість пацієнтів, які на початку дослідження мали рівень альбуміну в добовій сечі більше норми (для чоловіків – більше 20 мг/добу, для жінок – більше 30 мг/добу), статистично значуще ($P < 0,05$), зменшилася з 12 (40 %) до 5 (16,7 %) у 1-й групі та з 18 (60 %) до 10 (33,3 %) – у 2-й. Таким чином, як і на початку дослідження, в кінці спостереження в групі з ІХС була статистично значуще більшою частка хворих з альбумінурією.

Більш детально динаміку ураження органів-мішеней в групах обстежених наведено в нашій попередній статті [5].

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом (табл. 3) виявилось, що і офісний САТ, і офісний ДАТ статистично значуще корелюють майже з одними і тими самими показниками ураження органів-мішеней, що і ЦСАТ (окрім гомілково-плечового індексу, який статистично значуще та зворотно асоціювався лише з величиною ЦСАТ). Проте ступінь кореляції ураження органів-мішеней був дещо більшим саме з величиною ЦСАТ. ШКФ та розмір ЛП статистично значуще не корелювали ні з офісним, ні з центральним АТ.

Таким чином, нами підтверджено отримані раніше дані [7], що ураження органів-мішеней асоціюється з рівнем САТ. Ступінь цієї кореляції є більшим із ЦСАТ, що пов'язано з патогенетичним впливом саме аортального тиску на органи-мішені, але те, що офісний САТ має статистично значущий зв'язок майже з тими же показниками, що і ЦСАТ, дозволяє в реальній клінічній практиці орієнтуватися на рівні офісного АТ.

Ступінь змін майже всіх показників, які характеризували ураження органів-мішеней, ста-

Таблиця 3

Кореляція показників (за Спірменом), що характеризували ураження органів-мішеней, із офісним та центральним систолічним артеріальним тиском

Показник	Офісний САТ	Центральний САТ
ШППХе	$r=0,45$; $P<0,001$	$r=0,58$; $P<0,001$
ШППХм	$r=0,4$; $P<0,001$	$r=0,56$; $P<0,001$
Гомілково-плечовий індекс	НЗ	$r=-0,33$; $P=0,04$
ТКІМ	$r=0,36$; $P=0,021$	$r=0,40$; $P=0,01$
Альбумінурія	$r=0,34$; $P=0,04$	$r=0,44$; $P=0,01$
ШКФ	НЗ	НЗ
ІММЛШ	$r=0,32$; $P=0,05$	$r=0,38$; $P=0,02$
Е/А	$r=0,30$; $P=0,05$	$r=0,32$; $P=0,05$
Е/Е'	$r=0,41$; $P=0,01$	$r=0,48$; $P=0,001$
Індекс тривалості Корнела	$r=0,34$; $P=0,05$	$r=0,38$; $P=0,048$
Розмір ЛП	НЗ	НЗ

Примітка. НЗ – кореляція статистично не значуща.

статистично значуще не відрізнявся в групах хворих з ІХС та без ІХС. Виняток становили ШППХе та показники діастолічної функції ЛШ. Так, ступінь зниження ШППХе був статистично значуще ($P < 0,005$) меншим у першій групі, ніж у другій, – ($2,5 \pm 0,2$) проти ($4,4 \pm 0,5$) м/с. Збільшення відношення Е/А та зменшення Е/Е' у групі хворих з ІХС було в більшому ступені – відповідно на ($64,4 \pm 1,8$) та ($54,1 \pm 2,2$) % проти ($39,8 \pm 3,1$) та ($23,2 \pm 3,2$) % ($P < 0,05$ для обох показників).

Для виявлення чинників, які асоціювалися зі зниженням показників, що характеризували ураження органів-мішеней, було проведено однофакторний та багатфакторний (табл. 4) регресійні аналізи. В обох групах спостерігали статистично значущу асоціацію між величиною Δ ШППХе, з одного боку, та Δ САТ_{оф.}, Δ ЦСАТ, Δ ШППХм, Δ альбумінурія та Δ Е/Е' – з іншого боку. Окрім того, в групі пацієнтів з ІХС мали значення вік (у хворих, старших за віком, ШППХ зменшувалася в меншому ступені) та регрес величини ТКІМ_{макс.}

Таким чином, основними чинниками, пов'язаними з динамікою величини ШППХе, були зміни АТ (офісного та центрального), а також вік хворих (у групі з ІХС). Інші чинники (стать, ІМТ, наявність цукрового діабету) не мали самостійного значення для регресу величини ШППХе під впливом призначеної терапії на основі фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну. Зв'язок змін величини ШППХе із регресом ураження органів-мішеней (зменшення альбумінурії, діастолічної дисфункції в обох групах та

Таблиця 4

Результати багатфакторного регресійного аналізу: кореляція між динамікою показників, які характеризують ураження органів-мішеней, та досліджуваними показниками в групах пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Модель	Без ІХС	З ІХС	Модель	Без ІХС	З ІХС
	Δ ШППХе			Δ Е/А	
Δ САТоф.	$\beta=1,90$; P=0,02	$\beta=1,28$; P=0,04	Δ САТоф.	НЗ	$\beta=0,78$; P=0,05
Δ ЦСАТ	$\beta=2,80$; P=0,01	$\beta=3,18$; P=0,03	Δ ЦСАТ	$\beta=0,72$; P=0,02	$\beta=0,72$; P=0,03
Вік > 60 років – 1, < 60 – 0	НЗ	$\beta=0,67$; P=0,05	Δ САТдоб.	$\beta=0,78$; P=0,04	НЗ
Δ ШППХм	$\beta=3,6$; P<0,001	$\beta=1,68$; P=0,01	Δ АІх ₇₅	$\beta=0,6$; P=0,001	$\beta=0,75$; P=0,05
Δ Альбумінурія	$\beta=2,78$; P=0,003	$\beta=1,78$; P=0,003	Δ ШППХе	НЗ	НЗ
Δ ТКІМ	НЗ	$\beta=2,1$; P=0,001	Δ ІММЛШ	$\beta=0,49$; P=0,03	$\beta=0,48$; P=0,03
Δ Е/А	НЗ	НЗ			
Δ Е/Е'	$\beta=1,52$; P=0,02	$\beta=1,21$; P=0,05			
	Δ ШППХм			Δ ТКІМмакс.	
Δ САТоф.	$\beta=1,28$; P=0,01	$\beta=1,28$; P=0,01	Δ ЦСАТ	НЗ	$\beta=1,42$; P=0,01
Δ ДАТоф.	$\beta=1,58$; P=0,02	НЗ	Δ САТдоб.	НЗ	$\beta=1,98$; P=0,02
Δ ЦСАТ	$\beta=1,78$; P=0,05	$\beta=1,40$; P=0,03	Δ ШППХе	НЗ	$\beta=2,3$; P=0,001
Δ ШППХе	$\beta=3,6$; P<0,001	$\beta=1,68$; P=0,001			
	Δ Альбумінурія			Δ ЛП	
Δ ЦСАТ	$\beta=1,32$; P=0,005	$\beta=1,32$; P=0,01	Δ ЦСАТ	$\beta=2,06$; P=0,01	$\beta=1,66$; P=0,02
Δ САТдоб.	$\beta=1,80$; P=0,02	$\beta=1,9$; P=0,02	Δ САТдоб.	$\beta=1,48$; P=0,04	НЗ
Δ АІх ₇₅	$\beta=2,52$; P=0,002	$\beta=1,48$; P=0,02	Δ Е/Е'	$\beta=2,8$; P=0,02	$\beta=2,3$; P=0,002
Δ ШППХе	$\beta=2,78$; P=0,003	$\beta=1,78$; P=0,003	Δ ІММЛШ	$\beta=3,8$; P=0,002	$\beta=2,46$; P=0,002
Δ ІММЛШ	$\beta=4,4$; P=0,01	$\beta=3,2$; P=0,01			
ЦД – 1, немає – 0	НЗ	$\beta=0,90$; P=0,05			
	Δ ІММЛШ			Δ Е/Е'	
Δ САТоф.	$\beta=2,34$; P=0,01	$\beta=3,34$; P=0,04	Δ ЦСАТ	$\beta=1,88$; P=0,03	$\beta=1,23$; P=0,01
Δ ДАТоф.	$\beta=1,99$; P=0,03	НЗ	Δ САТдоб.	$\beta=1,38$; P=0,02	НЗ
Δ ЦСАТ	$\beta=3,52$; P=0,001	$\beta=5,35$; P=0,001	Δ ДАТдоб.	$\beta=1,12$; P=0,05	НЗ
Δ САТдоб.	$\beta=2,68$; P=0,02	$\beta=1,88$; P=0,01	Δ ЛП	$\beta=2,8$; P=0,02	$\beta=2,3$; P=0,002
Δ Е/А	$\beta=0,49$; P=0,03	$\beta=0,48$; P=0,05	Δ ШППХе	$\beta=1,52$; P=0,01	$\beta=1,21$; P=0,05
Δ Е/Е'	$\beta=1,4$; P=0,01	$\beta=4,5$; P=0,01	Δ ІММЛШ	$\beta=1,4$; P=0,01	$\beta=4,5$; P=0,01
Δ ЛП	$\beta=3,8$; P=0,002	$\beta=2,46$; P=0,002			
Δ Альбумінурія	$\beta=4,4$; P=0,01	$\beta=3,2$; P=0,01			

Примітка. НЗ – кореляція статистично не значуща. САТоф. – офісний систолічний артеріальний тиск; ДАТоф. – офісний діастолічний артеріальний тиск; САТдоб. – добовий систолічний артеріальний тиск; ЦД – цукровий діабет.

зменшення величини ТКІМмакс. у групі з ІХС), ймовірно, відображає паралельний процес позитивних змін у органах-мішенях на тлі терапії. Окрім того, можливо, що поліпшення еластичних властивостей аорти могло сприяти зменшенню навантаження на серце та поліпшенню діастолічної функції ЛШ.

Гомілково-плечовий індекс статистично значуще не змінився на тлі терапії. За даними однофакторного аналізу, величина зменшення гомілково-плечового індексу статистично значуще корелювала в обох групах зі змінами ЦСАТ та була меншою в групі без ІХС у пацієнтів віком 60 років та старших. При багатфакторному аналізі статистично значущої кореляції з жодним показником, що вивчалися, не виявлено.

При проведенні багатфакторного аналізу (див. табл. 4) статистично значущими були зв'язки Δ ШППХм з показниками Δ САТоф., Δ ЦСАТ та Δ ШППХе. Окрім того, в групі без ІХС

показник Δ ШПРХм був тим більшим, чим більшим було зниження офісного ДАТ. Можливо, що це є відображенням зменшення периферичного опору – і рівень ДАТ, і рівень ШПРХм пов'язані з тонусом саме м'язових артеріальних судин.

ТКІМ статистично значуще не змінилася в групі пацієнтів без ІХС, і, можливо, саме тому нами не знайдено статистично значущого зв'язку між Δ ТКІМмакс. та динамікою показників, що вивчали, в цій групі. Серед хворих на ІХС при багатфакторному регресійному аналізі спостерігали статистично значущу кореляцію між змінами ТКІМмакс. та Δ ЦСАТ, Δ САТдоб. і Δ ШППХе.

Зменшення рівня альбумінурії в обох групах за даними однофакторного регресійного аналізу асоціювалося зі зменшенням офісного САТ і ДАТ, ЦСАТ, добового САТ. Окрім того, наявність цукрового діабету та вік 60 років і більше зменшували величину зниження альбумінурії в пацієнтів з ІХС. Серед показників, що характеризують динаміку

ураження органів-мішеней, зменшення альбумінурії було тим більшим, чим більше поліпшувалися пружно-еластичні властивості артерій (знижувалися ШПРХе, Alx_{75}) та зменшувалася гіпертрофія ЛШ. При проведенні багатофакторного аналізу майже всі встановлені при однофакторному аналізі зв'язки (окрім віку) зберегли свою статистичну значущість (див. табл. 4).

Зменшення іншого показника, що характеризує ураження нирок, – ШКФ – статистично значуще зворотно корелювало лише зі зниженням добового САТ і ДАТ у групі хворих без ІХС та було більшим серед осіб віком 60 років і більше в групі з ІХС. При багатофакторному аналізі статистично значущих зв'язків не виявлено.

Регрес гіпертрофії ЛШ в обох групах за даними однофакторного регресійного аналізу був більшим при більшому зниженні офісного, добового, центрального САТ і ДАТ та меншим у пацієнтів більш старшого віку та з більшим ІМТ (у групі без ІХС) і з цукровим діабетом (група з ІХС). Зменшення ІММЛШ статистично значуще супроводжувалося поліпшенням діастолічної функції ЛШ (зменшенням E/E' , збільшенням E/A), зменшенням розміру ЛП та зменшенням Alx_{75} . При багатофакторному аналізі (див. табл. 4) зберігалася статистично значуща кореляція між Δ ІММЛШ та зменшенням рівнів офісного, добового та центрального САТ і позитивною динамікою показників, що характеризували діастолічну функцію, та розміру ЛП.

Основний показник, що характеризує порушення діастолічної функції ЛШ, – E/E' – в обох групах статистично значуще зменшувався при більшому зменшенні офісного САТ і ДАТ, ЦСАТ. Окрім того, в групі без ІХС поліпшення діастолічної функції асоціювалося зі зменшенням добового САТ і ДАТ та було меншим у пацієнтів віком 60 років і старших. Показник $\Delta E/E'$ статистично значуще корелював зі зменшенням Alx_{75} , ШППХе, ІММЛШ та зменшенням розмірів ЛП. При проведенні багатофакторного аналізу (див. табл. 4) збереглася статистично значуща кореляція зі зменшенням ЦСАТ, розміру ЛП, ШППХе та ІММЛШ. Окрім того, в групі пацієнтів без ІХС статистично значущий зв'язок спостерігали зі зменшенням добового САТ і ДАТ.

Збільшення показника E/A в обох групах за даними однофакторного регресійного аналізу статистично значуще корелювало зі зменшенням офісного АТ та ЦСАТ. У групі без ІХС зміни цього показника були меншими в осіб, старших

за віком та в разі наявності цукрового діабету, і більшими – при більшому зниженні середньодобового САТ. Серед показників, що характеризували ураження органів-мішеней, статистично значущий зв'язок виявлено лише з динамікою ШПРХе, ІММЛШ, Alx_{75} . При багатофакторному аналізі (див. табл. 4) у групі без ІХС зберігся статистично значущий зв'язок між $\Delta E/A$ та Δ ЦСАТ, Δ САТдоб., ΔAlx_{75} та Δ ІММЛШ. У групі з ІХС – між $\Delta E/A$ та Δ ЦСАТ, Δ САТоф., ΔAlx_{75} та Δ ІММЛШ.

Зменшення розміру ЛП в обох групах асоціювалося зі зниженням офісного АТ та ЦСАТ. Окрім того, у групі з ІХС менший регрес цього показника відбувався у хворих віком 60 років і старших. У групі без ІХС додатково спостерігали статистично значущу кореляцію зменшення розміру ЛП зі зниженням середньодобового САТ.

Позитивна динаміка розміру ЛП в обох групах асоціювалася з поліпшенням внутрішньо-серцевої гемодинаміки на тлі зменшення гіпертрофії ЛШ, зменшення його діастолічної дисфункції та зменшення Alx_{75} .

При багатофакторному аналізі в обох групах зберігалася статистично значуща кореляція лише динаміки розміру ЛП зі зниженням ЦСАТ, поліпшенням діастолічної функції та зменшенням гіпертрофії ЛШ. У групі без ІХС додатково ще існувала асоціація зі ступенем зниження добового САТ.

Обговорення

Проведений аналіз продемонстрував, що є спільні та відмінні чинники, з якими асоціюється регрес ураження органів-мішеней у хворих на АГ без ІХС та з ІХС. Сумарно вони представлені в табл. 5, 6. Зниження ЦСАТ на тлі терапії, яка базувалася на фіксованій комбінації периндоприлу та амлодипіну, корелювало з позитивною динамікою майже всіх показників ураження органів-мішеней в обох групах (див. табл. 5), що не є дивним, адже, вважається, що саме центральний АТ має більше значення для ураження органів-мішеней та виникнення серцево-судинних ускладнень, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії [26, 33, 38]. Кореляційний аналіз підтвердив, що зменшення ступеня гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ, ураження нирок та жорсткості артерій пов'язано, перш за все, з позитивним впливом фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на рівень аортального САТ. Цей вплив є майже однаковим у хворих на АГ з ІХС та без ІХС.

Таблиця 5
Спільні та відмінні для пацієнтів з ІХС та без ІХС фактори, які статистично значуще корелювали із регресом ураження органів-мішеней

Показник	Група без ІХС	Група з ІХС
	Відмінні	
ΔШППХе	–	Вік > 60 років
ΔЕ/А	ΔСАТдоб.	ΔСАТоф.
ΔШППХм	ΔДАТдоб.	–
ΔАльбумінурія	–	Наявність ЦД
ΔЛП	ΔСАТдоб.	–
ΔІММЛШ	ΔДАТоф.	–
ΔЕ/Е'	ΔСАТдоб., ΔДАТдоб.	–
ΔТКІМмакс.	–	ΔЦСАТ, ΔСАТдоб., ΔШПРХе
Спільні		
ΔШППХе	ΔЦСАТ, ΔСАТоф.	
ΔЕ/А	ΔЦСАТ	
ΔШППХм	ΔЦСАТ, ΔСАТоф.	
ΔАльбумінурія	ΔЦСАТ, ΔСАТдоб.	
ΔЛП	ΔЦСАТ	
ΔІММЛШ	ΔЦСАТ, ΔСАТоф., ΔСАТдоб.	
ΔЕ/Е'	ΔЦСАТ	

Окрім того, в нашому дослідженні незалежно від наявності ІХС зниження офісного САТ асоціювалося зі зменшенням величин ШППХе, ШППХм та ІММЛШ. В основному, це пояснюється тим, що визначення аортального САТ відбувалося непрямим методом на основі калібрування кривої пульсової хвилі за даними вимірювання АТ на плечовій артерії. При обчисленні вищій офісний САТ автоматично обумовлював вищій рівень ЦСАТ. Для жорсткості артерій та виникнення гіпертрофії ЛШ рівень АТ має безпосереднє та найбільш суттєве, ніж інші чинники, значення. Тому при багатофакторному аналізі збереглася кореляція між зменшенням величини цих показників та офісного САТ.

Зниження добового САТ асоціювалося зі зменшенням рівня альбумінурії та ІММЛШ.

Можливо, що саме для цих показників має значення не тільки рівень підвищення тиску в конкретний момент вимірювання центрального або офісного АТ, але і який він є протягом доби. Ми не визначали асоціації між ураженням органів-мішеней та індексом навантаження часом, але, за даними попередніх досліджень, відомо, що цей індекс незалежно корелює з гіпертрофією ЛШ та ураженням нирок [42].

Відмінності груп щодо кореляції динаміки показників, які характеризували ураження органів-мішеней, зі зниженням АТ та іншими чинниками представлено в табл. 5. Виявлено, що для пацієнтів без ІХС зниження добового САТ додатково мало незалежне значення для зменшення діастолічної дисфункції та розміру ЛП, добового ДАТ – для зменшення співвідношення Е/Е'. У хворих на ІХС більш старший вік асоціювався з меншою динамікою величини ШПРХе, зниження офісного САТ – зі збільшенням співвідношення Е/А, наявність цукрового діабету – з меншим впливом лікування на альбумінурію. Окрім того, в цій групі, на відміну від групи хворих без ІХС, спостерігалася позитивна динаміка величини ТКІМ при зменшенні ЦСАТ, добового САТ.

Таким чином, регрес ураження майже всіх органів-мішеней під впливом лікування фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну відбувався незалежно від наявності ІХС і асоціювався, перш за все, зі зниженням ЦСАТ. Додатково, зменшення рівня альбумінурії та ІММЛШ незалежно від ЦСАТ корелювало зі зниженням добового САТ. У пацієнтів без ІХС показники ДМАТ дуже тісно корелювали з ураженням серця, а у хворих на ІХС – з динамікою величини ТКІМ, що є маркером ураження артерій не тільки гіпертензивного генезу, а й атеросклеротичного. Вік та наявність цукрового діабету зменшували ступінь зниження ШПРХе та альбумінурії відповідно лише в 2-й групі, що, ймовірно, пов'язано з малою кількістю цих пацієнтів саме в групі без ІХС.

Таблиця 6
Наявність спільних для пацієнтів з ІХС та без ІХС кореляцій показників динаміки ураження органів-мішеней один з одним

Показник	ΔШППХе	ΔЕ/А	ΔШППХм	ΔАльбумінурія	ΔЛП	ΔІММЛШ	ΔЕ/Е'	ΔАІx ₇₅
ΔШППХе			+	+			+	
ΔЕ/А						+		+
ΔШППХм	+							
ΔАльбумінурія	+					+		
ΔЛП						+	+	
ΔІММЛШ		+		+	+		+	
ΔЕ/Е'	+				+	+		

Виявлена залежність регресу ураження органів-мішеней від змін рівня АТ була деякою мірою очікуваним результатом. Проте відомо, що на ступінь цього регресу можуть впливати й інші фактори. Можливо, мають значення так звані плейотропні (незалежні від зниження АТ) ефекти призначених препаратів: зменшення впливу оксидативного стресу на ендотелій, поліпшення ендотеліальної функції, модифікація агрегації тромбоцитів, зменшення вазоконстрикції в атеросклеротичних вінцевих артеріях та ішемії міокарда. Це підтверджують дані деяких досліджень (LIVE, MARVAL, PREMIER), в яких показано, що при однаковому контролі АТ деякі препарати краще, ніж препарат контролю, зменшували ураження органів-мішеней [18, 27, 41].

Окрім того, як і показало наше дослідження, супутні стани (більший вік, наявність цукрового діабету) також можуть змінювати ефективність терапії в регресі ураження органів-мішеней. Так, з віком спостерігаються більш виражені порушення пружно-еластичних властивостей артерій та гіпертрофія ЛШ як у пацієнтів з АГ, так і з нормальним АТ, як з ІХС, так і без ІХС [13–15, 25, 32, 36]. Це пов'язано зі зменшенням продукції оксиду азоту, збільшенням колагенових та зменшенням еластичних волокон у стінках судин та в міокарді, зменшенням абсолютної кількості кардіоміоцитів з віком та гіпертрофією тих кардіоміоцитів, які залишилися [9, 10, 28, 29]. Те, що ці чинники мали значення лише в пацієнтів з ІХС, можна пояснити тим, що хворі саме в цій групі були старшими і, відповідно, вплив віку на ураження органів-мішеней у них був сильнішим.

Хоча наші пацієнти отримували терапію, яка передбачала препарати, що зменшують смертність та мають нефропротекторні властивості, зокрема і при цукровому діабеті [22, 30], сама наявність цукрового діабету впливала на ефективність нашої терапії щодо зменшення рівня альбумінурії в осіб з ІХС. Ймовірно, це пов'язано з прямими негативними змінами, які відбуваються в нирках при цукровому діабеті – інсулінорезистентність, гломерулярна ендотеліальна дисфункція, зменшення товщини ендотеліального глікокаліксу, збільшення прозапальних цитокінів [35] – і які неможливо повністю усунути тільки антигіпертензивною терапією. Те, що в пацієнтів без ІХС ми не спостерігали статистично значущого негативного впливу цукрового діабету на рівень альбумінурії, ймовірно, пов'язано з малою кількістю таких хворих.

На регрес ураження деяких органів-мішеней може впливати стан інших органів-мішеней. Так, за даними деяких досліджень, порушення еластичних властивостей артерій асоціюється незалежно від рівня АТ та інших клініко-демографічних факторів із гіпертрофією та діастолічною дисфункцією ЛШ, альбумінурією, ТКІМ [8, 12, 16, 19, 20, 40]. При цьому ураження аорти розглядається і як ознака ураження органа-мішені при АГ (тобто йде паралельний процес змін і в судинах, і в серці, і в нирках), і як патогенетичний фактор для збільшення ступеня ураження інших органів-мішеней. Антагоністи кальцію та інгібітори АПФ мають позитивний вплив на жорсткість артерій, незалежно від їх впливу на тиск розтягування (залежить від рівня АТ) [23, 24, 31, 34, 39]. Ступінь впливу інгібіторів АПФ на артерії може бути частково генетично детермінованим. Так, поліморфізм гена рецепторів ангіотензину II 1-го типу впливає на можливість периндоприлу знижувати АТ та ШППХ [11]. У пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності периндоприл та нітрендипін однаково знижували АТ, ШППХ та Alx_{75} , але тільки периндоприл зменшував ГЛШ [23].

У зв'язку з цим проаналізували спільні для обох груп кореляції показників динаміки ураження органів-мішеней один з одним (див. табл. 6). Виявлено, що зменшення величини ШППХ асоціюється, незалежно від зниження АТ та наявності ІХС, зі зменшенням величини ШППХм, альбумінурії та відношення E/E' . Також, незалежно від зменшення рівня АТ та наявності ІХС, зменшення ІММЛШ асоціюється з поліпшенням діастолічної функції ЛШ (збільшення E/A та зменшення E/E'), зменшенням розміру ЛП та рівня альбумінурії. Тобто встановлено, що не тільки ступінь ГЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ, альбумінурії асоціюються із жорсткістю аорти, а і їх зменшення на тлі терапії. Аналогічно, більш позитивна динаміка ІММЛШ буде асоціюватися з більш значним поліпшенням діастолічної функції та зменшенням розміру ЛП. Це має практичне значення, адже важливим стає призначення не просто препаратів, які знижують АТ, а й тих, які краще впливають на пружно-еластичні властивості артерій та гіпертрофію міокарда за рахунок плейотропних ефектів. Фіксована комбінація периндоприлу та амлодипіну є саме такою комбінацією.

Обмеження дослідження

Проведене дослідження мало певні обмеження. По-перше, воно було одноцентровим та охоплювало невелику кількість пацієнтів. Проте статистичні методи опрацювання результатів були валідними для цієї кількості хворих. По-друге, дослідження не було сліпим щодо прийому препарату. Але участь усіх фахівців, які проводили інструментальні методи дослідження, обмежувалася тільки проведенням конкретного дослідження, і вони не були прямо зацікавлені в позитивних результатах і не займалися призначенням антигіпертензивної терапії. По-третє, не було групи порівняльної терапії. Можливо, що призначення іншої терапії також би приводило до регресу ураження органів-мішеней та забезпечувало якісний контроль АТ. Але, дослідження EPHEC мало за мету не просто оцінити ефективність фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, а й порівняти, як відбувається регрес ураження органів-мішеней у хворих на АГ з ІХС або без ІХС. Для цього хворі мали отримувати відносно схожу антигіпертензивну терапію. Такою терапією стало застосування фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, яка показана як пацієнтам з АГ, так і хворим на ІХС [1]. По-четверте, протягом року хворих додатково лікували статинами, які, з одного боку, могли вплинути на показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, з іншого боку, могли підсилювати дію антигіпертензивних препаратів, зокрема щодо зниження АТ.

Висновки

1. Ефективне щодо зниження артеріального тиску лікування на основі оригінальної комбінації периндоприлу та амлодипіну в групах пацієнтів з ішемічною хворобою серця та без неї приводило до статистично значущого поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій аорти та діастолічної функції лівого шлуночка, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії лівого шлуночка та розміру лівого передсердя.

2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігали різний ступінь змін показників ураження органів-мішеней залежно від наявності ішемічної хвороби серця. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця порівняно з хворими без ішемічної хвороби серця були статистично значуще більшими ступінь зниження швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного типу

((4,4±0,5) м/с проти (2,5±0,2) м/с) та відношення E/E' (54,1 проти 23,2 %), ступінь збільшення відношення E/A (64,4 проти 39,8 %). Максимальна товщина комплексу інтима – медія статистично значуще зменшилася лише в пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

3. Зменшення ступеня гіпертрофії та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, ураження нирок та жорсткості артерій було пов'язано, перш за все, із позитивним впливом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на рівень аортального систолічного артеріального тиску. Цей вплив був однаковим у хворих на артеріальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця та без неї. Зниження добового систолічного артеріального тиску незалежно від зниження центрального систолічного артеріального тиску асоціювалося зі зменшенням рівня альбумінурії та індексу маси міокарда лівого шлуночка.

4. У пацієнтів без ішемічної хвороби серця зниження добового систолічного артеріального тиску додатково мало незалежне значення для зменшення діастолічної дисфункції та розміру лівого передсердя, зниження добового діастолічного артеріального тиску – для зменшення співвідношення E/E' . У пацієнтів з ішемічною хворобою серця більш старший вік асоціювався з меншою динамікою швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного типу, зниження офісного систолічного артеріального тиску – зі збільшенням відношення E/A , наявність цукрового діабету – з меншим впливом лікування на альбумінурію. Окрім того, в цій групі, на відміну від групи хворих без ішемічної хвороби серця, спостерігали позитивну динаміку товщини комплексу інтима – медія при зменшенні центрального систолічного артеріального тиску, добового систолічного артеріального тиску.

5. Зменшення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного типу асоціюється, незалежно від зниження артеріального тиску та наявності ішемічної хвороби серця, зі зменшенням швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях м'язового типу, альбумінурії та співвідношення E/E' . Також незалежно від зменшення рівня артеріального тиску та наявності ішемічної хвороби серця зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка асоціюється з поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка (збільшення E/A та зменшення E/E'), зменшенням розміру лівого передсердя та рівня альбумінурії.

Проведення дослідження стало можливим завдяки освітньому гранту, наданому компанією «Серв'є Україна» (Франція). Автори цієї статті не отримували грошової винагороди при проведенні дослідження. Автори Г.Д. Радченко та Ю.М. Сіренко отримували грошові винагороди від компанії «Серв'є Україна» (Франція) за проведення освітніх лекцій для лікарів.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – Ю.С., Г.Р. збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – Л.М.

Література

1. Компендіум. Лікарські засоби / За ред. В.М. Коваленка та А.П. Вікторова. – К.: Моріон, 2010. – С. 219.
2. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. – К., 2011. – 49 с.
3. Радченко Г., Муштенко Л., Торбас О. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (первинні результати дослідження EPHES) // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – № 4. – С. 27–41.
4. Радченко Г., Муштенко Л., Торбас О. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця (результати дослідження EPHES) // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 2. – С. 77–92.
5. Радченко Г., Муштенко Л., Торбас О. та ін. Порівняння впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з та без ішемічної хвороби серця (результати дослідження EPHES) // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 5. – С. 11–25.
6. Радченко Г.Д., Торбас О.О., Сіренко Ю.М. Клінічне значення тиску, виміряного різними способами, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Артеріальна гіпертензія. – 2014. – № 5. – С. 41–48.
7. Торбас О.О., Радченко Г.Д. Порівняння значення офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску у формуванні ураження органів-мішеней // Артеріальна гіпертензія. – 2014. – № 3. – С. 49–53.
8. Agoşton-Coldea L., Mocan T., Bobar C. Arterial stiffness and left ventricular diastolic function in the patients with hypertension // Rom. J. Intern. Med. – 2008. – Vol. 46 (4). – P. 313–321.
9. Anversa P., Hiler B., Ricci R. et al. Myocyte cell loss and myocyte hypertrophy in the aging rat heart // J. Am. Coll. Cardiol. – 1986. – Vol. 8. – P. 1441–1448. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80321-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80321-7)
10. Anversa P., Palackal T., Sonnenblick E.H. et al. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart // Circ. Res. – 1990. – Vol. 67. – P. 871–885. <https://doi.org/10.1161/01.RES.67.4.871>
11. Balkestein E.J., Staessen J.A., Wang J.G. et al. Carotid and femoral artery stiffness in relation to three candidate genes in a white population. – Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 1190–1197. <https://doi.org/10.1161/hy1101.095992>
12. Bouchi R., Babazono T., Mugishima M. et al. Arterial Stiffness Is Associated With Incident Albuminuria and Decreased Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetic Patients // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 2570–2575. <https://doi.org/10.2337/dc11-1020>
13. Cheng S., Fernandes V.R.S., Bluemke D.A. et al. Age-Related Left Ventricular Remodeling and Associated Risk for Cardiovascular Outcomes. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Circulation: Cardiovascular Imaging. 2009. – Vol. 2. – P. 191–198. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.819938>
14. Cuspidi C., Meani S., Sala C. et al. Age related prevalence of severe left ventricular hypertrophy in essential hypertension: echocardiographic findings from the ETODH study // Blood press. – 2012. – Vol. 21(3). – P. 139–145. doi: 10.3109/08037051.2012.668662.
15. Diaz A., Galli C., Tringler M., Ramirez A., Fischer E. Reference Values of Pulse Wave Velocity in Healthy People from an Urban and Rural Argentinean Population // Intern. J. Hypertension. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/653239>
16. Dong I Shin, Ki-Bae Seung, Hye Eun Yoon, Byung-Hee Hwang et al. Microalbuminuria is Independently Associated with Arterial Stiffness and Vascular Inflammation but not with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes or Essential Hypertension // J. Korean Med. Sci. – 2013. – Vol. 28. – P. 252–260. doi: 10.3346/jkms.2013.28.2.252
17. Foppa M., Duncan B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? // Cardiovasc Ultrasound. 2005. – Vol. 3. – P. 17. doi: 10.1186/1476-7120-3-17
18. Gosse Ph., Sheridan D., Zannad F. et al. on behalf of the LIVE investigators. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study // J. Hypertension. – 2000. – Vol. 18. – P. 1465–1475.
19. Jaroch J., Łoboz Grudzień K., Bociąga Z. et al. The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension // Kardiol. Pol. – 2012. – Vol. 70 (3). – P. 223–231.
20. Kim B.J., Lee H.A., Kim N.H. et al. The association of albuminuria, arterial stiffness, and blood pressure status in nondiabetic, nonhypertensive individuals // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29 (11). – P. 2091–2098. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b5627
21. Levey A., Stevens L., Schmid C. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604–612.
22. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1456–1462. doi: 10.1056/NEJM19931113292004
23. London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 2786–2796. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.6.2786>
24. Mahmud A., Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 321–325. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02313-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02313-5)
25. McEniery C., Yasmin, Hall I. et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1753–1760. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.037>
26. McEniery C., Yasmin, McDonnell B. et al. on behalf of the ACCT Investigators. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors. The anglo-cardiff collaborative trial II // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1476–1482. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105445.
27. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER // Hypertension. – 2003. – Vol. 41 (5). – P. 1063–1071. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000064943.51878.58>
28. Olivetti G., Giordano G., Corradi D. et al. Gender differences and aging: effects on the human heart // J. Am. Coll. Cardiol. –

- 1995.– 26.– P. 1068–1079. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00282-8](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00282-8)
29. Olivetti G., Melissari M., Capasso J.M., Anversa P. Cardio-myopathy of the aging human heart: myocyte loss and reactive cellular hypertrophy // *Circ. Res.*– 1991.– Vol. 68.– P. 1560–1568. <https://doi.org/10.1161/01.RES.68.6.1560>
30. Ostergren J., Poulter N.R., Sever P.S. et al.; ASCOT investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes // *J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 26 (11).– P. 2103–2111. doi: 10.1097/HJH.0b013e328310e0d9
31. Pannier B.M., Guerin A.P., Marchais S.J., London G.M. Different aortic reflection wave responses following long-term angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-blocker in essential hypertension // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*– 2001.– Vol. 28.– P. 1074–1077. doi: 10.1046/j.1440-1681.2001.03570.x
32. Rogers W., Hu Y., Coast D. et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2001.– Vol. 38.– P. 1123–1129. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01504-2
33. Roman M., Devereux R., Kizer J. et al. High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome The Strong Heart Study // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54.– P. 1730–1733. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.070.
34. Safar M. Macro- and microcirculation in hypertension.– Lippincott Williams & Wilkins: London, 2005.– 151 p.
35. Satchell S., Tooke J. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? // *Diabetologia.*– 2008.– Vol. 51 (5).– P. 714–725. doi: 10.1007/s00125-008-0961-8
36. Simonson E., Nakagawa K. Effect of age on pulse wave velocity and «Aortic Ejection Time» in Healthy men and in men with coronary artery disease // *Circulation.*– 1960.– Vol. XXII.– P. 126–129. doi: 10.1161/01.CIR.22.1.126
37. Stein J., Korcarz C., Hurst R. et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society of vascular medicine // *J. Am. Society Echoc.*– 2008.– Vol. 21 (2).– P. 93–111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
38. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 1213–1225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
39. Tomiyama H., Kimura Y., Sakuma Y. et al. Effects of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 1998.– Vol. 11.– P. 682–689 doi: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(98\)00049-1](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(98)00049-1)
40. Van den Meiracker A.H., Mattace-Raso F. US. Large artery stiffness and microalbuminuria: a causal relationship? // *J. Hypertension.*– 2009.– Vol. 27.– P. 1355–1357. dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832d2149, hdl.handle.net/1765/27133
41. Viberti G., Wheeldon N.M. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106 (6).– P. 672–678. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000024416.33113.0A>
42. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics.– N. Jersey: Humana Press, 2001.– P. 308.
43. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertension.*– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

Надійшла 01.07.2017 р.

Регресс поражения органов-мишеней на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

А.Д. Радченко, Л.А. Муштенко, Ю.Н. Сиренко

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить факторы, которые ассоциируются с регрессом поражения органов-мишеней на фоне терапии фиксированной комбинацией (ФК) периндоприла и амлодипина, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия ишемической болезни сердца – ИБС (на основании анализа результатов исследования EPNES).

Материал и методы. В исследование EPNES включили 60 пациентов с АГ в возрасте старше 30 лет: 1-я группа – 30 пациентов без ИБС, вторая – 30 пациентов с ИБС. Всем больным в день рандомизации назначали ФК периндоприл/амлодипин в начальной дозе 5/5 мг один раз в сутки. При необходимости (артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт. ст.) дозы компонентов ФК увеличивали постепенно каждые 2 нед до 10/10 мг. Всем больным проводили: измерение массы тела и роста, офисных уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД и частоты сокращений сердца, суточное мониторирование АД, определение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного типов, центрального САД (ЦСАД), индекса аугментации, биохимическое исследование крови, электрокардиографию, эхокардиографию с доплерографией, измерение лодыжечно-плечевого индекса, максимальной толщины комплекса интима – медиа (ТКИМмакс.). Длительность наблюдения составила 12 мес.

Результаты. Снижение АД в результате лечения ФК периндоприл/амлодипин приводило в обеих группах к статистически значимому улучшению упруго-эластических свойств аорты и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшению уровня альбуминурии, гипертрофии ЛЖ и размера левого предсердия (ЛП). Степень снижения СРПВэ была статистически значимо меньше у пациентов без ИБС, чем в группе с ИБС, – соответственно $(2,5 \pm 0,2)$ и $(4,4 \pm 0,5)$ м/с ($P < 0,005$). Несмотря на одинаковую степень уменьшения индекса массы миокарда ЛЖ, улучшение диастолической функции ЛЖ (увеличение отношения E/A и уменьшение отношения E/E') у пациентов с ИБС отмечено в большей степени – соответственно 64,4 и 54,1 % по сравнению с 39,8 и 23,2 % ($P < 0,05$). ТКИМмакс. статистически значимо уменьшилась только у пациентов с ИБС. Уменьшение степени гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, поражения почек и жесткости артерий было связано, прежде всего, с позитивным влиянием ФК на уровень ЦСАД. Это влияние было одинаковым у пациентов с АГ с ИБС и без ИБС. Снижение суточного САД независимо от снижения ЦСАД ассоциировалось с уменьшением уровня альбуминурии и индекса массы миокарда ЛЖ. У пациентов без ИБС снижение суточного САД имело независимое значение для уменьшения диастолической дисфункции и размера ЛП, суточного ДАД – для уменьшения отношения E/E' . У пациентов с ИБС более старший возраст ассоциировался с меньшей динамикой СРПВэ, снижение офисного САД – с увеличением отношения E/A , наличие сахарного диабета – с меньшим влиянием лечения на альбуминурию.

Выводы. Обнаруженные общие и отличные факторы, которые ассоциируются с регрессом поражения органов-мишеней у пациентов с ИБС и без ИБС, могут помочь в выборе антигипертензивной терапии и ведении пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, регресс поражения органов-мишеней, фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина.

Regression of the target organ damage under fixed dose combination perindopril/amlodipin in hypertensive patients with and without ischemic heart disease

G.D. Radchenko, L.O. Mushtenko, Yu.M. Sirenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to assess factors associated with regression of target organ damage under therapy with fixed dose combination (FDC) of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension, depending on presence of the ischemic heart disease (according to the EPHEs study results analysis).

Material and methods. The analysis included data of 60 patients (aged > 30 years) with arterial hypertension: 1st group – 30 patients without ischemic heart disease (IHD), 2nd group – 30 patients with IHD. All patients were administered FDC perindopril/amlodipine in daily baseline dose 5/5 mg with up-titration to 10/10 mg every two weeks. If target blood pressure (BP) was not achieved (> 140/90 mm Hg) after 6 weeks, the indapamide 1.5 mg was added. All patients were done: body mass index measurements, office and ambulatory BP measurements, pulse wave velocity (PWV) and central SBP evaluation, augmentation index adjusted to heart rate 75 (AIx₇₅) evaluation, biochemical blood analysis, ECG, EchoCG with Doppler, ankle-brachial index, intima-media thickness (IMT). The follow-up period was 12 months.

Results. Effective BP decreasing treatment based on FDC led to significant target organ damage regression – improving arterial stiffness and left ventricular diastolic function, decreasing of urine albumin level, left ventricular hypertrophy and left atrium size. Lowering of aorta PWV was less in patients without IHD than in patients with IHD – by 2.5 ± 0.2 vs 4.4 ± 0.5 m/s ($P < 0.005$). Despite equal decreasing of left ventricular mass indices in both groups, improving of diastolic function (increasing of E/A and diminishing E/E') was more in patients with IHD – 64.4 and 54.1 % vs 39.8 and 23.2 % ($P < 0.05$ for both respectively). IMTmax decreased significantly only in patients with IHD.

Conclusions. The assessed common and different factors associated with target organ damage regression in patients with and without IHD might help in choice of antihypertensive therapy and management of patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, target organ damage regression, fixed combination perindopril / amlodipine.

УДК 616.123+616.12-008.334

Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією

І.О. Живило, Ю.М. Сіренко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: легенева артеріальна гіпертензія, пружно-еластичні властивості судин, швидкість поширення пульсової хвилі, серцево-гомільковий судинний індекс

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – група судинних захворювань, при яких спостерігається ураження легневих судин, яке поступово прогресує, підвищення легеневого судинного опору, підвищення тиску в легеневій артерії та розвиток правошлуночкової серцевої недостатності [4].

На сьогодні доведено, що розвиток і прогресування ЛАГ пов'язані з патологічною активацією вазоконстрикторних та прозапальних систем, локальним порушенням зсідання крові, мікротромбоутворенням, ростом і проліферацією елементів судинної стінки, внаслідок чого відбувається ремоделювання стінок артерій малого кола кровообігу [2, 5]. Порівняння патологічних процесів ураження судинної стінки при ЛАГ та системній артеріальній гіпертензії (АГ) показує подібність основних механізмів: активація ренін-ангіотензинової та альдостеронової систем, системи цитокінів та інших прозапальних субстанцій, пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, активація ендотелінів та інші [3, 7]. Зрозуміло, що при замкненій системі циркуляції крові вміст вазоактивних субстанцій, внаслідок активного процесу в легневих судинах, не може не викликати патологічних змін у судинах великого кола кровообігу. Отже, відповідно, у таких хворих на ЛАГ повинні спостерігатися зміни магістральних артерій, подібні до тих, що спостерігаються при АГ, артеріосклерозі та, можливо, атеросклерозі. Наслідком ураження

артерій великого кола кровообігу при ЛАГ може стати погіршення умов функціонування і без того скомпрометованого лівого шлуночка та додаткове погіршення органного кровотоку, що, безумовно, знижуватиме функціональні можливості пацієнтів та сприятиме прогресуванню серцевої недостатності. В доступній літературі описано порушення пружно-еластичних властивостей судин малого кола кровообігу, але в той же час практично немає даних щодо функціонально-структурних змін судин великого кола.

Мета роботи – вивчити пружно-еластичні властивості судин великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи

Обстежено 111 хворих, які протягом двох років перебували на спостереженні у відділенні симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України: у 30 з них діагностовано ідіопатичну ЛАГ (ІЛАГ) (1-ша група), у 30 хворих – ЛАГ, асоційовану з природженими вадами серця (ПВС) (2-га група), у 26 хворих – гіпертонічну хворобу (ГХ) (3-тя група), та 25 здорових осіб контрольної групи (4-та група). Групи порівняння підбирали за віком та статтю з переважанням жіночої, рівнем глюкози та холестерину. Штучний підбір хворих у групи порівняння (контроль та ГХ) був абсолютно необхідним, враховуючи такі причини: на ЛАГ

Таблиця 1
Порівняльна характеристика показників всіх груп

Показник	ІЛАГ (n=30)	ЛАГ, асоційована з ПВС (n=30)	ГХ (n=26)	Контрольна група (n=25)
Вік, років	37,2±1,9	34,2±1,4	35,9±1,8	34,1±2,4
Жіноча стать, %	80	83	73	80
ІМТ, кг/м ²	25,0±1,0	22,5±0,8	26,5±0,7	23,8±0,8
Холестерин, ммоль/л	4,7±0,2	4,6±0,2	5,0±0,2	4,5±0,1
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,1	4,9±0,1	5,0±0,1	4,6±0,1

хворіють переважно пацієнти молодого віку та жіночої статі, подібна тенденція стосувалася і хворих із ПВС, тоді як на ГХ хворіють переважно пацієнти віком понад 45–50 років з більшою часткою пацієнтів чоловічої статі. Це також важливо, тому що показники, які характеризують пружно-еластичні властивості артерій, змінюються з віком та мають певні гендерні особливості [8]. Для залучення в дослідження осіб з ГХ використовували такий алгоритм: при появі хворого на ЛАГ із бази даних обстежених хворих на ГХ, яка ведеться у відділенні симптоматичних гіпертензій з 2012 р., вибирали двох пацієнтів подібного віку та статі, з яких методом конвертів обирали пацієнта для залучення в дослідження та проводили всі необхідні обстеження. Групу хворих з ПВС формували більш стихійно, але при цьому так само намагалися залучати пацієнтів, зіставних за віком та статтю з хворими на ІЛАГ.

Діагноз ЛАГ підтверджували катетеризацією правих відділів серця за стандартним протоколом, описаним нами раніше [1]. Систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск вимірювали апаратом Omron M-10 (Omron, Японія) у положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хв. Визначали середній показник з трьох результатів вимірювань. Частоту скорочень серця (ЧСС) реєстрували після другого вимірювання. Масу тіла та зріст вимірювали за допомогою приладу SECA 220 (Seca GmbH & Co, Німеччина), а індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$. Тест із 6-хвилинною ходьбою проводили за стандартною методикою [4]. Показники центральної гемодинаміки та пружно-еластичні властивості судин великого кола кровообігу вимірювали за допомогою апарата SphygmoCor (AtCor, Австралія): оцінювали параметри системної гемодинаміки: САТ, ДАТ, ЧСС та центральний артеріальний тиск (ЦАТ). Також вивчали показники пружно-еластичних властивостей судин: швидкість поширення пульсової хвилі артеріями м'язового (ШППХм) та еластичного (ШППХе) типів. На сфігмоаналізаторі

VaSera-1500N (Fukuda, Японія) за стандартною методикою вимірювали серцево-гомільковий судинний індекс (cardio-ankle vascular index CAVI), результати якого, за даними літератури, не залежать від рівня артеріального тиску [6]. Дослідження проводили одноразово.

Статистичну комп'ютерну обробку отриманих даних виконували за допомогою програм Microsoft Excel, Statistica. Для порівняльного аналізу розраховували середнє арифметичне та статистичну похибку середнього арифметичного ($M \pm m$). Для порівняння використовували критерій статистичної значущості $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Початкову характеристику хворих наведено в табл. 1. Групи порівняння були зіставними за віком та гендерним складом. Також важливою була подібність груп за рівнем глюкози та холестерину.

Рівні САТ, ДАТ та ЦАТ були статистично значуще вищими у хворих на ГХ порівняно з іншими групами (всі $P < 0,0001$; табл. 2). Зрозуміло, що вищий рівень САТ, ДАТ та ЦАТ у групі ГХ зумовлений наявністю цієї патології. ЧСС була в межах нормальних значень у усіх групах.

ШППХм була статистично значуще вищою у хворих на ГХ порівняно з іншими групами: $P < 0,005$ – у хворих на ІЛАГ, $P < 0,0001$ – у хворих на ЛАГ, асоційовану з ПВС, та $P < 0,0001$ – в осіб контрольної групи (див. табл. 2). ШППХм була на 21 % вищою у хворих на ГХ, ніж у хворих на ІЛАГ, та на 35 % вищою, ніж у хворих на ЛАГ, асоційовану з ПВС. ШППХе також була статистично значуще вищою у хворих на ГХ порівняно з іншими групами: (всі $P < 0,0001$; див. табл. 2). ШППХе була на 26 % вищою у хворих на ГХ, ніж у хворих на ІЛАГ, та на 44 % вищою, ніж у хворих на ЛАГ, асоційовану з ПВС. Частота виявлення ШППХе більше 10 м/с у групі хворих на ГХ становила 85 %, в той час як у групі хворих на ІЛАГ – 20 %. Вищий показник ШППХе у хворих на ГХ, ніж в

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників центральної гемодинаміки та жорсткості артерій у хворих досліджуваних груп

Показник	Контрольна група (n=25)	ІЛАГ (n=30)	ЛАГ, асоційована з ПВС (n=30)	ГХ (n=26)
САТ, мм рт. ст.	116,2±2,0	108,4±1,7	112,2±2,2	144,1±2,4*#°
ДАТ, мм рт. ст.	72,9±1,2	76,1±1,5	71,3±1,8	91,9±2,3*#°
ЧСС за 1 хв	65,2±1,1	75,0±2,5	71,3±2,3	68,5±2,6
ЦАТ, мм рт. ст.	101,8±1,7	99,3±1,4	100,9±1,7	131,4±4,5*#°
ШППХм, м/с	6,63±0,23	8,10±0,29*	6,66±0,25#	10,30±0,50*#°
ШППХе, м/с	7,29±0,15	8,49±0,31*	6,44±0,26#	11,42±0,37*#°
CAVI				
Справа	5,91±0,17	7,03±0,20*	6,12±0,15#	7,19±0,14*°
Зліва	5,98±0,15	7,22±0,20*	6,20±0,17#	7,20±0,20*°

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,0001$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих на ІЛАГ ($P < 0,0001$). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих на ЛАГ, асоційовану з ПВС ($P < 0,0001$).

інших групах, зумовлений як мінімум двома чинниками: змінами пружно-еластичних властивостей аорти при ГХ та підвищеним рівнем системного артеріального тиску. Водночас ШППХе та ШППХм у хворих на ІЛАГ були вищими, ніж у здорових осіб та в групі хворих з ПВС, що може свідчити про певний ступінь погіршення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу, навіть за відсутності підвищення системного артеріального тиску.

Ще більшою була різниця між групою хворих на ІЛАГ та контрольною групою за величиною індексу CAVI. Так, CAVI справа в пацієнтів з ІЛАГ був зіставним з таким у пацієнтів з ГХ (відповідно 7,03±0,20 та 7,19±0,14; $P > 0,2$) та на 16 % ви-

щим, ніж у контрольній групі. CAVI зліва в пацієнтів з ІЛАГ був зіставним з таким у пацієнтів з ГХ (7,22±0,20 проти 7,20±0,20, $P > 0,2$) та на 17 % вищим, ніж у контрольній групі (див. табл. 2). Частота виявлення значення CAVI більше 7 у групі хворих на ГХ становила 62 %, в той час як у групі хворих на ІЛАГ – 57 %.

Важливо зазначити, що при використанні обох методів оцінки пружно-еластичних властивостей артерій (ШППХ та CAVI) ми встановили наявність порушень цих властивостей у хворих на ІЛАГ. Проте, за абсолютною величиною різниці за ШППХ між групою ІЛАГ та ГХ була меншою, ніж за величиною CAVI. Останній був однаково збільшений у цих групах. Безумовно, такі зміни

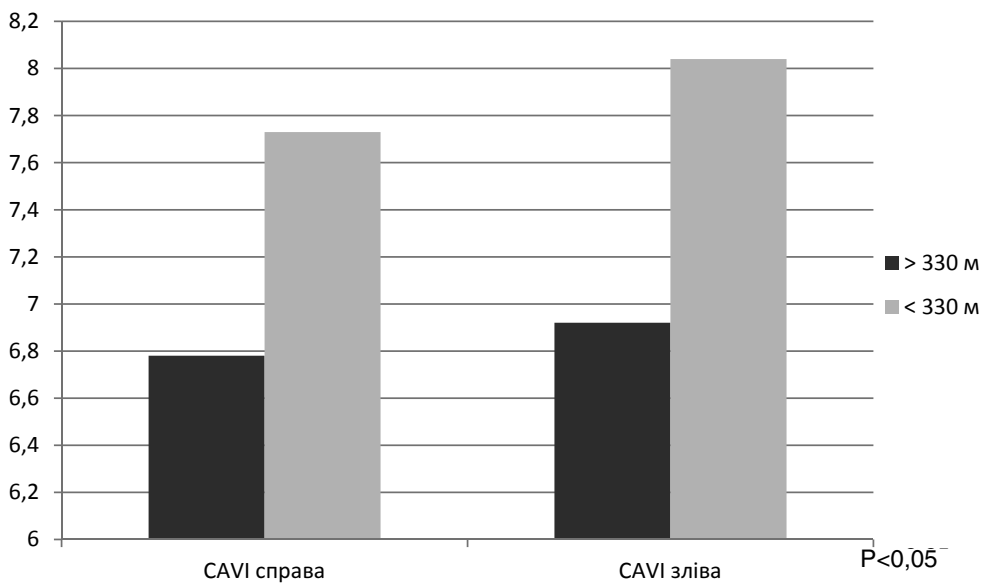


Рисунок. Серцево-гомільковий судинний індекс у підгрупах хворих зі зниженими (дистанція у тесті з шестихвилинною ходьбою < 330 м) та збереженими (дистанція > 330 м) функціональними можливостями.

пов'язані з тим, що величина ШППХ значною мірою визначається рівнем артеріального тиску, тоді як CAVI від нього практично не залежить.

Таким чином, використання CAVI для оцінки ураження артерій у хворих на ІЛАГ дозволяє більш чітко виявити порушення пружно-еластичних властивостей артерій, ніж застосування традиційної ШППХ.

За результатами тесту з шестихвилинною ходьбою, пацієнтів з ІЛАГ розділили на дві підгрупи: тих, які пройшли більше ніж 330 м, та тих, які пройшли менше ніж 330 м. У пацієнтів зі зниженими функціональними можливостями (дистанція < 330 м) порівняно з хворими зі збереженими функціональними можливостями (дистанція > 330 м) показники жорсткості артерій були статистично значуще вищими: CAVI справа – $7,73 \pm 0,14$ проти $6,78 \pm 0,20$ ($P < 0,005$); CAVI зліва – $8,04 \pm 0,19$ проти $6,92 \pm 0,18$ ($P < 0,0001$; *рисунок*).

Таким чином, наша первинна гіпотеза, що у хворих на ІЛАГ виникає ураження пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу та те, що це може погіршувати їх функціональні можливості, знайшла своє підтвердження при аналізі отриманих даних. Зрозуміло, що невелика кількість пацієнтів, а також певна різномірність хворих у групах становлять обмеження цього дослідження, проте отримані дані потребують подальшого дослідження та більш тривалого спостереження для оцінки впливу виявлених змін на прогноз захворювання.

Висновки

1. У пацієнтів з ідіопатичною легеневою гіпертензією, як і в пацієнтів з гіпертонічною хворобою, спостерігається порушення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу.

2. Визначення серцево-гомількового судинного індексу, який не залежить від рівня артері-

ального тиску, допомагає більш чітко виявити порушення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою гіпертензією.

3. У хворих на ідіопатичну легеневою гіпертензією зі значним зниженням функціональних можливостей спостерігаються більш виражені порушення пружно-еластичних властивостей артерій порівняно з хворими зі збереженими функціональними можливостями.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – Ю.С., збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – І.Ж.

Література

1. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Живилю І.О. та ін. Досвід катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих на легеневою гіпертензією // Серце і судини. – 2016. – № 4. – С. 23–29.
2. Bradley A.M., Leopold J.A. Emerging Concepts in the Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension: Part II: Neurohormonal Signaling Contributes to the Pulmonary Vascular and Right Ventricular Pathophenotype of Pulmonary Arterial Hypertension // Circulation. – 2015. – Vol. 131. – P. 2079–2091.
3. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 9–17.
4. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
5. Rubin L.J., Badesch D.B. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143. – P. 282–292.
6. Shirai K., Utino J., Otsuka K. et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardioankle vascular index (CAVI) // J. Atheroscler. Thromb. – 2006. – Vol. 13. – P. 101–107.
7. Versari D., Daghini E., Viridis A. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension // British J. Pharmacology. – 2009. – Vol. 157. – P. 527–536.
8. Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J. Pulse wave analysis and arterial stiffness // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32. – P. 33–37.

Надійшла 27.06.2017 р.

Структурно-функціональне состояние артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з легочною артеріальною гіпертензією

І.А. Живило, Ю.Н. Сиренко

ГУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН України», Київ

Цель работы – изучить упруго-эластические свойства сосудов большого круга кровообращения у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Материал и методы. Обследовано 111 больных: у 30 из них была диагностирована идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ) (1-я группа), у 30 больных – ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца (ВПС) (2-я группа), у 26 больных – гипертоническая болезнь (ГБ) (3-я группа) и 25 здоровых лиц контрольной группы (4-я группа). Измеряли скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного (СРПВм) и эластичного (СРПВэ) типов, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI).

Результаты. СРПВэ была на 26 % выше у больных ГБ, чем у больных ИЛАГ, и на 44 % выше у больных ЛАГ, ассоциированной с ВПС. CAVI справа у пациентов с ИЛАГ был на уровне показателей пациентов с ГБ ($7,03 \pm 0,20$ по сравнению с $7,19 \pm 0,14$; $P > 0,2$) и на 16 % выше, чем в контрольной группе. CAVI слева у пациентов с ИЛАГ был на уровне показателей пациентов с ГБ ($7,22 \pm 0,20$ по сравнению с $7,20 \pm 0,20$, $P > 0,2$) и на 17 % выше, чем в контрольной группе. У пациентов со сниженными (< 330 м) по сравнению с больными с сохранившимися (> 330 м) функциональными возможностями показатели жесткости артерий были достоверно выше: CAVI справа – $7,73 \pm 0,14$ по сравнению с $6,78 \pm 0,20$ ($P < 0,005$); CAVI слева – $8,04 \pm 0,19$ по сравнению с $6,92 \pm 0,18$ ($P < 0,0001$).

Выводы. Определение CAVI, который не зависит от уровня артериального давления, помогает более четко выявить нарушения эластических свойств артерий большого круга кровообращения у пациентов с ИЛАГ. У больных ИЛАГ со значительным снижением функциональных возможностей наблюдались более выраженные нарушения упруго-эластических свойств артерий по сравнению с больными с сохраненными функциональными возможностями.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, упруго-эластические свойства сосудов, скорость распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Structural and functional status of the systemic circulation arteries in patients with pulmonary arterial hypertension

I.O. Zhyvylo, Yu.M. Sirenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to study the elastic properties of the systemic circulation arteries in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Material and methods. 111 patients were examined: 30 – with idiopathic PAH (IPAH) (1st group), 30 patients with PAH, associated with congenital heart disease (2nd group), 26 patients with arterial hypertension (3rd group) and 25 healthy controls (group 4). Pulse wave velocity was measured in the arteries of muscular (PWVm) and elastic types (PWVe), also we measured cardio-ankle vascular index (CAVI).

Results. PWVe was 26 % higher in patients with AH than in patients with IPAH, and 44 % higher than in patients with PAH associated with CHD. Right CAVI in patients with IPAH was equal to those in AH patients (7.03 ± 0.20 versus 7.19 ± 0.14 , $P > 0.2$) and 16 % higher than in the control group. Left CAVI in patients with IPAH was similar to that in AH patients (7.22 ± 0.20 versus 7.20 ± 0.20 , $P > 0.2$) and 17 % higher than in the control group. Patients with reduced (< 330 m) functional abilities (FA) compared with patients with preserved (> 330 m) FA, had significantly higher arterial stiffness: the level of right CAVI was, accordingly, 7.73 ± 0.14 vs 6.78 ± 0.20 , $P < 0.005$; the level of left CAVI was 8.04 ± 0.19 vs 6.92 ± 0.18 , $P < 0.0001$.

Conclusions. The method of CAVI, which does not depend on the blood pressure level, helps to detect the disturbances of the elastic properties of the systemic circulation arteries in patients with IPAH. Changes of the elastic properties of arteries were more significant in patients with IPAH with significant decrease of functional abilities compared to patients with preserved FA.

Key words: pulmonary arterial hypertension, elastic properties of arteries, pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index.

УДК 616.1:616.12

Статеві та вікові відмінності взаємозв'язку між показниками діастолічної функції лівого шлуночка та центральної гемодинаміки і судинної жорсткості у хворих з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією

К.М. Амосова¹, Н.В. Шишкіна¹, О.І. Рокита¹, І.Ю. Кацитадзе¹, Ю.В. Руденко¹,
К.П. Лазарева¹, З.В. Лисак²

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, артеріальна жорсткість, діастолічна функція, стать, вік

Неналежний контроль артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) загрожує розвитком численних ускладнень, котрі обумовлюють зростання захворюваності та смертності, одне з найчастіших із них – серцева недостатність (СН) [32]. У близько половини хворих з СН у цілому та в 22–78 % випадків залежно від віку, статі, коморбідної патології та інших клінічних умов, її ознаки присутні попри відсутність порушень систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) [19, 31]. Значна поширеність разом із гетерогенністю патофізіологічних механізмів розвитку, зокрема неконтрольованою АГ, перетворює СН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ на серйозну проблему системи охорони здоров'я [4]. На думку експертів Європейського товариства кардіологів, на сьогодні в арсеналі лікарів немає специфічних методів і засобів лікування, котрі дозволяють суттєво вплинути не тільки на захворюваність і смертність у когорті таких пацієнтів, а навіть на якість життя [27]. Так, за даними метааналізу Н. Fukuta та співавторів, жодна з фармакологічних терапевтичних стратегій не покращила ні толерантності до фізичного навантаження за даними тесту із шестихвилинною ходьбою, ні якості життя в пацієнтів з збе-

реженою ФВ ЛШ порівняно з плацебо або з відсутністю лікування [10].

За визначенням Європейського товариства кардіологів, важливою складовою СН зі збереженою ФВ є порушення діастолічної функції ЛШ, котре виявляється зокрема збільшенням порожнини лівого передсердя (ЛП), зростанням тиску наповнення ЛШ та часто є притаманним пацієнтам з гіпертрофією ЛШ і АГ [3, 4]. На особливу увагу заслуговує доведена останніми роками незалежна від інших чинників серцево-судинного ризику асоціація як діастолічної дисфункції ЛШ, так і неконтрольованого АТ зі зростанням жорсткості артерій [12], що дозволяє припустити потенційну роль поєднання цих двох патогенетичних механізмів у розвитку і прогресуванні СН зі збереженою ФВ ЛШ, а отже потребує подальшого вивчення [8, 16].

Заслужують на увагу дані наукових публікацій, які наголошують на більшій частоті випадків діастолічної дисфункції та СН зі збереженою ФВ ЛШ у жінок, особливо похилого віку та таких, які страждають на АГ, порівняно з чоловіками [7, 25]. Проте результати досліджень, присвячені гендерним відмінностям щодо показників артеріальної жорсткості, досить суперечливі. За деяки-

ми з них такої різниці немає [11], в той час як M. Alghatrif та співавтори стверджують, що зростання артеріальної жорсткості, як і АТ, у чоловіків починається в більш ранньому віці, ніж у жінок [1]. Y. Okada та співавтори, C. Russo та співавтори дійшли до протилежного висновку щодо більш значущої судинної жорсткості в жінок порівняно з чоловіками зівставного віку [24, 28]. За даними S. Laurent та співавторів, підвищена артеріальна жорсткість є незалежним предиктором серцево-судинних подій, зокрема СН, незалежно від статі [18]. Слід також зауважити, що зазначені гендерні відмінності вивчали здебільшого або в здорових осіб або в загальній, часто моноетнічній, популяції, а не окремо в пацієнтів з підвищенням АТ.

Таким чином, імовірна наявність відмінностей щодо механізмів розвитку та прогресування СН у чоловіків і жінок зі збереженою ФВ ЛШ та підвищеним АТ у різні періоди життя потребує подальшого вивчення гендерних і вікових особливостей змін показників судинної жорсткості та діастолічної дисфункції.

Мета роботи – визначити взаємозв'язок між показниками діастолічної функції лівого шлуночка за даними доплерокардіографії та центральної гемодинаміки і судинної жорсткості за даними апіланційної тонометрії у хворих з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від віку та статі.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 142 пацієнтів віком 35–75 років (у середньому (57,3±14,1) року) з неконтрольованою неускладненою есенціальною АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня, які раніше не лікувалися, з АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст. або $\geq 140/90$ мм рт. ст. на тлі антигіпертензивної терапії. Чоловіки становили 43,7 %. Тривалість АГ за даними анамнезу – в середньому (8,3±3,2) року.

До критеріїв незалучення в дослідження належали: АТ $\geq 180/110$ мм рт. ст., порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда в анамнезі впродовж останніх 6 міс; стабільна стенокардія III–IV функціонального класу; СН III–IV функціонального класу за NYHA; клапанні вади серця; фібриляція передсердь, часта екстрасистоля; цукровий діабет (ЦД) 2-го типу в стадії декомпенсації (фастингова глікемія 11 ммоль/л); вторинна АГ.

Комплекс обстеження хворих передбачав збір загальноклінічних даних: зокрема визначення

антропометричних параметрів (окружності талії, маси тіла, зросту, індексу маси тіла (ІМТ) за Кетле), лабораторне обстеження (рівень загального холестерину, рівень глюкози натще, креатинін сироватки крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за СКД-ЕРІ) [13].

Аналіз пульсової хвилі досліджували за допомогою апіланційної тонометрії із застосуванням приладу SphygmoCor (AtCorMedical, Australia) з дотриманням стандартних умов: при кімнатній температурі, в освітленій кімнаті, після 15 хв відпочинку сидячи, без впливу нікотину та кофеїну за 2–3 год до дослідження. Брахіальний АТ згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (2013) визначали безпосередньо перед проведенням дослідження центральної гемодинаміки [20].

За даними аналізу пульсової хвилі визначали показники центральної гемодинаміки: центральний систолічний (САТ), діастолічний (ДАТ) і пульсовий (ПАТ) АТ, різницю між величинами брахіального і центрального САТ (Δ САТ) і ПАТ (Δ ПАТ), тиск аугментації (РА), індекс аугментації (АІх), індекс аугментації, нормалізований для частоти скорочень серця (ЧСС) 75 за 1 хв ($АІх_{75}$), ампліфікацію пульсового тиску (РРА) та вимірювали каротидно-феморальну швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ). ПАТ вираховували як різницю між САТ і ДАТ, середній АТ – за формулою $ПАТ / 3 + ДАТ$. Розрахунок часу руху пульсової хвилі забезпечувався одночасною реєстрацією електрокардіограми. ЧСС і середній АТ визначали за даними аналізу пульсової хвилі. Результат дослідження вважали прийнятним за величини операторського індексу понад 90 %.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою монітора АВРМ-04 (MeditechLtd, Угорщина), який пацієнт носив протягом 24–25 год згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії [20, 26]. Вимірювання здійснювали кожні 15 хв у денний період та кожні 30 хв у нічний період.

Ефективний артеріальний еластанс (Еа) є інтегральним показником артеріальної жорсткості, а кінцевосистолічний еластанс (Еес) – показником жорсткості міокарда ЛШ у період систоли. Еа розраховували за формулою $Еа = КСТ / УО$, де КСТ – кінцевосистолічний тиск у ЛШ, УО – ударний об'єм. Своєю чергою КСТ розраховували як $КСТ = САТ \times 0,9$, тобто $Еа = САТ \times 0,9 / УО$. Еес розраховували за формулою $Еес = САТ \times 0,9 / (КСО - V_0)$,

де КСО – кінцевосистолічний об'єм ЛШ, V_0 – умовна точка перетину похилої Ees з віссю X (уявляли, що $V_0 \approx 0$) [2, 6, 15]. Серцево-судинне сполучення (ССС) оцінювали за формулою $ССС = E_a/E_{es}$ [2, 6, 15].

Допплерехокардіографію виконували на ультразвуковому сканері ProSound-5000 (Aloka, Японія) за загальноприйнятою методикою відповідно до чинних рекомендацій [17]. Оцінювали показники морфологічного стану серця: кінцеводіастолічний об'єм (КДО), КСО, УО, ФВ ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), відносну товщину стінки ЛШ (ВТСЛШ), індекс об'єму лівого передсердя (ЛП).

ВТСЛШ обчислювали за формулою:

$$ВТСЛШ = (ТМШПд + ТЗСЛШд)/КДР,$$

де ТМШПд та ТЗСЛШд – це ТМШП та ТЗСЛШ у діастолу, а КДР – кінцеводіастолічний розмір ЛШ. Масу міокарда ЛШ визначали за формулою PennConvention [9]. ІММЛШ розраховували як відношення маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла за формулою D. Dubois. Гіпертрофію лівого шлуночка діагностували в разі величини ІММЛШ ≥ 115 г/м² для чоловіків і ≥ 95 г/м² для жінок [20].

Для оцінки діастолічної функції ЛШ у всіх хворих вивчали трансмітральний кровоплин методом імпульсної доплерехокардіографії за стандартною методикою із визначенням максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е), максимальної швидкості потоку періоду пізнього наповнення (А), відношення між амплітудами хвиль Е та А (Е/А), часу сповільнення кровотоку в ранню фазу діастолі (DT), часу ізовольмічного розслаблення ЛШ (IVRT) [17]. Методом тканинної доплерографії вимірювали максимальні швидкості діастолічних хвиль, відповідні ранньому (e') та пізньому (a') наповненню ЛШ, систолічну швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана s', розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху мітрального кільця (Е/е').

Отримані дані обробляли з використанням програм Excel і SPSS Statistics 12.0 із застосуванням методів описової статистики. Аналіз порівняльності розподілів якісних ознак у групах проводили з використанням критерію χ^2 (категоріальні змінні представлені як абсолютні числа та

відносні величини у відсотках). Статистичний аналіз кількісних даних проводили з використанням параметричних і непараметричних методів залежно від характеру розподілу даних – проводили попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова – Смірнова. При нормальному розподілі значення представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm SD$); для аналізу застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента. Якщо розподіл кількісних даних відрізнявся від нормального, використовували непараметричні методи статистики для порівняння груп – ранговий тест Манна – Уїтні для пов'язаних груп. Наявність взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, а також силу і напрям зв'язку виявляли шляхом розрахунку рангових коефіцієнтів кореляції (r). При використанні будь-яких статистичних методів і засобів аналізу статистично значущими вважали відмінності при значеннях ризику помилки $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Пацієнтів розподілили на групи залежно від статі та віку: чоловіків віком 60 років і менше та понад 60 років – 36 (25,4 %) і 26 (18,2 %) осіб відповідно, та жінок віком 60 років і менше та понад 60 років – 36 (25,4 %) і 44 (31 %) особи відповідно. Чоловіки і жінки в молодшій і старшій вікових групах були зіставними між собою за окружністю талії, ЧСС та рівнем глюкози натще (табл. 1). ІМТ у старших жінок був більшим, ніж у чоловіків тієї ж вікової групи, але не відрізнявся від такого в молодших жінок ($P < 0,05$). У чоловіків похилого віку ІМТ був у середньому меншим, ніж у молодших чоловіків ($P < 0,05$). Чоловіки в обох вікових групах частіше курили та були вищими за зростом, але ІМТ та рівень загального холестерину сироватки крові в чоловіків похилого віку був меншим за такий у молодших чоловіків та жінок того ж віку (усі $P < 0,05$). ШКФ в обох гендерних групах була меншою в старших осіб, у молодших чоловіків була більшою, ніж у жінок зіставного віку ($P < 0,01$). Старші жінки частіше страждали на супутній ЦД 2-го типу, ніж молодші та чоловіки тієї ж вікової групи ($P < 0,05$).

Хворі усіх груп були зіставними за величиною АТ в усі періоди доби за даними ДМАТ (усі $P > 0,05$; табл. 2). Так само зіставними в усіх групах були величини центрального і брахіального САТ (табл. 3). У жінок похилого віку порівняно з

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з неконтрольованою неускладненою АГ залежно від статі та віку

Показник	Чоловіки		Жінки	
	≤ 60 років (n=36)	> 60 років (n=26)	≤ 60 років (n=36)	> 60 років (n=44)
Вік, років	49,4±6,1	67,2±3,4*	51,1±6,1	66,4±4,5*
Курці	14 (38,9 %)	6 (23 %)	2 (5,6 %)##	0*
Окружність талії, см	103,8±12,5	101,4±7,6	95,7±15,9	99,8±12,7
Маса тіла, кг	102,6±17,1	89,1±9,1*	88,5±15,0##	83,9±14,0
Зріст, см	177,6±5,8	175,6±4,9	165,8±5,4##	163,2±5,3°
ІМТ, кг/м ²	32,6±5,2	28,4±3,1*	31,9±5,6	31,2±4,9°
Холестерин, ммоль/л	5,9±1,4	5,3±1,5	6,0±1,0	6,4±1,4°
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,1	5,6±1,3	5,8±1,0	6,1±1,8
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	89,2±13,8	66,2±17,0*	75,4±16,5##	65,7±12,8*
ЦД 2-го типу	8 (22 %)	3 (11,5 %)	4 (11 %)	14 (32 %)°
ЧСС за 1 хв	71,7±11,7	67,5±11,0	75,9±12,7	68,0±8,5*

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб відповідної статі віком ≤ 60 років: * $P < 0,05$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків віком ≤ 60 років: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків віком > 60 років: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,01$.

Таблиця 2

Показники добового моніторування АТ у пацієнтів з неконтрольованою неускладненою АГ залежно від статі та віку ($M \pm SD$)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	≤ 60 років (n=36)	> 60 років (n=26)	≤ 60 років (n=36)	> 60 років (n=44)
САТдоб, мм рт. ст.	146,3±16,9	146,5±11,7	145,3±14,7	146,4±16,8
САТд, мм рт. ст.	149,4±16,7	162,9±49,3	149,6±18,3	151,6±17,8
САТн, мм рт. ст.	140,0±10,6	144,0±20,3	132,6±17,0	135,9±16,4
ДАТдоб, мм рт. ст.	92,4±9,9	86,9±0,1	88,2±8,3	86,5±11,8
ДАТд, мм рт. ст.	92,1±10,0	105,8±22,3	96,0±2,9	90,3±13,7
ДАТн, мм рт. ст.	88,5±9,3	84,5±11,3	79,8±11,1	80,6±14,5

Примітка. Статистично значущої різниці за досліджуваними показниками між групами не виявлено (усі $P > 0,05$); доб – середньодобовий показник; д – середньоденний показник; н – середньонічний показник.

молодшими жінками була меншою величина центрального ДАТ і вищою – центрального ПАТ (див. табл. 3; $P < 0,05$). У молодших жінок порівняно з чоловіками тієї ж вікової групи PPA, ΔСАТ і ΔПАТ були меншими ($P < 0,05$), у той час як A_{1x} , A_{1x75} і PA в обох вікових групах були меншими в чоловіків порівняно з жінками ($P < 0,01$).

У чоловіків старшого віку порівняно з молодшими виявлено менший показник ΔПАТ та PPA, а також вищу ШППХ (усі $P < 0,05$). Старші жінки відрізнялися від молодших більшою величиною PA ($P < 0,05$).

У чоловіків порівняно з жінками незалежно від віку виявлено більші індекс об'єму ЛП та діаметр висхідного відділу аорти, а в молодшій віковій групі – ІММЛШ і ВТСЛШ (усі $P < 0,05$; табл. 4). Жінки похилого віку порівняно з молодшими мали більші ІММЛШ, ВТСЛШ, ДТ, E/e' та менше відношення E/A і e' (усі $P < 0,05$; див. табл. 4). У

старших чоловіків виявлено меншу величину КДО і КСО ЛШ (усі $P < 0,05$; див. табл. 4).

При зіставних показниках E_a/E_{es} в осіб обох статей, у молодших жінок були більшими показники E_a та E_{es} , а в жінок похилого віку – показник E_a порівняно з такими в групах чоловіків, зіставних за віком (усі $P < 0,05$).

Як і в дослідженні С.М. McEniery та співавторів, величини параметрів хвилі відображення були вищими в жінок, ніж у чоловіків, у той час як середня ШППХ істотно не відрізнялася [21]. Відмінності показників центральної гемодинаміки й артеріальної жорсткості між чоловіками й жінками описано в попередніх дослідженнях і частково пояснено відмінностями гормональних факторів, ендотеліальної функції, зросту, розмірів аорти, ЧСС [22]. Але відповідно до результатів дослідження С. Russo та співавторів, відмінності зросту і ЧСС не повною мірою пояснюють

Таблиця 3

Показники центральної гемодинаміки в пацієнтів з неконтрольованою неускладненою АГ залежно від статі та віку (M±SD)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	≤ 60 років (n=36)	> 60 років (n=26)	≤ 60 років (n=36)	> 60 років (n=44)
Середній АТ, мм рт. ст.				
Центральний	114,1±12,9	110,5±13,2	112,7±13,2	109,6±14,6
САТ, мм рт. ст.				
Центральний	136,8±18,7	138,1±16,6	138,1±17,2	137,3±21,8
Брахіальний	151,2±18,8	149,7±18,3	148,3±19,0	147,2±23,8
ΔСАТ, мм рт. ст.	14,7±6,1	12,0±5,3	10,2±6,0 [#]	10,2±5,3
ДАТ, мм рт. ст.				
Центральний	95,4±11,0	92,0±10,4	95,2±11,1	88,4±12,3 [*]
Брахіальний	94,4±10,9	91,3±10,1	94,1±11,0	87,7±12,1 [*]
ПАТ, мм рт. ст.				
Центральний	41,2±11,4	45,9±10,4	42,8±9,5	48,9±14,8 [*]
Брахіальний	56,8±11,7	58,4±12,8	54,2±11,9	59,5±16,9
ΔПАТ, мм рт. ст.	16,0±6,0	12,9±5,2 [*]	11,4±6,3 [#]	11,0±5,6
РРА, %	140,3±19,4	127,9±13,3 [*]	127,7±15,9 [#]	123,0±11,0
Alx, %	19,5±11,4	24,1±10,5	29,9±12,5 ^{**}	32,3±8,3 [°]
Alx ₇₅ , %	19,0±9,7	22,8±6,1	28,1±10,5 [#]	28,7±6,7 [°]
РА, мм рт. ст.	8,8±7,1	11,3±6,0	12,9±5,8 [#]	16,3±7,5 ^{*°}
ШППХ, м/с	9,4±1,4	10,9±2,7 [*]	9,2±2,4	10,2±2,2

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб відповідної статі віком ≤ 60 років: * P<0,05. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків віком ≤ 60 років: # P<0,05; ** P<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків віком > 60 років: ° P<0,01.

статеві відмінності щодо параметрів судинної жорсткості.

Для виявлення взаємозв'язку між досліджуваними параметрами діастолічної функції та показниками жорсткості судин і центральної гемодинаміки, а також сили й напрямку зв'язку між ними проведено кореляційний аналіз (табл. 5).

Не виявлено зв'язків між показниками судинної жорсткості та діастолічної функції, а також між останніми й показниками відображення пульсової хвилі в чоловіків і жінок віком менше 60 років на відміну від старших осіб обох статей, за винятком прямої кореляції між ШППХ і величиною E/A в молодших жінок.

У групах жінок похилого віку встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між величиною індексу об'єму ЛП і величинами центрального і брахіального САТ і ПАТ, а також РА, а в чоловіків тієї ж вікової групи – тільки з брахіальним ПАТ (див. табл. 5). Слід зауважити, що величина індексу об'єму ЛП як у старших, так і в молодших жінок була меншою, ніж у чоловіків зіставного віку (див. табл. 4). Такі дані дещо відрізняються від результатів американських науковців на чолі з М. Сапера, котрі залучили до дослідження понад 1200 чоловіків і жінок віком у середньому відповідно (52,4±12,9) та (51,9±12,6) року з нормальним та підвищеним АТ (САТ у

середньому відповідно (134,9±22,1) та (138,4±27,1) мм рт. ст.) [5]. За їхніми даними, величина ЛП корелювала прямо пропорційно зі ШППХ та Alx як у чоловіків, так і в жінок, проте сила кореляційних зв'язків була слабкою. Однак слід зауважити, що в цьому дослідженні, на відміну від нашого, пацієнтів не розподілили за віком та рівнем АТ, а величину ЛП визначали за індексом його діаметра, а не об'єму. До того ж, в осіб обох статей, залучених до вказаного дослідження, ІМТ у середньому наближувався до 25 кг/м², а більшість наших пацієнтів страждали на ожиріння або надлишкову масу тіла (див. табл. 1). Наші дані дозволяють зробити припущення, що артеріальна жорсткість у жінок похилого віку може бути однією з причин зростання об'єму ЛП, котре відображає кумулятивний ефект від підвищення тиску наповнення ЛШ [23], та, в разі відсутності в них адекватного контролю АТ, може відігравати особливу роль у механізмі розвитку СН зі збереженою ФВ.

Так само, тільки в старших жінок нами виявлено обернено пропорційний зв'язок середньої сили між ШППХ і e'. Схожі дані отримали корейські дослідники на чолі з Н-Л. Кім, котрі за даними обстеження понад 800 осіб із загальної популяції як з АГ, так і без такої, але із САТ у середньому не більше 134 мм рт. ст. та ДАТ не більше

Таблиця 4

Ехокардіографічні показники в пацієнтів з неконтрольованою неускладненою АГ залежно від статі та віку ($M \pm SD$)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	≤ 60 років (n=36)	> 60 років (n=26)	≤ 60 років (n=36)	> 60 років (n=44)
Діаметр аорти, см	3,5±0,4	3,5±0,4	3,1±0,3 [#]	3,2±0,3 [°]
Індекс об'єму ЛП	27,3±7,7	28,2±6,2	22,8±6,3 [#]	23,7±7,8 [°]
ІММЛШ, г/м ²	130,7±33,5	132,5±31,6	112,3±22,0 [#]	125,2±23,7 [*]
ВТСЛШ	0,53±0,06	0,55±0,09	0,49±0,05 [#]	0,52±0,07 [*]
E, см/с	68,4±14,4	60,9±14,4	75,5±18,0	68,3±16,0
A, см/с	78,4±14,8	78,1±15,9	79,5±14,6	84,1±12,2
E/A	0,87±0,25	0,78±0,28	0,95±0,31	0,81±0,25 [*]
DT, мс	225,9±70,5	239,0±72,1	205,3±67,2	238,8±67,0 [*]
IVRT, мс	105,9±12,0	111,4±30,2	102,7±15,2	108,1±12,7
s', см/с	8,3±1,4	8,8±2,2	8,2±1,3	7,9±1,1
a', см/с	13,6±2,2	13,3±2,7	14,2±3,2	14,2±3,2
e', см/с	7,9±2,5	6,8±2,3	9,4±2,7	7,4±2,4 [*]
E/e'	8,6±2,0	8,9±2,9	8,0±1,6	9,2±2,7 [*]
КДО ЛШ, мл	119,7±25,1	98,6±18,3 [*]	97,1±17,1 [#]	92,0±19,1
КСО ЛШ, мл	45,1±14,7	35,4±8,7 [*]	37,1±8,9 [#]	34,3±9,1
ФВ ЛШ, %	62,4±5,3	64,1±3,9	61,8±3,8	62,7±4,2
Ea	1,9±0,5	2,1±0,4	2,2±0,4 [#]	2,4±0,4 [°]
Ees	3,2±1,0	3,7±0,9	3,8±0,9 [#]	4,0±1,0
Ea/Ees	0,59±0,10	0,57±0,09	0,58±0,10	0,60±0,11

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб відповідної статі віком ≤ 60 років: * $P < 0,05$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків віком ≤ 60 років: # $P < 0,05$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в чоловіків віком > 60 років: ° $P < 0,05$.

77,9 мм рт. ст., встановили взаємозв'язок між судинною жорсткістю за даними плечо-гомількової ШППХ та показниками діастолічної функції ЛШ, зокрема величиною e' , тільки в жінок віком понад 65 років на відміну від молодших осіб обох статей та чоловіків зівставного віку [14]. На відміну від Н.-L. Kim та співавторів, ми встановили кореляцію середньої сили між ШППХ і E/A в молодших жінок, залучених у наше дослідження. Такі дані можуть бути свідченням, що в жінок похилого віку з нормальним та підвищеним АТ у патогенезі порушення діастолічної функції можуть бути задіяні схожі механізми, в той час як у молодших жінок з неконтрольованою АГ зростання артеріальної жорсткості може чинити більш значний вплив на процеси наповнення і розслаблення ЛШ. Як і серед наших пацієнтів (див. табл. 1), так і у когорті корейських пацієнтів, частота ЦД 2-го типу була більшою серед старших жінок, а рівень центрального, брахіального АТ та АТ упродовж усієї доби за даними ДМАТ був зівставним (див. табл. 2, 3) [14]. Проте слід враховувати етнічні відмінності та застосування інших методів визначення судинної жорсткості.

Наші дані щодо кореляційного зв'язку між ШППХ і e' у жінок похилого віку в цілому узгоджуються з результатами U. Seeland та співавторів, котрі за даними обстеження 965 мешканок Берліну віком від 25 до 75 років дійшли висновку щодо асоціації ознак порушення діастолічної функції, котрі визначали за величиною E/A та e' , не тільки зі старшим віком та більшою окружністю талії, а й зі зростанням ШППХ [29].

Тільки в чоловіків похилого віку нами виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між E/A і рівнями центрального САТ і центрального ПАТ, показниками PA і Alx та між E/ e' і Alx, PA, а також обернено пропорційний – між E/A і PPA та між E/ e' і PPA. Наші дані відрізняються від результатів, отриманих С.У. Shim та співавторами, котрі за даними обстеження в корейській популяції 79 чоловіків та такої ж кількості жінок віком у середньому (58±10) років без ознак систолічної дисфункції ЛШ, близько 70 % з котрих страждали на АГ, встановили зворотну кореляцію між PPA і e' та E/ e' тільки в жінок [30]. Однак, на відміну від нашого дослідження, у корейському дослідженні аналіз даних у різних вікових групах не проводили, АТ у більшості залучених пацієнтів

Таблиця 5

Кореляції між артеріальною жорсткістю, показниками хвиль відображення та діастолічної функції в пацієнтів з неконтрольованою неускладненою АГ залежно від статі та віку

Показник		Чоловіки ≤ 60 років (n=36)		Чоловіки > 60 років (n=26)		Жінки ≤ 60 років (n=36)		Жінки > 60 років (n=44)	
		r	P	r	P	r	P	r	P
Індекс об'єму ЛП	САТц	-0,05	0,798	0,33	0,323	0,31	0,195	0,65	0,007
	САТб	-0,12	0,542	0,49	0,122	0,43	0,065	0,59	0,02
	ДАТц	-0,09	0,656	-0,06	0,856	0,08	0,743	-0,15	0,56
	ДАТб	-0,04	0,838	-0,06	0,855	0,17	0,476	-0,1	0,709
	ПАТц	0,01	0,994	0,51	0,107	0,36	0,129	0,7	0,002
	ПАТб	-0,10	0,605	0,74	0,009	0,45	0,054	0,63	0,009
	РРА	-0,14	0,474	0,01	0,990	0,14	0,566	-0,38	0,14
	АІх	0,01	0,991	-0,12	0,714	-0,18	0,462	0,29	0,27
	АІх ₇₅	0,30	0,261	-0,33	0,468	0,45	0,198	-0,08	0,81
	РА	0,01	0,987	0,05	0,877	0,07	0,784	0,65	0,009
Е/А	ШППХ	-0,23	0,337	0,12	0,786	-0,28	0,27	-0,07	0,802
	САТц	-0,04	0,811	0,46	0,035	0,03	0,902	-0,01	0,99
	САТб	-0,17	0,354	0,26	0,254	-0,13	0,582	-0,08	0,697
	ДАТц	-0,12	0,493	-0,02	0,904	0,06	0,795	0,12	0,549
	ДАТб	-0,10	0,588	-0,01	0,964	0,06	0,807	0,13	0,542
	ПАТц	0,05	0,78	0,61	0,004	-0,03	0,896	-0,1	0,614
	ПАТб	-0,09	0,613	0,31	0,159	-0,21	0,368	-0,17	0,414
	РРА	-0,10	0,582	-0,58	0,006	-0,22	0,349	-0,13	0,518
	АІх	0,13	0,456	0,6	0,004	0,06	0,793	0,08	0,691
	АІх ₇₅	-0,05	0,823	0,37	0,188	-0,22	0,517	-0,05	0,825
е'	РА	0,16	0,376	0,71	0,001	0,06	0,79	-0,01	0,953
	ШППХ	-0,21	0,357	0,24	0,383	0,53	0,025	-0,16	0,48
	САТц	0,13	0,505	0,40	0,071	-0,04	0,858	-0,01	0,968
	САТб	0,12	0,522	0,33	0,134	-0,17	0,45	0,11	0,606
	ДАТц	0,03	0,888	0,32	0,150	-0,08	0,724	0,08	0,715
	ДАТб	0,07	0,704	0,33	0,144	-0,12	0,612	0,04	0,834
	ПАТц	0,14	0,461	0,16	0,487	0,04	0,878	-0,07	0,732
	ПАТб	0,10	0,591	0,11	0,621	-0,12	0,592	0,07	0,745
	РРА	0,04	0,84	-0,07	0,760	-0,19	0,406	0,25	0,245
	АІх	0,11	0,568	-0,01	0,978	0,05	0,824	-0,19	0,374
Е/е'	АІх ₇₅	-0,02	0,944	-0,14	0,623	-0,32	0,336	0,13	0,597
	РА	0,13	0,498	0,05	0,807	0,06	0,788	-0,14	0,509
	ШППХ	-0,05	0,847	-0,1	0,709	0,39	0,111	-0,47	0,043
	САТц	-0,15	0,434	-0,03	0,873	0,20	0,384	0,05	0,807
	САТб	-0,22	0,246	-0,13	0,567	0,18	0,428	-0,02	0,907
	ДАТц	-0,24	0,196	-0,4	0,067	0,15	0,516	-0,03	0,873
	ДАТб	-0,25	0,176	-0,41	0,062	0,16	0,491	-0,01	0,934
	ПАТц	0,03	0,864	0,38	0,089	0,12	0,614	0,08	0,697
	ПАТб	-0,02	0,922	0,2	0,381	0,11	0,64	-0,01	0,968
	РРА	-0,19	0,325	-0,44	0,049	-0,01	0,961	-0,21	0,327
Е/е'	АІх	0,02	0,905	0,41	0,011	0,05	0,817	0,17	0,419
	АІх ₇₅	0,31	0,215	0,52	0,054	0,47	0,149	-0,07	0,77
	РА	0,04	0,836	0,43	0,007	0,14	0,558	0,16	0,451
	ШППХ	-0,07	0,749	0,4	0,134	-0,02	0,941	0,20	0,381

Примітка. ц – центральний АТ; б – брахіальний АТ.

ентів, ймовірно, був контрольований, оскільки САТ дорівнював у середньому (129 ± 16) і (130 ± 18) мм рт. ст. у чоловіків і жінок відповідно, ДАТ – (78 ± 10) і (77 ± 11) мм рт. ст. у чоловіків і жінок відповідно ($P > 0,05$), величина ІМТ була наближеною до 25 кг/м^2 . У той же час група американських дослідників на чолі з С. Russo, котрі залучили до дослідження 611 чоловіків та 372 жінок віком у середньому понад 70 років, з АГ у 82 та 76 % випадків відповідно, виявили прямо пропорційну кореляцію між РРА та e' і між Alx та E/e' , а обернено пропорційну – між Alx та e' і РРА та E/e' саме в чоловіків, а в жінок – прямо пропорційну між Alx і E/A , а обернено пропорційну – між РРА і E/A [28]. Величина як центрального, так і брахіального АТ свідчить про належний контроль АТ у когорті пацієнтів, залучених у дослідження С. Russo та співавторів. Наші результати дозволяють стверджувати, що не тільки наявність АГ, а й рівень АТ разом зі статтю, віком та етнічними особливостями слід обов'язково враховувати при визначенні взаємозв'язків між показниками відображення пульсової хвилі та діастолічної функції ЛШ.

На відміну від попередніх досліджень, ми оцінили взаємозв'язок між показниками центральної гемодинаміки, судинної жорсткості та діастолічної функції ЛШ у чоловіків і жінок різних вікових груп з неконтрольованою АГ, але із зіставними величинами центрального і брахіального САТ, а також АТ у різні періоди доби за даними ДМАТ. Результати нашого дослідження демонструють, що зростання АТ понад цільовий рівень чинить суттєвий, але відмінний вплив на механізм розвитку діастолічної дисфункції ЛШ як у чоловіків, так і в жінок, і значущість цього впливу зростає з віком та може бути по-різному задіяною у патогенезі формування і прогресування СН зі збереженою ФВ у пацієнтів з АГ залежно від статі й віку, особливо в разі відсутності належного лікування.

Наше дослідження мало певні обмеження. Розмір вибірки був невеликим, що зокрема могло обумовити відсутність кореляційних зв'язків між показниками центральної гемодинаміки та діастолічної функції в молодшій віковій групі. Оскільки антигіпертензивна терапія не була припинена на момент дослідження, не може бути цілком заперечений ефект антигіпертензивних препаратів на його результати.

Висновки

1. У пацієнтів з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією із зіставними рівнями центрального, брахіального систолічного артеріального тиску та артеріального тиску впродовж усієї доби за даними добового моніторингу в жінок віком понад 60 років швидкість пульсової хвилі обернено пропорційно корелювала з e' , а в жінок віком 60 років та молодших – прямо пропорційно з E/A на відміну від чоловіків, у котрих незалежно від віку не виявлено взаємозв'язку між швидкістю поширення пульсової хвилі та ехокардіографічними показниками діастолічної функції лівого шлуночка.

2. Серед пацієнтів з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією із зіставними рівнями центрального, брахіального систолічного артеріального тиску та артеріального тиску впродовж усієї доби за даними добового моніторингу в жінок віком понад 60 років індекс об'єму лівого передсердя прямо пропорційно корелював з величиною центрального і брахіального систолічного та пульсового артеріального тиску, тиском аугментації, а в чоловіків такого ж віку – з брахіальним пульсовим артеріальним тиском, на відміну від осіб обох статей віком 60 років та молодших, в котрих не виявлено зв'язку між розміром лівого передсердя та показниками центральної гемодинаміки і відображення пульсової хвилі.

3. Серед пацієнтів з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією із зіставними рівнями центрального, брахіального систолічного артеріального тиску та артеріального тиску впродовж усієї доби за даними добового моніторингу в чоловіків віком понад 60 років на відміну від жінок такого ж віку та молодших осіб обох статей встановлено кореляційні зв'язки між показниками відображення пульсової хвилі за даними апіанаційної тонометрії та діастолічної функції за даними доплерокардіографії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – К.А.; збір матеріалу – Н.Ш., О.Р., І.К., Ю.Р., К.Л., З.Л.; обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних – Н.Ш.; редагування тексту – К.А., Ю.Р.

Література

1. Alghatrif M., Strait J., Morrell C. et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Hypertension*.– 2013.– Vol. 62.– P. 934–941.
2. Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure // *Cardiol. Clin.*– 2011.– Vol. 29.– P. 447–459.
3. Borlaug B., Melenovsky V., Redfield M. et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 50 (16).– P. 1570–1577.
4. Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 670–679.
5. Canepa M., Alghatrif M., Strait J. et al. Early contribution of arterial wave reflection to left ventricular relaxation abnormalities in a community-dwelling population of normotensive and untreated hypertensive men and women // *J. Human Hypertension*.– 2014.– Vol. 28.– P. 85–91.
6. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: Mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise // *J. Appl. Physiol.*– 2008.– Vol. 105.– P. 1342–1351.
7. Coutinho T., Borlaug B., Pellikka P. et al. Sex differences in arterial stiffness and ventricular–arterial interactions // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 61.– P. 96–103.
8. Desai A., Mitchell G., Fang J. et al. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *J. Card. Fail.*– 2009.– Vol. 15.– P. 658–664.
9. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Amer. J. Cardiol.*– 1986.– Vol. 57.– P. 450–458.
10. Fukuta H., Goto T., Wakami K., Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. J. Prev. Cardiol.*– 2016.– Vol. 23.– P. 78–85.
11. Joyner M., Barnes J., Hart E. et al. Neural Control of the Circulation: How Sex and Age Differences Interact in Humans // *Comprehensive Physiology*.– 2015.– Vol. 5 (1).– P. 193–215.
12. Kawaguchi M., Hay I., Fetics B., Kass D. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations // *Circulation*.– 2003.– Vol. 107 (5).– P. 714–720.
13. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.*– 2013.– Vol. 3 (1).– P. 1–150.
14. Kim Hack-Lyoung, Lim Woo-Hyun, Seo Jae-Bin et al. Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age // *Medicine*.– 2017.– Vol. 96 (1).– P. 1–6
15. Ky B., French B., Khan A. et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 72–1165.
16. Lam C., Roger V., Rodeheffer R. et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota // *Circulation*.– 2007.– Vol. 115.– P. 1982–1990.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2005.– Vol. 18.– P. 1440–1463.
18. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*.– 2001.– Vol. 37.– P. 1236–1241.
19. Magana-Serrano J., Almahmeed W., Gomez E. et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I-PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREServed Systolic Function: an epidemiological regional study) // *Am. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 108.– P. 1289–1296.
20. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension // *Hypertension*.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
21. McEniery C., Yasmin Hall I., Qasem A. et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46 (9).– P. 1753–1760.
22. Mitchell G., Parise H., Benjamin E. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study // *Hypertension*.– 2004.– Vol. 43.– P. 1239–1245.
23. Nagueh S., Smiseth O., Appleton C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2016.– Vol. 29.– P. 277–314.
24. Okada Y., Galbreath M., Shibata S. et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women // *Hypertension*.– 2012.– Vol. 59.– P. 98–104.
25. Owan T., Hodge D., Herges R. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction // *N. Engl. J. Med.*– 2006.– Vol. 355.– P. 251–259.
26. Paratia G., Stergiou G., O'Brien E. et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertens.*– 2014.– Vol. 32.– P. 1359–1366.
27. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18 (8).– P. 891–975.
28. Russo C., Jin Z., Palmieri V. et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function // *Hypertension*.– 2012.– Vol. 60.– P. 362–368.
29. Seeland U., Brecht A., Nauman A. et al. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women // *Biosci. Rep.*– 2016.– Vol. 36 (5).– P. e00400.
30. Shim C., Park S., Choi D. et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 57.– P. 1226–1233.
31. Van Riet E.E.S., Hoes A., Wagenaar K. et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults overtime. A systematic review // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18 (3).– P. 242–252.
32. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis // *World Health Day*.– 2013.– Report.– P. 1–39.

Надійшла 14.07.2017 р.

Гендерные и возрастные различия взаимосвязи между показателями диастолической функции левого желудочка и центральной гемодинамики и сосудистой жесткости у больных с неконтролируемой неосложненной артериальной гипертензией

К.Н. Амосова¹, Н.В. Шишкина¹, О.И. Рокита¹, И.Ю. Кацитадзе¹, Ю.В. Руденко¹,
К.П. Лазарева¹, З.В. Лысак²

¹ *Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

² *Александровская клиническая больница г. Киева*

Цель работы – определить взаимосвязь между показателями диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) по данным доплерэхокардиографии и центральной гемодинамики и сосудистой жесткости по данным аппланационной тонометрии у больных с неконтролируемой неосложненной артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от возраста и пола.

Материал и методы. В исследование включены 142 пациента в возрасте 35–75 лет (в среднем $(57,3 \pm 14,1)$ года) с неконтролируемой неосложненной эссенциальной АГ I–II стадии, 1–2-й степени, которые ранее не лечились, с артериальным давлением (АД) $\geq 160/100$ мм рт. ст. или $\geq 140/90$ мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии. Кроме общеклинического обследования, больным выполняли измерения брахиального АД, аппланационную тонометрию, суточное мониторирование АД (СМАД), доплерэхокардиографию. Пациентов разделили на группы в зависимости от пола и возраста: мужчины в возрасте ≤ 60 лет и > 60 лет – 36 (25,4 %) и 26 (18,2 %) лиц соответственно, и женщины в возрасте ≤ 60 лет и > 60 лет – 36 (25,4 %) и 44 (31 %) лиц соответственно.

Результаты. Пациенты всех групп были сопоставимы по величине центрального и брахиального систолического АД (САД) и АД во все периоды суток по данным СМАД (все $P > 0,05$). У женщин младшего возраста по сравнению с мужчинами той же возрастной группы амплификация пульсового давления (PPA), разница брахиального и центрального САД и пульсового АД (ПАД) были меньше (PPA – $(127,7 \pm 15,9)$ и $(140,3 \pm 19,4)$ %, Δ САД – $(10,2 \pm 6,0)$ и $(14,7 \pm 6,1)$, Δ ПАД – $(11,4 \pm 6,3)$ и $(16,0 \pm 6,0)$ мм рт. ст. соответственно; все $P < 0,05$). В то же время, индекс аугментации (Alx), Alx₇₅, давление аугментации (РА) в обеих возрастных группах были меньше у мужчин по сравнению с женщинами ($(19,5 \pm 11,4)$ и $(29,9 \pm 12,5)$, $(19,0 \pm 9,7)$ и $(28,1 \pm 10,5)$ %, $(8,8 \pm 7,1)$ и $(12,9 \pm 5,8)$ мм рт. ст. соответственно у пациентов ≤ 60 лет (все $P < 0,05$); $(24,1 \pm 10,5)$ и $(32,3 \pm 8,3)$, $(22,8 \pm 6,1)$ и $(28,7 \pm 6,7)$ %, $(11,3 \pm 6,0)$ и $(16,3 \pm 7,5)$ мм рт. ст. соответственно у пациентов > 60 лет (все $P < 0,01$)). У женщин пожилого возраста установлена прямая корреляционная связь средней силы между индексом объема левого предсердия и уровнями центрального и брахиального САД (центральное САД – $r = 0,65$, $P = 0,007$; брахиальное САД – $r = 0,59$, $P = 0,02$) и ПАД (центральное ПАД – $r = 0,7$, $P = 0,002$; брахиальное ПАД – $r = 0,63$, $P = 0,009$), РА ($r = 0,65$, $P = 0,009$), а также обратная пропорциональная связь средней силы между скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) и e' ($r = -0,47$, $P = 0,043$). У мужчин пожилого возраста установлена прямая корреляционная связь средней силы между E/A и уровнями центрального САД ($r = 0,46$, $P = 0,035$) и центрального ПАД ($r = 0,61$, $P = 0,004$), РА ($r = 0,71$, $P = 0,001$) и Alx ($r = 0,6$, $P = 0,004$); между E/e' и Alx ($r = 0,41$, $P = 0,011$), РА ($r = 0,43$, $P = 0,007$), а также обратная пропорциональная – между E/A и PPA ($r = -0,58$, $P = 0,006$) и между E/e' и PPA ($r = -0,44$, $P = 0,049$).

Вывод. Среди пациентов с неконтролируемой неосложненной АГ с сопоставимым уровнем АД в течение суток по данным СМАД у женщин выявлена взаимосвязь между показателями диастолической функции ЛЖ по данным доплерэхокардиографии и СРПВ, а у мужчин старше 60 лет – между показателями диастолической функции ЛЖ по данным доплерэхокардиографии и показателями отражения пульсовой волны по данным аппланационной тонометрии, что может быть свидетельством различия механизмов нарушения диастолической функции ЛЖ, а в дальнейшем – формирования сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ в этой когорте больных в зависимости от пола и возраста.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная гипертензия, артериальная жесткость, диастолическая функция, пол, возраст.

Gender and age differences in the relationship between left ventricular diastolic function and central hemodynamics and vascular stiffness in patients with uncontrolled uncomplicated arterial hypertension

K.M. Amosova¹, N.V. Shyshkina¹, O.I. Rokyta¹, I.Yu. Katsitadze¹, Yu.V. Rudenko¹, K.P. Lazareva¹, Z.V. Lysak²

¹ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Oleksandriuska Clinical Hospital, Kyiv

The aim – to determine the relationship between left ventricular diastolic function measured by echocardiography and central hemodynamics and vascular stiffness by applanation tonometry in patients with uncontrolled uncomplicated arterial hypertension, depending on age and gender.

Materials and methods. The study included 142 patients with uncontrolled uncomplicated essential hypertension of I–II stage, 1–2 degrees, aged 35–75 years (mean 57.3±14.1 years), with blood pressure (BP) ≥ 160/100 mm Hg in patients who had not previously been treated or BP ≥ 140/90 mm Hg in those who had received antihypertensive treatment. All patients underwent general clinical and laboratory examinations, measurements of brachial BP, applanation tonometry, 24-hours ambulatory BP monitoring and echocardiography. Patients were divided into groups based on gender and age: men and women ≤ 60 years and > 60 years: 36 (25.4 %), 26 (18.2 %), 36 (25.4 %) and 44 (31 %), respectively.

Results. The groups were comparable by the level of BP according to the results of 24-hours ambulatory BP monitoring, central and brachial systolic BP (SBP) ($P > 0.05$). In younger women, in comparison with men of the same age group, pulse pressure amplification and the difference between brachial and central SBP and PP were lower (PPA – 127.7±15.9 and 140.3±19.4 %, Δ SBP – 10.2±6.0 and 14.7±6.1, Δ PP – 11.4±6.3 and 16.0±6.0 mm Hg, respectively; all $P < 0.05$). While the augmentation index (Alx), Alx₇₅, the augmentation pressure (PA) in both age groups were lower in men than in women (19.5±11.4 and 29.9±12.5; 19.0±9.7 and 28.1±10.5 %, 8.8±7.1 and 12.9±5.8 mm Hg, respectively in patients ≤ 60 years (all $P < 0.05$); 24.1±10.5 and 32.3±8.3, 22.8±6.1 and 28.7±6.7 %, 11.3±6.0 and 16.3±7.5 mm Hg, respectively in patients > 60 years (all $P < 0.01$)). In elderly women, we found a moderate positive relationship between left atrium volume index, central and brachial SBP (central SBP – $r = 0.65$, $P = 0.007$; brachial SBP – $r = 0.59$, $P = 0.02$) and PP (central PP – $r = 0.7$, $P = 0.002$; brachial PP – $r = 0.63$, $P = 0.009$), PA ($r = 0.65$, $P = 0.009$), and moderate negative relationship between the pulse wave velocity (PWV) and e' ($r = -0.47$, $P = 0.043$). In the elderly men we found a moderate positive relationship between E/A and central SBP ($r = 0.46$, $P = 0.035$) and PP ($r = 0.61$, $P = 0.004$), PA ($r = 0.71$, $P = 0.001$) and Alx ($r = 0.6$, $P = 0.004$) and between E/ e' and Alx ($r = 0.41$, $P = 0.011$), and PA ($r = 0.43$, $P = 0.007$), and also negative relationship between E/A and PPA ($r = -0.58$, $P = 0.006$), between E/ e' and PPA ($r = -0.44$, $P = 0.049$).

Conclusion. Among patients with uncontrolled uncomplicated arterial hypertension with comparable blood pressure levels throughout the day, in women, the relationship between the diastolic function by echocardiography and PWV was found, and in men older than 60 years the relationship was found between LV diastolic function and parameters of pulse wave reflection by applanation tonometry. This may point at different mechanisms of LV diastolic dysfunction and further formation of heart failure with preserved LV ejection fraction in this cohort of patients depending on gender and age.

Key words: blood pressure, arterial hypertension, vascular stiffness, diastolic function, gender, age.

УДК 616.127-005.8+616.61]-085

Нефропротекторный эффект кверцетина у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST после перкутанных коронарных вмешательств: результаты анализа «случай – контроль»

А.В. Шумаков, А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, А.А. Сопко

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый коронарный синдром, острое повреждение почек, профилактика, кверцетин

Одним из частых осложнений раннего периода острого коронарного синдрома (ОКС) является острое повреждение почек (ОПП). Факторами, запускающими или потенцирующими это состояние, являются: острая недостаточность почечного кровотока как следствие сердечной недостаточности (кардиоренальный синдром) [6, 26], анемия, применение нефротоксичных препаратов, в том числе рентгеноконтрастных агентов (РКА). В зависимости от используемых дефиниций и нозологических предпосылок частота развития ОПП у госпитализированных больных составляет от 3,2 до 50 % [15, 24]. При этом постановка диагноза ОПП и оценка его тяжести в первую очередь базируются на динамике показателей уровня креатинина и мочевины крови [19].

Фермент 5-липоксигеназа (5ЛОГ) играет важную роль как в инициализации иммунно-воспалительных процессов (продуцируя лейкотриены и другие субстанции, активирующие хемотаксис клеток лейкоцитарного звена и обуславливающие часть провоспалительных изменений в очаге иммунной реакции), так и в онкогенезе [9, 27]. В то же время, 5ЛОГ участвует в метаболизме омега-3-жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) с образованием специфических продуктов липоксинов и резольвинов (D- и E-серий), являющихся сигнальными для

разрешения процессов воспаления и инициализации процессов заживления тканей [14]. Несмотря на это есть данные, свидетельствующие, что в условиях острого повреждения почек (экспериментальная ишемия/реперфузия) влияние 5ЛОГ на их функцию изначально отрицательное [28]. Также описана связь активности 5ЛОГ (в зависимости от варианта гена, кодирующего этот фермент) с выраженностью системного атеросклероза и уровнем маркеров системного воспалительного процесса у человека [14]. Блокирование активности 5ЛОГ возможно как непосредственным воздействием на фермент (фосфорилирование серина-523 при участии протеинкиназы A), так и подавлением выработки субстрата для провоспалительной активности 5ЛОГ (в частности, блокирование активности фосфолипазы A2) [12]. Одним из блокаторов 5ЛОГ является флавоноид кверцетин. Имеются экспериментальные данные о нефропротективном эффекте кверцетина на фоне химиотерапии [17], терапии антибиотиками [18] и при диабетической нефропатии [8]. В клинике терапия кверцетином сопровождалась улучшением функционального состояния почек при гломерулонефрите [5].

Цель работы – с помощью ретроспективного анализа оценить влияние внутривенной формы кверцетина на показатели функции почек и

частоту развития острого повреждения почек у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST, которым была проведена коронароангиография с введением рентгеноконтрастных агентов.

Материал и методы

В основу работы положены результаты ретроспективного анализа 254 случаев ОКС с элевацией сегмента ST, реализовавшегося в острый инфаркт миокарда (ОИМ) с зубцом Q: 212 мужчин и 42 женщины в возрасте от 21 до 78 лет (в среднем $(54,4 \pm 0,7)$ года), проходивших лечение и обследование в отделе реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины и поступивших в первые 12 ч заболевания (в среднем через $(3,9 \pm 0,2)$ ч от момента развития ангинозного приступа). Диагноз ОИМ устанавливали на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, которые соответствовали рекомендациям Комитета экспертов ВОЗ, Европейского общества кардиологов и нормативным документам МЗ Украины [4].

Всем больным данной когорты при поступлении в стационар проводили коронароангиографию (КАГ) и при наличии показаний – последующую перкутанную коронарную ангиопластику и/или стентирование. В исследование не включали больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IIБ–III стадии, истинным кардиогенным шоком, тяжелой формой сахарного диабета, гипертонической болезнью III стадии, выраженной почечной и печеночной недостаточностью, нарушениями в системе гемостаза.

Для всех больных имелись данные динамики уровня креатинина в сыворотке крови от исходного показателя до 3 сут. В качестве основной конечной точки учитывали случаи ОПП, определяемого как повышение креатинина в сыворотке крови ≥ 44 мкмоль/л или увеличение уровня креатинина по сравнению с исходным на 25 % и больше. Согласно данным критериям, развитие ОПП наблюдали у 40 (15,7 %) больных.

В дальнейшем с помощью автоматизированного алгоритма подбора сопоставимых пар случаев на основе статистического пакета Microsoft Excel из общей когорты были отобраны две группы пациентов в соотношении 1 : 1. В основную группу включили 24 больных, которым в ранние сроки заболевания (при поступлении в

стационар) назначали внутривенную инфузию инъекционной формы кверцетина (корвитин, 500 мг исходно, затем 500 мг через 2 ч и в дальнейшем 500 мг каждые 12 ч, курс лечения 5 дней); 24 пациента, не получавших исследуемой терапии, составили контрольную группу. При автоматизированном отборе учитывали сопоставимость по 10 клиническим критериям (возраст, пол, масса тела, передняя локализация ОИМ, курение, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, триметазидина, статинов, энтеросорбентов, антагонистов альдостерона). Приближение при сопоставлении количественных показателей составляло 1 сигму для вариационного ряда данного показателя в исходной группе.

Кроме того, группы были также равны по частоте встречаемости сахарного диабета, застойной сердечной недостаточности, затяжного болевого синдрома в первые сутки ОИМ и сопоставимы по целому ряду анамнестических и исходных клинико-инструментальных признаков, а также репрезентативны по отношению к исходной когорте. Клиническая характеристика больных исходной группы и групп сравнения представлена в *табл. 1*.

Больные получали базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями, включающую β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антикоагулянты, дезагреганты. С целью повышения устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению в ранние сроки ОИМ части больных назначали триметазидин. При наличии сахарного диабета проводили антигипергликемическую терапию. Для профилактики желудочно-кишечных кровотечений больным с высоким риском назначали блокаторы протонной помпы. Нитраты, наркотические анальгетики, диуретики, антиаритмические препараты применяли в ходе лечения при появлении показаний к их назначению (рецидивирующая ангинозная боль, нарастание явлений левожелудочковой недостаточности, появление жизнеугрожающих нарушений ритма) в рекомендованных дозах. Характеристика терапии раннего периода ОИМ в исходной группе больных и в группах сравнения приведена в *табл. 2*.

Анализ данных о клиническом течении первых 7–10 суток ОИМ включал оценку частоты выявления у больных разных групп таких неге-

Таблица 1
Исходная характеристика больных с ОИМ, включенных в исследование

Показатель	Исходная группа (n=254)	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=24)
Возраст, годы	54,4±0,7	57,6±1,5	54,7±1,4
Рост, см	172,9±0,5	172,7±1,0	171,9±1,1
Масса тела, кг	83,4±0,8	82,1±2,0	82,9±2,3
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8±0,3	27,5±0,6	27,9±0,7
Время от начала ОИМ до госпитализации, ч	3,9±0,2	4,5±0,7	4,0±0,5
Мужчины	212 (83,5 %)	23 (95,8 %)	23 (95,8 %)
Артериальная гипертензия	140 (55,1 %)	13 (56,5 %)	17 (73,9 %)
ХСН I–II стадии в анамнезе	30 (11,8 %)	2 (8,3 %)	2 (8,3 %)
Сахарный диабет	26 (10,4 %)	2 (8,2 %)	2 (8,3 %)
Курение	60 (23,6 %)	1 (4,2 %)*	2 (8,3 %)
Перенесенный инфаркт миокарда	30 (11,8 %)	6 (25,0 %)	3 (12,5 %)
Стенокардия в анамнезе	68 (26,8 %)	7 (29,2 %)	8 (33,3 %)
Нестабильная стенокардия перед ОИМ	81 (31,9 %)	6 (25,0 %)	7 (29,2 %)
Передняя локализация ОИМ	154 (60,6 %)	11 (45,8 %)	12 (50,0 %)
Лабораторные и клинические показатели на 1-е сутки ОИМ			
ОЛЖН	72 (28,3 %)	7 (29,2 %)	5 (20,8 %)
Фибрилляция желудочков / желудочковая тахикардия	20 (7,9 %)	1 (4,2 %)	2 (8,3 %)
ЖЭС (≥ II класс по В. Lowen)	104 (40,9 %)	8 (33,3 %)	12 (50,0 %)
Креатинин, мкмоль/л	90,2±1,6	88,9±5,6	89,2±4,6
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин	82,2±1,3	83,9±3,6	85,5±3,3
Гемоглобин, г/л	141,4±0,8	141,4±2,8	139,4±1,6
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	10,5±0,2	9,7±0,7	10,4±0,9
К ⁺ , ммоль/л	4,4±0,02	4,5±0,1	4,5±0,1
Na ⁺ , ммоль/л	143,1±0,2	144,5±0,6	143,0±0,7
Общий билирубин, ммоль/л	14,2±0,5	14,3±1,3	16,1±2,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	52,2±3,3	47,5±13,2	55,1±8,1
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	70,0±6,5	78,7±18,5	62,0±13,6
Глюкоза, ммоль/л	7,8±0,2	7,7±0,5	7,0±0,4
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±0,1	6,0±0,4	5,8±0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,1	1,4±0,2	1,4±0,2
Фракция выброса ЛЖ, %	47,3±0,6	46,3±2,0	46,6±1,8
КДИ ЛЖ, мл/м ²	59,1±1,2	62,8±4,2	60,0±2,5

Примечание. Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – в виде $M \pm m$. * – различие показателя статистически значимо по сравнению с таковым в исходной группе ($P < 0,05$). ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КДИ – конечнодиастолический индекс.

моррагических осложнений: персистирующей более 3 суток ОЛЖН согласно классификации Т. Killip (класс II и выше), формирование острой аневризмы ЛЖ по данным эхокардиографии, наличие клинических проявлений миокардиальной ишемии (возобновление ангинозных болей в период после проведения реперфузионной терапии, развитие стойкой постинфарктной стенокардии и/или рецидива инфаркта миокарда), а также других нелетальных осложнений (включавших, в частности, развитие госпитальной

пневмонии, внутрисердечного тромбообразования, развитие острого перикардита, синдрома Дресслера). В качестве геморрагических осложнений учитывали как случаи клинического кровотечения (из места пункции при проведении КАГ, желудочно-кишечные), так и случаи снижения в динамике уровня гемоглобина на ≥ 30 г/л. Случаи развития тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения, разрывов миокарда/острой клапанной дисфункции в группах отсутствовали.

Таблица 2

Медикаментозная терапия больных с ОИМ, включенных в исследование

Показатель	Исходная группа (n=254)	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=24)
Стентирование после КАГ	183 (72 %)	20 (83,3 %)	20 (83,3 %)
Бета-адреноблокаторы			
Внутривенные	58 (22,8 %)	6 (25,0 %)	3 (12,5 %)
Пероральные	249 (98 %)	23 (95,8 %)	24 (100 %)
Нитраты			
Внутривенные	113 (44,5 %)	13 (54,2 %)	15 (62,5 %)
Пероральные	98 (38,9 %)	13 (54,2 %)	12 (50,0 %)
Ингибиторы АПФ	210 (82,7 %)	20 (83,3 %)	20 (83,3 %)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	18 (7,1 %)	1 (4,2 %)	2 (8,3 %)
Дезагреганты			
Ацетилсалициловая кислота	226 (89 %)	21 (87,5 %)	20 (83,3 %)
Антагонисты АДФ-рецепторов в т. ч. тикагрелор	234 (92,1 %) 10 (3,9 %)	23 (95,8 %) 0	22 (91,7 %) 0
Статины	181 (71,3 %)	16 (66,7 %)	16 (66,7 %)
Нефракционированный гепарин	254 (100 %)	24 (100 %)	24 (100 %)
Низкомолекулярные гепарины	197 (77,6 %)	19 (79,2 %)	16 (66,7 %)
Антагонисты альдостерона	88 (34,6 %)	5 (20,8 %)	5 (20,8 %)
Диуретики	36 (14,2 %)	5 (20,8 %)	5 (20,8 %)
Триметазидин	103 (40,6 %)	14 (58,3 %)	14 (58,3 %)
Сахароснижающие препараты	22 (8,7 %)	2 (8,3 %)	2 (8,3 %)
Пероральные сорбенты	6 (2,4 %)	1 (4,2 %)	0

Примечание. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($P > 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Согласно данным серийного анализа уровня креатинина крови, повышение уровня креатинина от исходного наблюдали у 37,5 % больных основной группы, применявших кверцетин, и у 56,5 % – в контрольной группе ($P > 0,1$). При этом у пациентов, у которых было отмечено повышение уровня креатинина, средний прирост уровня креатинина по сравнению исходным показателем в группе применения кверцетина был несколько ниже, чем в контрольной, – соответственно $(16,8 \pm 2,7)$ и $(32,3 \pm 6,0)$ % ($P < 0,05$). В то же время, частота выявления ОПП в группе применения кверцетина была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (4,2 по сравнению с 33,3 %, $P < 0,05$) (рис. 1).

При анализе показателей клинического течения госпитального периода ОИМ (рис. 2) выявлено, что, при равной частоте геморрагических осложнений (4,2 % в группе применения кверцетина по сравнению с 4,2 % в группе контроля, различия статистически не значимы), наблюдалась тенденция к меньшему количеству негеморрагических осложнений, связанных с текущим ОИМ, у больных основной группы (29,2

по сравнению с 58,3 % у пациентов контрольной группы, $P = 0,08$). И хотя различия между группами по количеству пациентов с осложненным течением ОИМ не достигли диагностической значимости (33,3 % в группе кверцетина по сравнению с 58,3 % в группе контроля, $P = 0,15$), но кумулятивное количество клинических событий госпитального периода в группах статистически значимо отличалось (11 (45,8 %) из 24 в группе применения кверцетина и 20 (91,7 %) из 24 в контрольной группе, $P < 0,01$). При этом различия по отдельным категориям клинических событий не достигали статистической значимости ввиду малого количества пациентов в анализе (табл. 3).

Таким образом, в данной работе получены данные о более низкой частоте развития ОПП у больных с ОКС с элевацией сегмента ST на фоне лечения инъекционной формой кверцетина, начатого до введения РКА. Помимо негативного влияния на клиническое состояние больного в госпитальный период, ОПП с высокой частотой трансформируется в хроническую почечную недостаточность, которая, в свою очередь, существенно влияет на отдаленный прогноз [13, 16, 18]. Одним из основных механизмов разви-

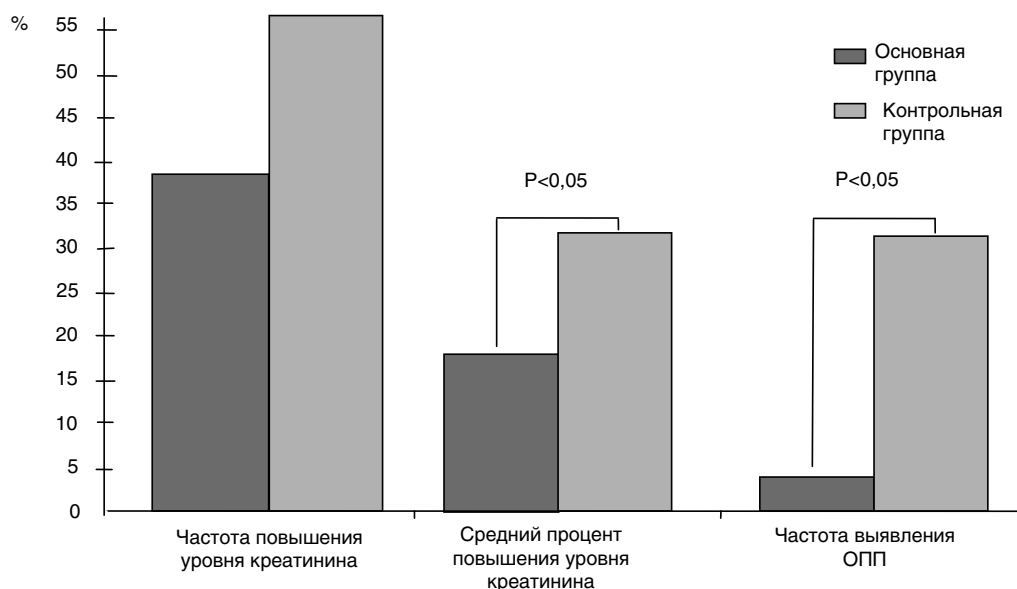


Рис. 1. Динамика почечной функции у больных исследуемых групп по данным серийного анализа уровня креатинина крови.

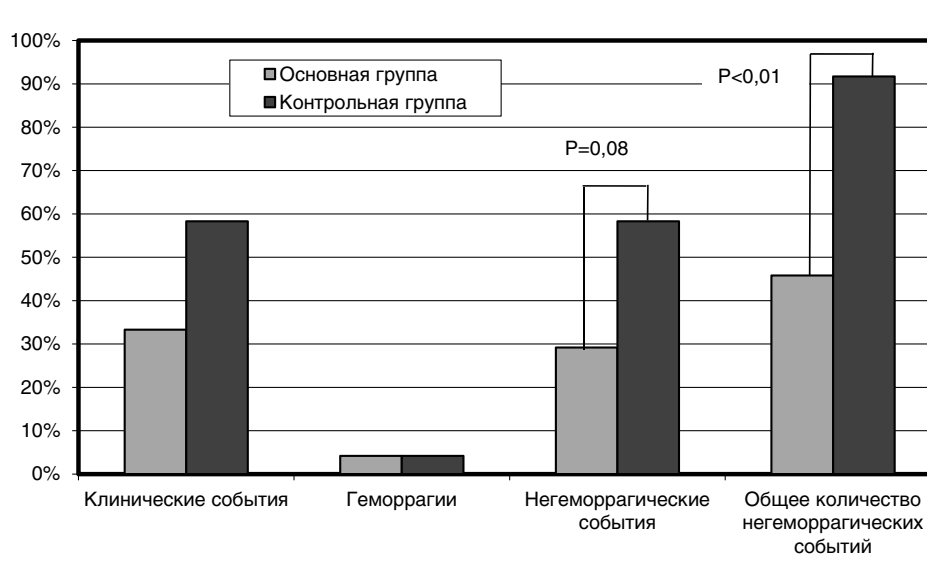


Рис. 2. Течение госпитального периода у больных исследуемых групп.

Таблица 3
Частота негеморрагических осложнений, связанных с ОИМ, у больных исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=24)
Возвратная ишемия / рецидив ИМ	2 (8,3 %)	3 (12,5 %)
Острая аневризма ЛЖ	2 (8,3 %)	4 (16,7 %)
Желудочковая экстрасистолия (II класс по В. Lown и выше)	2 (8,3 %)	6 (25,0 %)
Персистирующая ОЛЖН	1 (4,2 %)	3 (12,5 %)
Другие	4 (16,7 %)	4 (16,7 %)

тия ОПП у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST на фоне проведения КАГ является обусловленная острой сердечной недостаточностью или (на сегодня – примерно в трети всех случаев ОКС) токсическим воздействием РКА ишемия клубочково-канальцевой системы почек (преимущественно дистальных отделов восходящей части петли Генле, где концентрация нефротоксичных субстанций в 144 раза превышает таковую в крови, а соотношение между потребностью в кислороде и его доставкой у клеток эндотелия наиболее высокое) [25]. В экс-

периментальной модели ишемии/реперфузии показано, что активация 5ЛОГ в ответ на подобное воздействие приводит к более выраженному воспалительному ответу (лейкоцитарная инфильтрация, продукция молекул адгезии), повреждению (согласно биохимическим маркерам) и нарушению функции (снижение СКФ) почек, причем блокирование 5ЛОГ препаратом зилеутон значительно снижало выраженность этих последствий острого повреждения почек [28]. Имеются клинические данные, подтверждающие провоспалительное (как прямое – вследствие хемотаксического/осмотического повреждения почечного эндотелия самим агентом, так и опосредованное острой ишемией тубулярной системы почек, вызванной вазоспазмом в ответ на индуцированное РКА высвобождение соответствующих субстанций) и проапоптотическое влияние РКА (увеличивающееся со снижением диуреза и pH мочи) на почки с последующим нарушением их функции [11, 21]. В частности, у пациентов, у которых наблюдалось развитие ОПП после введения контраста, отмечали статистически значимо более высокие уровни С-реактивного белка на вторые сутки (22,5 по сравнению с 9 мг/л в группе без ОПП, $P < 0,01$) [29]. В связи с этим использование противовоспалительного потенциала кверцетина, основанного на блокаде 5ЛОГ, является вполне обоснованным, что и подтверждают результаты данной работы.

Другие возможные нефропротективные механизмы действия кверцетина в условиях острой ишемии почек (на фоне введения РКА, или обусловленной кардиоренальным синдромом) включают: а) угнетение ядерного фактора κB ; б) модулирование активности NO-синтазы и стимуляцию эндотелийзависимой вазодилатации; в) влияние на метаболизм нейтрофильных гранулоцитов; г) preconditionирование с подавлением механизмов развития апоптоза, оксидативного стресса и иммунной дисфункции [3, 7, 22, 23, 30]. В частности, антиоксидантный эффект внутривенной формы кверцетина обусловлен в большей степени активностью его метилированных метаболитов: 3'-О-метил(изорамнетин) и 4'-О-метил(тамариксетин) кверцетинов, образующих низкотоксичные соединения при связывании супероксиданиона и других активных форм кислорода в присутствии глутатиона [2, 20], при этом относительно цитотоксичная нативная

форма кверцетина с преимущественно прооксидантной, проапоптотической и мутагенной активностью составляет лишь около 2 % от общей концентрации в плазме крови этого флавоноида, а тот факт, что метилированные катехол-О-метилтрансферазой формы кверцетина в меньшей степени подвергаются дальнейшему метаболизму в печени и в значительном объеме выводятся через почки, позволяет предположить, что концентрация лекарственного вещества в петле Генле (особенно в дистальной ее части) достаточна для оказания аддитивного эффекта *in situ* [10].

Среди ограничений данного исследования следует, в первую очередь, отметить его ретроспективность, которая до известной степени компенсируется применением субъективно-независимого автоматизированного алгоритма подбора сопоставимых пар «случай – контроль». Возможное влияние на лабораторные показатели почечной функции сопутствующего лечения (в первую очередь препаратов из группы антагонистов альдостерона, ингибиторов АПФ и статинов) было максимально учтено при формировании протокола работы алгоритма подбора сопоставимых пар. Тем не менее, полученные результаты нуждаются в дальнейшей верификации в проспективном исследовании с привлечением большего количества пациентов.

Выводы

1. Применение инъекционной формы кверцетина у больных в острой фазе инфаркта миокарда ассоциировано с более низкой частотой развития острого развития почек на фоне последующего введения рентгеноконтрастных агентов.

2. Терапия кверцетином связана с более благоприятным клиническим течением госпитального периода инфаркта миокарда (за счет более низкой частоты негеморрагических событий).

Полученные данные требуют дальнейшего изучения в проспективном исследовании с привлечением большего количества пациентов.

Конфликта интересов нет.

Автор проекта статьи – А.Ш., критическую оценку материала и внесение смысловых правок осуществляли А.П. и С.К. Необходимую помощь в формировании базы данных и подготовки ее к дальнейшей статистической обработ-

ке оказали С.К. и А.С. Все соавторы внесли значительный вклад в написание статьи и одобрили ее окончательный вариант.

Литература

1. Горошко О.М., Заморський І.І., Геруш О.В. Нейропротекторні властивості препаратів кверцетину (корвітин та ліпофлавонол) на моделі гентаміцинової нефропатії // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – № 3 (29). – С. 19–22.
2. Зупанец І.А., Подпрудников Ю.В., Шаламай А.С., Безуглая Н.П. Изучение фармакокинетики лекарственного препарата «Корвитин®» // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 6. – С. 81–83.
3. Лапшина Л.А., Золотайкина В.И. Оксидативный стресс при острой сердечной недостаточности и роль антиоксиданта кверцетина в его коррекции // Междунар. мед. журн. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 45–51.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 р. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST // Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Моріон, 2016. – С. 34–40.
5. Оспанова Т.С. Фармакологічна корекція дисгемостатичних станів при гломерулонефриті: Автореф. дис. ...д. мед. н. – Харків, 1995. – 31 с.
6. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Рябина М.И. Современные аспекты кардиоренального синдрома // Журнал сердечная недостаточность. – 2008. – № 5. – С. 226–230.
7. Al-Shalmani S., Suri S., Hughes D. et al. Quercetin and its principal metabolites, but not myricetin, oppose lipopolysaccharide-induced hyporesponsiveness of the porcine isolated coronary artery // Br. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 162 (7). – P. 1485–1497.
8. Anjaneyulu M., Chopra K. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats // Clin. Experiment. Pharmacol. Physiology. – 2004. – Vol. 31 (4). – P. 244–248.
9. Anwar Y., Sabir J., Qureshi M., Saini K. 5-lipoxygenase: a promising drug target against inflammatory diseases-biochemical and pharmacological regulation // Current Drug Targets. – 2014. – Vol. 15 (4). – P. 410–422.
10. Bernini R., Crisante F., Ginnasi M. A convenient and safe O-methylation of flavonoids with dimethyl carbonate (DMC) // Molecules. – 2011. – Vol. 16 (2). – P. 1418–1425.
11. Burgess W., Walker P. Mechanisms of Contrast-Induced Nephropathy Reduction for Saline (NaCl) and Sodium Bicarbonate (NaHCO₃) // BioMed. Research International. – 2014. – Vol. 1. – P. 1–6.
12. Burke J., Dennis E. Phospholipase A2 biochemistry // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 49–59.
13. Cooper D., Claes D., Goldstein S. et al. Follow-Up Renal Assessment of Injury Long-Term After Acute Kidney Injury (FRAIL-AKI) // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 21–29.
14. Dwyer J., Allayee H., Dwyer K. et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350 (1). – P. 29–37.
15. Fang Y., Ding X., Zhong Y. et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population // Blood Purif. – 2010. – Vol. 30 (2). – P. 120–126.
16. Farhan S., Vogel B., Tentzeris I. et al. Contrast induced acute kidney injury in acute coronary syndrome patients: a single centre experience // Eur. Heart J.: Acute Cardiovascular Care. – 2016. – Vol. 5 (1). – P. 55–61.
17. Francescato H., Coimbra T., Costaatall R. Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin-included acute tubular necrosis // Kidney Blood Pres. Res. – 2004. – Vol. 27 (23). – P. 148–158.
18. Heung M., Chawla L. Acute kidney injury: gateway to chronic kidney disease // Nephron. Clin. Pract. – 2014. – Vol. 127 (1–4). – P. 30–34.
19. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights // J. Inj. Violence. Res. – 2016. – Vol. 1. – P. 58–62.
20. Lemmens K., Vrolijk M., Bouwman F. et al. The Minor Structural Difference between the Antioxidants Quercetin and 4'-O-Methylquercetin Has a Major Impact on Their Selective Thiol Toxicity // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15 (5). – P. 7475–7484.
21. Leoncini M., Toso A., Maioli M. et al. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63 (1). – P. 71–79.
22. Liu H., Guo X., Chu Y., Lu S. Heart protective effects and mechanism of quercetin preconditioning on anti-myocardial ischemia reperfusion (IR) injuries in rats // Gene. – 2014. – Vol. 545 (1). – P. 149–155.
23. Liu H., Zhang L., Lu S. Evaluation of antioxidant and immunity activities of quercetin in isoproterenol-treated rats // Molecules. – 2012. – Vol. 17 (4). – P. 4281–4291.
24. Long T., Sigurdsson M., Indridason O., Sigvaldason K., Sigurdsson G. Epidemiology of acute kidney injury in a tertiary care university hospital according to the RIFLE criteria // Laeknabladid. – 2013. – Vol. 99 (11). – P. 499–503.
25. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39. – P. 930–936.
26. Nicholls S., Wang Z., Koeth R. et al. Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction // Circulation. – 2007. – Vol. 116 (20). – P. 2315–2324.
27. Ochs M., Suess B., Steinhilber D. 5-lipoxygenase mRNA and protein isoforms // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2014. – Vol. 114 (1). – P. 78–82.
28. Patel N., Cuzzocrea S., Chatterjee P. et al. Reduction of renal ischemia-reperfusion injury in 5-lipoxygenase knockout mice and by the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton // Mol. Pharmacol. – 2004. – Vol. 66 (2). – P. 220–227.
29. Patti G., Ricottini E., Nusca A. et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty – contrast-induced nephropathy]) trial // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108 (1). – P. 1–7.
30. Perez-Vizcaino F., Duarte J., Jimenez R. et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin // Pharmacol. Rep. – 2009. – Vol. 61 (1). – P. 67–75.

Надійшла 26.06.2017 р.

Нефропротекторний ефект кверцетину у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST після перкутанних коронарних втручань: результати аналізу «випадок – контроль»

О.В. Шумаков, О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, О.О. Сопко

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – за допомогою ретроспективного аналізу оцінити вплив внутрішньовенної форми кверцетину на показники функції нирок та частоту розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, яким було проведено коронароангіографію із застосуванням рентгеноконтрастних агентів.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз двох груп, автоматично відібраних з когорти 254 хворих з гострим інфарктом міокарда: 24 пацієнти в групі терапії кверцетином та 24 пацієнти в групі контролю (хворі досліджуваних груп були подібні за 7 клінічними ознаками). Вивчали динаміку рівня креатиніну крові у 1-шу та на 3-тю–5-ту добу захворювання, а також показники клінічного перебігу гострого періоду інфаркту міокарда.

Результати. Приріст рівня креатиніну плазми крові відзначено в 37,5 % випадків у групі лікування кверцетином та в 56,5 % випадків у групі контролю (при середніх значеннях приросту ($16,8 \pm 2,7$) % та ($32,3 \pm 6,0$) % відповідно, $P < 0,05$). Розвиток ГПН (підвищення рівня креатиніну ≥ 44 мкмоль/л або ≥ 25 % від початкового) відзначено у 4,2 % хворих групи лікування кверцетином та у 33,3 % хворих групи контролю ($P < 0,05$). При цьому кумулятивна кількість негеморагічних ускладнень гострого інфаркту міокарда упродовж 2–10 діб становила 11 з 24 у групі лікування кверцетином та 20 з 24 у групі контролю ($P < 0,01$).

Висновки. Застосування внутрішньовенної форми кверцетину в гострий період інфаркту міокарда асоційоване з меншою частотою розвитку ГПН та з більш сприятливим клінічним перебігом захворювання.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, гостре пошкодження нирок, профілактика, кверцетин.

Prevention of acute kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention by quercetine: «case-match-control» study

O.V. Shumakov, O.M. Parkhomenko, S.M. Kozhukhov, O.O. Sopko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to estimate the effect of intravenous 5-lipoxygenase inhibitor quercetine for prevention of the acute kidney injury (AKI) due to roentgen contrast media usage during percutaneous coronary interventions in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The retrospective cohort of 254 STEMI patients was studied. All the patients underwent the percutaneous coronary interventions (angiography alone, or followed by angioplastics/stenting) and had serial serum creatinine data. AKI (determined as rise in serum creatinine ≥ 44 $\mu\text{mol/l}$ or ≥ 25 % rise in creatinine over baseline) was present in 40 cases (15.7 %). Then all cases were brought to the automated case-match-control pairing algorithm. Two matched groups of patients were selected: 24 pts were treated with quercetine 500 mg by intravenous infusion immediately before angiography and next 5 days – 500 mg twice daily intravenous (group 1) and 24 pts were controls (group 2). Cases were matched by 7 clinical criteria, including: age, gender, weight, prescription of drugs, which could affect serum creatinine levels (statins, ACE inhibitors, intestinal adsorbents, trimetazidine). Patients with severe congestive heart failure, nephropathy, anemia and systemic hypotension/shock at baseline were excluded.

Results. Incremental dynamics in serum creatinine level was observed in 37.5 % and 56.5 % of group 1 and group 2, respectively (mean 16.8 ± 2.7 % vs 32.3 ± 6.0 % of increase, respectively, $P < 0.05$). Rate of AKI incidence was 4.2 % in group 1 and 33.3 % in group 2 ($P < 0.05$). The cumulative rate of 2-10 day non-hemorrhagic adverse events was 45.8 % in group 1 and 91.7 % in group 2 ($P < 0.001$).

Conclusion. Our data suggest that infusion of 5-lipoxygenase inhibitor quercetine during acute phase of STEMI may prevent the development of AKI and related worsening of STEMI clinical course. This suggestion requires further investigation with larger number of patients in a prospective trial.

Key words: acute coronary syndrome, acute kidney injury, prevention, quercetine.

УДК 616.127-005.8-072.85

Відновлення толерантності до фізичного навантаження в умовах сучасного надання медичної допомоги пацієнтам, які перенесли гострий коронарний синдром

І.Е. Малиновська, В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко, Ю.М. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобиляк, Н.О. Холодїй, С.Г. Герасимчук, Д.С. Єфіменко, О.С. Кривчун

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда, післягоспітальний період, ургентне стентування, кардіореабілітація, програма фізичних тренувань

Останнім часом завдяки активному впровадженню сучасних рекомендацій і протоколів діагностики та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) зроблено зусилля для надання своєчасної допомоги такій категорії пацієнтів. Однак смертність від інфаркту міокарда (ІМ) залишається високою – значною мірою через виникнення ускладнень ГКС унаслідок пізньої госпіталізації. ІМ – одна з головних причин непрацездатності та інвалідизації осіб працездатного віку, що виводить його до найбільш актуальних проблем кардіології.

І хоча госпітальне лікування в центральних клініках наближається до світових стандартів, все одно залишаються питання, які потребують свого рішення. Перше – це госпіталізація пацієнтів у ранні терміни захворювання, що стане можливим при поліпшенні організаційних аспектів. Та не менш важливим є підвищення освіченості пацієнтів для своєчасного виклику карети швидкої допомоги. Загальновідомо, що ефективність лікування ГКС залежить від строку початку лікування: найкращі результати можуть бути досягнуті при відкритті вінцевої артерії (ВА) в перші дві-три години від початку його розвитку. За даними В.І. Gersh та співавторів, через 30 хв починається розпад мітохондрій, через 60 хв гине 20 % кардіоміоцитів, через 120 хв – 50 %,

через 150 хв – 70 %, через 180 хв – 80 % кардіоміоцитів [6]. Іншим важливим напрямком є впровадження заходів, які сприяють гальмуванню процесів атеросклерозу при адекватному контролі та аналізі показників ліпідного метаболізму. Також не менш важливий напрямок – відновлення фізичної працездатності, ресоціалізація хворих, що є вирішальним при поверненні до трудової діяльності. Таким чином, у тактиці ведення пацієнтів з ГКС/ІМ можна виділити різні спрямування, зокрема часові, що стосується і діагностики, і лікування.

Прерогативою карет швидкої допомоги, відділів інтенсивної терапії та ендovasкулярних втручань залишається порятунок життя, запобігання ускладненням ГКС і «закладання фундаменту» для подальшого сприятливого перебігу післяінфарктного стану. Обізнаність пацієнтів, довіра до лікаря навіть у складних економічних умовах підвищують прихильність до лікування. Проте залишаються питання, які недостатньо висвітлені в літературних джерелах. Це певною мірою стосується реабілітаційних заходів після ІМ [5, 7, 9, 12].

Безумовно, для ефективних безпечних тренувань усі пацієнти повинні відповідати вимогам показань та протипоказань. Безпечність тестів з дозованим фізичним навантаженням суттєво

Малиновська Ірина Едмундівна, д. мед. н., проф., пров. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Тел. +380 (44) 249-88-08.
E-mail: malinovska.ie@gmail.com

зростає за умов чіткого знання анатомії коронарного русла конкретного пацієнта. Сьогодні показання для реабілітаційних заходів постійно розширюються, і в західних країнах у програми кардіореабілітації з її фізичним компонентом залучається все більше пацієнтів із серцевою недостатністю, цукровим діабетом, зі стабільною стенокардією, похилого віку, тих, які не пройшли ревазуляризацію. Логічно передбачити, що найкращих результатів можна досягти в пацієнтів з відновленим коронарним кровообігом, однак у реальній клінічній практиці це мета, до якої ми прагнемо дійти. У США найбільш активному залученню в програми кардіореабілітації з фізичними тренуваннями підлягають пацієнти після аортокоронарного шунтування та перкутанних транслюмінальних втручань, дещо рідше – після ІМ, хоча 36 занять покривають медичні страховки. Однак в епоху застосування статинів та нових високотехнологічних підходів при ГКС все частіше виникає питання: чи є додаткові ефекти кардіореабілітаційних заходів? Більшість досліджень дає позитивну відповідь [11].

На сьогодні незважаючи на чинні рекомендації Європейського товариства кардіологів та вітчизняні протоколи, поняття кардіореабілітації в пацієнтів з ІМ у нашій країні обмежується розширенням дистанційної ходьби, освоєнням сходиночок та для окремих пацієнтів – санаторним етапом лікування. Водночас у світі кардіореабілітацію розглядають як регулярні безперервні довічні заходи. Акцент робиться на заняття на велоергометрі (ВЕМ) або тредмілі не менше як тричі на тиждень. У нас на амбулаторному етапі в ранній післяінфарктний період лише в окремих випадках проводять тести з дозованим фізичним навантаженням на ВЕМ. Кардіолог завжди стоїть перед дилемою: чи є необхідність направляти пацієнта з аневризмою та фракцією викиду на межі 40 % для визначення остаточної працездатності на ВЕМ, чи клініко-функціональних показників достатньо для висновків медико-соціальної експертної комісії. Головною демотивацією проведення навантажувального тесту (результати якого своєю чергою є підставою для подальшої терапевтичної тактики з ендovasкулярними або хірургічними втручаннями при необхідності) є побоювання можливих небезпечних для життя ускладнень. Такі поодинокі випадки описано.

Мета роботи – дослідити відновлення толерантності до фізичного навантаження при проведенні фізичних тренувань на велоергометрі в

пацієнтів у найближчі 6 місяців після перенесеного інфаркту міокарда при застосуванні ургентних перкутанних коронарних втручань у перші години розвитку гострого коронарного синдрому зі стійкою елевацією сегмента ST.

Матеріал і методи

У дослідження залучено 76 пацієнтів (всі чоловіки), госпіталізованих у ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в перші години розвитку ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST з проведенням ургентної коронароангіографії, ангіопластики та/або стентування ВА та (при необхідності) тромбосакції у відділі інвазивної кардіології та рентгенендоваскулярної хірургії. При переведенні у відділ інфаркту міокарда та відновлювального лікування на 4-ту–7-му добу після розвитку ІМ пацієнтам було запропоновано участь у дослідженні й отримано від них добровільну інформовану згоду.

В обстеження не залучали пацієнтів за наявності загальноприйнятих протипоказань для проведення реабілітаційних заходів при гострому ІМ: серцева недостатність вище ІІА стадії, зниження фракції викиду менш ніж 40 %, велика аневризма лівого шлуночка, внутрішньопорожнинне тромбоутворення, тяжкі шлуночкові порушення серцевого ритму та провідності, блокада лівої ніжки пучка Гіса, невідкоригований артеріальний тиск, тяжкі порушення опорно-рухової системи, що заважають проведенню тесту з дозованим фізичним навантаженням на ВЕМ, декомпенсовані хронічні захворювання, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, онкологічні захворювання.

Залежно від обсягу реабілітаційних заходів хворі були розподілені на дві групи: 1-шу групу (n=41) становили пацієнти, програма кардіореабілітації яких, крім фізичного навантаження у вигляді дистанційної ходьби та комплексів лікувальної фізкультури з методистом, передбачала фізичні тренування на ВЕМ (30 занять); 2-гу групу (n=35) становили пацієнти, в яких фізична реабілітація була обмежена лише дистанційною ходьбою та комплексами лікувальної фізкультури відповідно до терміну ІМ. У подальшому хворі були розділені на підгрупи залежно від строків відкриття ВА: пацієнти, яким ургентне стентування провели в перші 2 години від початку ГКС, у період від 2 до 6 годин та від 6 до 12 годин. У всіх обстежених хворих було успішно відновлено

коронарний кровообіг у інфарктзалежній ВА. Відповідно до сучасних рекомендацій, протоколів і стандартів діагностики та лікування ГКС пацієнти отримували базисну терапію: подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота та інгібітор P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів, статини, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори протонної помпи. Інші препарати (антагоністи альдостерону, діуретики, нітрати пролонгованої дії) призначали за показаннями.

Тест із дозованим фізичним навантаженням на ВЕМ проводили при виписуванні зі стаціонару на 14–16-ту добу ІМ (перше обстеження). Пацієнти були обстежені в динаміці через 2,5 міс (проведення 50 % курсу фізичних тренувань, друге обстеження), 4 міс (закінчення фізичних тренувань, третє обстеження) та через 6 міс після розвитку ІМ (четверте обстеження). Пробу на ВЕМ проводили за протоколом, починаючи з потужності 25 Вт та тривалості однієї сходинки 5 хв, з подальшим збільшенням потужності кожної сходинки на 25 Вт. Критерії припинення дозованого фізичного навантаження були загальноприйнятими. Додатково тест припиняли при реверсії зубця Т у зоні ураження. Незважаючи на те, що картина коронарного русла була відома і у значної кількості пацієнтів було досягнуто повної ревазуляризації, при проведенні першого обстеження пробу на ВЕМ припиняли при досягненні пацієнтом на висоті навантаження частоти скорочень серця 120 за 1 хв та/або рівня систолічного артеріального тиску 200 мм рт. ст.

Курс фізичних тренувань становив 30 занять, які проводили регулярно тричі на тиждень. Кожне заняття складалося з підготовчого періоду, основної частини та заключного періоду. Під час тренувань рівень навантаження становив 75 % від порогової потужності. Для корекції адекватного рівня фізичного навантаження та його індивідуалізації при тренуваннях після 15 занять проводили контрольну ВЕМ з розрахунком подальшого тренувального навантаження. Останнє, четверте, обстеження проводили через півроку після розвитку ІМ та через 2 міс після закінчення фізичних тренувань на ВЕМ для оцінки тривалості ефективності фізичної реабілітації. Пацієнтам 2-ї групи тест з дозованим фізичним навантаженням проводили в ті ж терміни.

Статистичний аналіз отриманих результатів виконували за допомогою програм Statistica 6.0

та Microsoft Excel. Кількісні показники представлено у вигляді середньої величини та стандартної помилки середньої величини ($M \pm m$), якісні показники – як кількість випадків та частка. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова – Смірнова. Для оцінки відмінності двох кількісних показників використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. При $P < 0,05$ відмінності між показниками вважали статистично значущими.

Результати та їх обговорення

Пацієнти досліджуваних груп не відрізнялися за клініко-анамнестичними показниками. Середній вік хворих 1-ї групи становив ($52,3 \pm 1,5$) року (від 33 до 68 років), 2-ї групи – ($52,0 \pm 1,4$) року (від 34 до 63 років). У всіх обстежених ІМ виник уперше. У більшості обстежених 1-ї та 2-ї груп діагностовано ІМ із зубцем Q (відповідно 82,9 та 91,4 %). ІМ передньо-перегородково-верхівково-бічних відділів ЛШ розвинувся у 21 (51,2 %) пацієнта 1-ї групи та у 16 (45,7 %) – 2-ї групи. Досліджувані групи не відрізнялися за часткою осіб із артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, серцевою недостатністю I та IIA стадії.

У 1-ї групі в перші 2 год після розвитку ангінозного болю госпіталізовано (з проведенням перкутанних коронарних втручань) 14 (34,2 %) пацієнтів, у період від 2 до 6 год – 16 (39,0 %), пізніше ніж через 6 год – 11 (26,8 %) хворих; у 2-ї групі показники в ці ж терміни становили відповідно 6 (17,1 %), 20 (57,1 %) та 9 (25,7 %) пацієнтів.

За даними коронароангіографії односудинне ураження ВА було візуалізовано у 13 (31,7 %) пацієнтів 1-ї групи та у 14 (40,0 %) пацієнтів 2-ї групи, двосудинне – у 16 (39,0 %) та у 11 (31,4 %) хворих, більше двох судин було уражено у 12 (29,3 %) та у 10 (28,6 %) хворих відповідно. При вивченні локалізації атеросклеротичного ураження в 1-ї групі найчастіше було виявлено гемодинамічно значущі стенози або оклюзії передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої вінцевої артерії (ЛВА) – у 33 (80,5 %) пацієнтів; дещо рідше візуалізовано ураження обвідної гілки (ОГ) ЛВА – у 20 (48,9 %) пацієнтів, правої вінцевої артерії (ПВА) – у 26 (63,4 %), діагональної гілки (ДГ) – у 3 (4,9 %), стовбура – у 2 (4,9 %) пацієнтів. У 2-ї групі ураження ПМШГ ЛВА візуалізували у 26 (74,3 %) осіб, ОГ ЛВА – у 13 (37,1 %),

Таблиця 1
Характеристика пацієнтів за результатами коронароангіографії

Показник		1-ша група (n=41)	2-га група (n=35)
Реваскуляризація повна		21 (51,2 %)	18 (51,4 %)
Встановлення 1 стента		20 (48,8 %)	17 (48,6 %)
Тромбоз стента		2 (4,9 %)	1 (2,9 %)
Госпіталізація після розвитку ангінозного болю	До 2 год	14 (34,2 %)	6 (17,1 %)
	2–6 год	16 (39,0 %)	20 (57,1 %)
	> 6 год	11 (26,8 %)	9 (25,7 %)
Уражені ВА	Одна	13 (31,7 %)	14 (40,0 %)
	Дві	16 (39,0 %)	11 (31,4 %)
	Більше двох	12 (29,3 %)	10 (28,6 %)
Локалізація ураження ВА	ПМШГ ЛВА	33 (80,5 %)	26 (74,3 %)
	ОГ ЛВА	20 (48,8 %)	13 (37,1 %)
	ПКА	26 (63,4 %)	21 (60,0 %)
	ДГ	3 (7,3 %)	3 (8,6 %)
	Стовбур	2 (4,9 %)	1 (2,9 %)

Примітка. Різниця між групами за всіма показниками статистично не значуща ($P > 0,05$).

ПВА – у 21 (60,0 %), ДГ – у 3 (8,6 %), стовбура – у 1 (2,9 %) пацієнта, що не відрізнялося від даних 1-ї групи (табл. 1).

Встановлено, що раннє відкриття інфарктзалежної ВА приводить до суттєвого зростання толерантності до фізичного навантаження, коли навіть за відсутності фізичних тренувань рівень залишкової працездатності відповідає рівню роботи середньої тяжкості, що може впливати на результати медико-соціальної експертної оцінки. Підгрупа пацієнтів з відкритою ВА у перші 2 год, що не пройшли тренування, – єдина з тих груп хворих, які досягають високих рівнів порогової потужності (W) та виконаної роботи (A) вже при першому обстеженні й зберігають їх при спостереженні протягом 6 міс. Водночас приріст

цих показників у групі без фізичних тренувань відбувається менш інтенсивно та при гіршому показнику вартості одиниці виконаної роботи – відношення різниці подвійного добутку на висоті тесту та до його початку до рівня виконаної роботи – ($\Delta ПД/А$). У пацієнтів, які пройшли курс фізичних тренувань на ВЕМ, збільшується толерантність до фізичного навантаження на всіх етапах тренувань (табл. 2). Після їх закінчення досягнутий ефект зберігається щонайменше протягом 2 міс (спостереження за цими пацієнтами триває).

При більш пізній реперфузії (від 2 до 6 год) в 1-й групі відбувається прогресивне відновлення толерантності до фізичного навантаження, в той час як у 2-й групі цей показник зростає незначно. В той самий час в обох групах покращувалося гемодинамічне забезпечення за даними показника $\Delta ПД/А$ (на 34,8 % в 1-й та на 18,9 % в 2-й групі).

При реваскуляризації в терміні після 6 год від розвитку ГКС в 1-й групі зростання толерантності до фізичного навантаження майже не відрізняється від цих показників в підгрупах з більш раннім відкриттям ВА. В той самий час у підгрупі пацієнтів, які не проходили тренування, відбувається зростання порогової потужності лише на рівні тенденції (табл. 3). Необхідно зазначити, що вже при першому обстеженні всі пацієнти виконували достатньо високий рівень фізичного навантаження, що відповідає вимогам легкої фізичної праці.

При повній реваскуляризації вже при першому обстеженні пацієнти обох груп досягли високого рівня порогової потужності ($(84,5 \pm 3,2)$ та $(88,2 \pm 3,8)$ Вт) при однаковій тривалості ($(16,9 \pm 0,6)$ та $(17,0 \pm 0,8)$ хв) навантажувального тесту. При цьому в 1-й групі вже до другого обстеження порогова потужність зростає до $(113,0 \pm 3,3)$ Вт, в

Таблиця 2
Результати навантажувального тесту в динаміці у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп з відновленням коронарного кровообігу в перші 2 години ($M \pm m$)

Показник	14–16-та доба	Через 2,5 міс	Через 4 міс	Через 6 міс
1-ша група (n=14)				
W, Вт	87,5 \pm 3,2	116,7 \pm 3,6*	132,9 \pm 3,8*	130,0 \pm 3,6*
T, хв	17,5 \pm 0,7	23,9 \pm 0,8*	27,5 \pm 1,1*	27,1 \pm 1,0*
$\Delta ПД/А$, ум. од.	1,59 \pm 0,13	0,63 \pm 0,06 *	0,83 \pm 0,08*	0,86 \pm 0,09*
2-га група (n=6)				
W, Вт	91,7 \pm 3,2	100,0 \pm 0,0	100,0 \pm 0,0	95,8 \pm 7,6
T, хв	18,7 \pm 0,8	20,35 \pm 0,3	19,6 \pm 0,4	19,0 \pm 1,9
$\Delta ПД/А$, ум. од.	1,52 \pm 0,09	1,31 \pm 0,21	1,51 \pm 0,33	2,13 \pm 0,39

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на 14–16-ту добу ($P < 0,05$).

Таблиця 3

Результати навантажувального тесту в динаміці в пацієнтів 1-ї та 2-ї груп з відновленням коронарного кровообігу в період після 6 годин ($M \pm m$)

Показник	14–16-та доба	Через 2,5 міс	Через 4 міс	Через 6 міс
1-ша група (n=11)				
W, Вт	88,5±4,6	113,5±4,6*	129,0±3,7*	128,8±3,6*
T, хв	17,7±0,9	22,7±0,9	26,2±0,8*	26,2±0,9*
ΔПД/А, ум. од.	1,65±0,12	0,80±0,10*	0,87±0,07*	0,95±0,08*
2-га група (n=9)				
W, Вт	81,3±4,5	85,4±3,7	85,4±3,7	90,0±6,7
T, хв	15,5±0,8	16,6±0,9	16,7±0,8	17,3±1,4
ΔПД/А, ум. од.	1,89±0,19	1,57±0,25	2,00±0,19	1,86±0,33

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на 14–16-ту добу ($P < 0,05$).

той час як у 2-й групі – до (93,3±3,8) Вт. Через 6 міс після розвитку ІМ толерантність до фізичного навантаження в 1-й групі зросла до (125,0±4,3) Вт, у 2-й групі – до (104,0±6,5) Вт, при цьому показник гемодинамічної вартості виконання роботи покращився в 1-й групі з (1,79±0,08) до (0,98±0,12) ум. од., у 2-й групі – з (1,51±0,13) до (1,42±0,37) ум. од. (табл. 4).

У випадках неповної ревазуляризації в 1-й групі однак спостерігали прогресивне зростання толерантності до фізичного навантаження з (91,3±3,3) Вт при першому обстеженні до (133,0±3,3) Вт через 6 міс після ІМ ($P < 0,01$), в той час як у 2-й групі динаміки майже не зареєстровано (відповідно (82,4±5,6) та (85,7±5,0) Вт). В обох групах через 6 міс поліпшувалася економічність виконання навантажувального тесту зі значно кращими результатами в 1-й групі ((0,83±0,10) та (1,67±0,23) ум. од.).

Своєчасне відкриття інфарктзалежної ВА – один з провідних чинників сприятливого перебігу як стаціонарного періоду, так і післягоспітального. Поряд з цим, на перебіг захворювання пацієнтів, які перенесли ІМ, впливають багато інших аспектів. Широке застосування адекват-

них доз статинів завдяки їх різноспрямованим ефектам уповільнює і навіть гальмує прогресування атеросклеротичного процесу. Додавання інтенсивної подвійної антитромбоцитарної терапії в першій рік після ІМ запобігає виникненню нових епізодів атеротромбозу. Призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II впливає на процеси ремоделювання та попереджає збільшення порожнин серця, розвиток і прогресування серцевої недостатності. Бета-адреноблокатори лишаються препаратами вибору після ІМ через їх багатогранний вплив у цієї категорії пацієнтів. Така поліпрагмація є патогенетично обумовленою і оптимальною не тільки в перші години розвитку ІМ, а і в подальшому тривалому післягоспітальному періоді. Прихильність пацієнтів до лікування індивідуально встановленими дозами препаратів значною мірою забезпечує його успішність. У спектрі заходів вторинної профілактики особливе місце посідає кардіореабілітація, зокрема її фізичний компонент [1, 3]. Фізичні тренування вважаються однією з вагомих складових у відновленні пацієнтів як на ранньому післягоспітальному

Таблиця 4

Результати навантажувального тесту в динаміці у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп при повній ревазуляризації ($M \pm m$)

Показник	14–16-та доба	Через 2,5 міс	Через 4 міс	Через 6 міс
1-ша група (n=21)				
W, Вт	84,5±3,2	113,0±3,3*	129,0±3,6*	125,0±4,3*
T, хв	16,9±0,6	22,9±0,7*	25,8±0,8*	25,5±1,1*
ΔПД/А, ум. од.	1,79±0,08	0,74±0,06*	0,80±0,05*	0,98±0,12
2-га група (n=17)				
W, Вт	88,2±3,8	93,3±3,8	96,4±3,6	104,0±6,5
T, хв	17,0±0,8	17,9±0,8	18,7±0,7	20,1±1,7
ΔПД/А, ум. од.	1,51±0,13	1,22±0,18	1,64±0,18	1,42±0,37

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на 14–16-ту добу ($P < 0,05$).

етапі (II етап, у деяких хворих – санаторний), так і в подальшому (III етап, довічний).

На сьогодні запропоновано багато різних протоколів стосовно рівня тренувального режиму та структури занять, інтенсивності та тривалості навантаження. Всі вони мають певні переваги та недоліки. Але їх доцільність підтверджується багатьма авторами [4, 10, 13].

Отримані результати підтверджують високу ефективність ранньої реваскуляризації (до двох годин), при якій відбувається ефективне відновлення коронарного резерву порівняно з іншими підгрупами, водночас фізичні тренування роблять свій додатковий внесок у підвищення толерантності до фізичного навантаження, прискорення її відновлення та утримання на високому рівні після припинення тренувань на ВЕМ через 2,5 міс (відповідно до отриманих на сьогодні результатів). Про адекватність фізичних тренувань додатково свідчить показник вартості одиниці виконаної роботи, який значно знижується вже після половини курсу тренувань і залишається на цьому рівні або продовжує дещо знижуватися при подальших обстеженнях. За даними L. Che та співавторів, при обстеженні 94 пацієнтів з гострим ІМ та первинним перкутанним коронарним втручанням встановлено ефективність і безпечність фізичних тренувань протягом 3 міс [2]. Н.У. Lee та співавтори вивчали ефективність додаткового призначення фізичних тренувань у профілактиці рестенозів при спостереженні протягом 9 міс за 74 пацієнтами, яким у перші години ІМ було встановлено стент. Автори продемонстрували в групі пацієнтів, які пройшли тренування, меншу частоту виникнення пізніх рестенозів, підвищення толерантності до фізичного навантаження на тлі зростання рівня ліпопротеїнів високої щільності [8].

За результатами проведеного дослідження, відповідно до показників порогової потужності, тривалості навантаження та рівня виконаної роботи більшість пацієнтів, які повністю пройшли курс тренувань, через 4 міс після ІМ можуть виконувати роботу, вищу за легку фізичну працю. Необхідно зазначити, що проведення ургентної реваскуляризації приводить до підвищення переносності навантаження на рівні лег-

кої фізичної праці в більшості пацієнтів, однак при вищих гемодинамічних витратах. Подальших досліджень потребує пояснення розбіжностей між двома групами при повній реваскуляризації і виявлення додаткових ефектів фізичних тренувань за цих умов.

Література

1. Balsam P., Głównczyńska R., Zaczek R. et al. The effect of cycle ergometer exercise training on improvement of exercise capacity in patients after myocardial infarction // *Kardiol Pol.* – 2013. – Vol. 71 (10). – P. 1059–1064.
2. Che L., Wang L.M., Jiang J.F. et al. Effects of early submaximal cardiopulmonary exercise test and cardiac rehabilitation for patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a comparative study // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2008. – Vol. 88 (26). – P. 1820–1823.
3. Dalal H.M., Doherty P., Taylor R.S. Cardiac rehabilitation // *BMJ.* – 2015. – Vol. 351. – P. 1–8.
4. Daniłowicz-Szymanowicz L., Figura-Chmielewska M., Ratakowski W. et al. Effect of various forms of physical training on the autonomic nervous system activity in patients with acute myocardial infarction // *Kardiol. Pol.* – 2013. – Vol. 71 (6). – P. 558–565.
5. Franklin B., Brinks J., Cardiac Rehabilitation: Under-recognized/Underutilized // *Curr. Treat Options Cardio Med.* – 2015. – Vol. 17. – P. 62–79.
6. Gersh B.J., Stone G.W., White H.D. et al. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 979–986.
7. Lawler P.R., Filion K.B., Eisenberg M.J. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 162 (4). – P. 571–584.
8. Lee H.Y., Kim J.H., Kim B.O. et al. Regular exercise training reduces coronary restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167 (6). – P. 2617–2622.
9. Lewin R., Doherty P. Cardiac rehabilitation and mortality reduction after myocardial infarction: the emperor's new clothes? // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 909–911.
10. Peixoto T.C., Begot I., Bolzan D.W. et al. Early exercise-based rehabilitation improves health-related quality of life and functional capacity after acute myocardial infarction: a randomized controlled trial // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 31 (3). – P. 308–313.
11. Rauch B., Davos C.H., Doherty P. et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS) // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23 (18). – P. 1914–1939.
12. Taylor R.S., Anderson L., Oldridge N. et al. The Efficacy of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation: The Changing Face of Usual Care // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2016. – Vol. 69 (9). – P. 1207–1208.
13. Xu L., Cai Z., Xiong M. et al. Efficacy of an early home-based cardiac rehabilitation program for patients after acute myocardial infarction: A three-dimensional speckle tracking echocardiography randomized trial // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95 (52). – P. 5638–5644.

Восстановление толерантности к физической нагрузке в условиях современного оказания медицинской помощи пациентам, перенесшим острый коронарный синдром

И.Э. Малиновская, В.А. Шумаков, Н.М. Терещенко, Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобыляк, Н.О. Холодий, С.Г. Герасимчук, Д.С. Ефименко, А.С. Кривчун

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель работы – изучить восстановление толерантности к физической нагрузке при проведении физических тренировок на велоэргометре (ВЭМ) у пациентов в ближайшие 6 мес после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) при применении ургентных коронарных вмешательств в первые часы развития острого коронарного синдрома со стойкой элевацией сегмента ST.

Материал и методы. В исследование включено 76 пациентов (мужчины в возрасте $(52,2 \pm 1,2)$ года) через 1–1,5 мес после развития острого ИМ. Всем больным назначены стандартное медикаментозное лечение и дозированная ходьба. Сформированы две группы: 1-ю группу ($n=41$) составили пациенты, которые в рамках кардиореабилитации, кроме физической нагрузки в виде дистанционной ходьбы и комплексов лечебной физкультуры с методистом, выполняли физические тренировки на ВЭМ (30 занятий); 2-ю группу ($n=35$) составили пациенты, у которых физическая реабилитация была ограничена только дистанционной ходьбой и комплексами лечебной физкультуры в соответствии со сроком ИМ.

Результаты. Проведен дополнительный субанализ в подгруппах в зависимости от сроков открытия инфаркт-зависимой венечной артерии (до 2 ч, в период 2–6 ч и через более чем 6 ч после начала заболевания) и объема реваскуляризации (полная/неполная). Повторные обследования проведены до начала тренировок, через 15 и 30 занятий и через 6 мес после ИМ. Установлено, что в подгруппах с ранней реваскуляризацией (до 2 ч) уже при первом обследовании пациенты достигают высокой пороговой мощности ($(87,5 \pm 3,2)$ Вт в 1-й группе и $(91,7 \pm 3,2)$ Вт во 2-й группе). Уже через 15 тренировок наблюдается значительный прирост до $(116,7 \pm 3,6)$ Вт ($P < 0,01$), во 2-й группе – до $(100,0 \pm 0,0)$ Вт (через 2,5 мес) с дальнейшим увеличением толерантности в 1-й группе (до $(130,0 \pm 3,6)$ Вт) ($P < 0,01$). При поздней реваскуляризации (после 6 ч) уровень пороговой мощности увеличивается в эти сроки в 1-й группе с $(88,5 \pm 4,6)$ до $(113,5 \pm 4,6)$ Вт ($P < 0,05$), во 2-й группе – с $(81,3 \pm 4,5)$ до $(85,4 \pm 3,7)$ Вт с последующей динамикой через 6 мес до соответственно $(128,8 \pm 3,6)$ Вт ($P < 0,01$) и $(90,0 \pm 6,7)$ Вт. Независимо от объема реваскуляризации у пациентов 1-й группы отмечено значительное статистически значимое увеличение показателя пороговой мощности (до $(125,0 \pm 4,3)$ и $(133,0 \pm 3,3)$ Вт), в то время как во 2-й группе при полной реваскуляризации через 6 мес отмечен прирост с $(88,2 \pm 3,8)$ до $(104,0 \pm 6,5)$, а при неполной – с $(82,4 \pm 5,6)$ до $(85,7 \pm 5,0)$ Вт.

Выводы. При наблюдении в течение 6 мес установлена высокая эффективность физических тренировок (30 занятий) на велоэргометре в индивидуально подобранном режиме у пациентов в ранний постгоспитальный период после ИМ. В отсутствие физических тренировок хорошее восстановление толерантности к нагрузке отмечено только при ранней реваскуляризации (до 2 ч). Дальнейших исследований требует объяснение одинаково высокой эффективности физических тренировок у пациентов с полной и неполной реваскуляризацией.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постгоспитальный период, ургентное стентирование, кардиореабилитация, программа физических тренировок.

Recovery of the exercise tolerance in patients after acute coronary syndrome under contemporary medical care

I.E. Malynovska, V.O. Shumakov, N.M. Tereshchenko, Yu.M. Sokolov, M.Yu. Sokolov, V.Yu. Kobyliak, N.O. Kholodii, S.G. Herasymchuk, D.S. Iefimenko, O.S. Krivchun

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the recovery of the exercise tolerance during first 6 months after acute myocardial infarction (MI) with emergent coronary angiography and stenting through adding cycle ergometer physical trainings (PT) to standard medical care.

Material and methods. 76 patients (men, 52.2 ± 1.2 years old) were prospectively evaluated in dynamics during 1–1.5; 2.5; 4 and 6 months after MI. All of them received standard medical care and everyday dosage walking. They were divided into two groups (gr). The 1st gr (41 pts) in addition to previous treatment had PT at cycle ergometer 3 times per week in individual regimen with 75 % of achieved load (complete program consisted of 30 sessions). After 15 PT sessions the control test was performed and intensity of next training regimen was corrected according to its result. 35 pts (2nd gr) received medical treatment and walking without PT.

Results. The additional sub-analysis was performed according to the 1) time of opening of infarct-related coronary artery (< 2 hours, 2–6 hours and > 6 hours) and 2) complete/incomplete revascularization. The threshold levels of work capacity were quite high in pts of the 1st and 2nd grs with opening of infarct-related coronary artery up to 2 hours at the beginning of the study (87.5 ± 3.2 W in 1st and 91.7 ± 3.2 W in 2nd gr). The increasing load was observed after 15 trainings in the 1st gr up to 116.7 ± 3.6 W ($P < 0.01$), at the same time in the 2nd gr – up to 100.0 ± 0.0 W, with further increasing of capacity in the 1st gr up to 130.0 ± 3.6 W ($P < 0.01$). After late revascularization (> 6 hours) in the 1st gr the increase of work capacity from first to second and fourth tests was 88.5 ± 4.6 , 113.5 ± 4.6 ($P < 0.05$) and 128.8 ± 3.6 W ($P < 0.01$), in 2nd gr – 81.3 ± 4.5 , 85.4 ± 3.7 and 90.0 ± 6.7 W, respectively ($P < 0.01$). Regardless of the extension of revascularization, the work capacity in the 1st gr increased (125.0 ± 4.3 W at 2.5 th and 133.0 ± 3.3 W at 6th month, $P < 0.01$), just as up to the 6th month in the 2nd gr. It achieved 104.0 ± 6.5 W in complete revascularization and 85.7 ± 5.0 W in incomplete revascularization.

Conclusions. It was established high effect of PT (30 sessions) at the cycle ergometer in individual regimen in early period after myocardial infarction during the 6-month follow up. Quite good recovery of work capacity in pts without PT was revealed only in subgroup with early revascularization (< 2 hours). Further studies are required to explain equally high effect of PT in pts with complete and incomplete revascularization.

Key words: myocardial infarction, post-hospital period, emergent stenting, cardiac rehabilitation, physical training.

УДК 616.12-008.46-036.11:616.61-008.6

Порівняльна оцінка ефективності «нітратцентричної» та «діуретикоцентричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок

К.М. Амосова¹, І.І. Горда¹, А.Б. Безродний¹, Г.В. Мостбауер¹, Ю.В. Руденко¹,
А.В. Саблін², Н.В. Мельниченко², Ю.О. Сиченко¹, І.В. Прудкий¹, К.І. Черняєва¹,
О.В. Василенко¹, І.С. Ковальова¹, О.В. Ходаківська¹, П.О. Лазарєв¹,
Н.О. Кононенко²

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна хвороба нирок, гостра декомпенсована серцева недостатність, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів (NGAL), швидкість клубочкової фільтрації

Гостра декомпенсована серцева недостатність (ГДСН), незважаючи на значний прогрес сучасної медицини, залишається важливою медико-соціальною проблемою сьогодення в країнах Європи та Північної Америки. Останні досягнення в галузі кардіології суттєво не знизили госпітальну летальність та частоту повторних госпіталізацій у цієї категорії хворих [3]. Частота виникнення смерті у стаціонарі становить від 2,3 % (серед пацієнтів, що були залучені в різноманітні клінічні дослідження) до 19 % (серед украї тяжких хворих із ГДСН) [5, 8]. Разом з тим, понад половина пацієнтів із ГДСН при госпіталізації мають знижену швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – менше 60 мл/(хв · 1,73 м²), що прийнято вважати ознакою хронічної хвороби нирок (ХХН) [21], яка суттєво погіршує прогноз та вважається незалежним чинником ризику серцево-судинних подій та виникнення смерті [4, 17, 31, 33]. Згідно з Національним реєстром хворих з гострою декомпенсацією серцевої недостатності (ADHERE), який охопив близько

100 тис. пацієнтів різного віку з різноманітною супутньою патологією, госпіталізованих у 270 стаціонарів США у зв'язку з декомпенсацією серцевої недостатності, середня ШКФ у чоловіків становила 48,9 мл/(хв · 1,73 м²), у жінок – 35,0 мл/(хв · 1,73 м²) [1, 18].

Провідною ознакою ГДСН прийнято вважати конгестію – венозний застій у малому та великому колах кровообігу, а основною метою лікування таких хворих – деконгестію, або усунення застою, – виведення з організму надлишку рідини; ця стратегія лікування базується на використанні діуретиків та периферичних вазодилаторів і часто вимагає значних доз препаратів [6, 20]. Разом з тим, високі дози петльових діуретиків можуть мати несприятливий вплив на хворих із ГДСН, зумовлюючи активацію симпато-адреналової та ренін-ангіотензинової систем, електролітний дисбаланс та погіршення функції нирок [12]. У низці клінічних досліджень показано, що високі дози петльових діуретиків асоціюються з несприятливим прогнозом: прогресу-

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.,
ректор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, проф. кафедри
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К.М. Амосова, І.І. Горда, А.Б. Безродний, Г.В. Мостбауер, Ю.В. Руденко, А.В. Саблін, Н.В. Мельниченко, Ю.О. Сиченко, І.В. Прудкий, К.І. Черняєва, О.В. Василенко, І.С. Ковальова, О.В. Ходаківська, П.О. Лазарєв, Н.О. Кононенко, 2017

ванням ниркової та серцевої недостатності і смертністю [6, 16], з другого боку, високі дози діуретиків можна розцінювати не як чинник ризику, а як маркер тяжкості ГДСН. Однак проспективні рандомізовані клінічні дослідження ефективності та переносності різних стратегій деконгестивної терапії поодинокі та стосуються переважно різних видів і режимів діуретичної терапії [4, 14]. При цьому не зафіксовано подібних досліджень у хворих із ГДСН у поєднанні з ХХН з оцінкою функції нирок.

Мета роботи – порівняти ефективність впливу на функцію нирок та усунення венозного застою двох різних стратегій лікування у так званих вологих і теплих хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю та хронічною хворобою нирок.

Матеріал і методи

У відкрите проспективне рандомізоване дослідження із осліпленою оцінкою кінцевих точок, що проводилося на базі кардіологічних відділень Олександрівської клінічної лікарні м. Києва протягом 2012–2014 рр., залучили 141 хворого з ГДСН віком 38–85 років (у середньому $(66,4 \pm 2,2)$ року), в тому числі 104 (73,8 %) чоловіків. Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз ГДСН встановлювали згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів [24].

Критеріями залучення були: серцева недостатність унаслідок хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) – післяінфарктного кардіосклерозу, артеріальної гіпертензії і дилатаційної кардіоміопатії, незалежно від фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), посилення задишки до рівня задишки в стані спокою, центральний венозний тиск > 120 мм вод. ст., а також не менше двох із таких ознак: ортопное; збільшення набряків та/або дози петльових діуретиків за останній місяць; вологі хрипи в легенях; набухання шийних вен; венозний застій у легенях за даними оглядової рентгенографії органів грудної порожнини.

Критерії незалучення: вік понад 85 років, артеріальна гіпотензія, гострий коронарний синдром давністю < 3 міс, клінічно значущі вади серця (насамперед дегенеративний стеноз устя аорти), тромбоемболія легеневої артерії, посттромбоемболічна легенева гіпертензія і легеневе серце, гіпертрофічна та рестриктивна кардіоміопатія, перикардит, клінічно значущі порушення

ритму та провідності зі змінами гемодинаміки, тяжкі хронічні захворювання нирок зі ШКФ < 15 мл/(хв \cdot $1,73$ м²) та тяжкі супутні захворювання, які могли суттєво погіршити перебіг ГДСН.

Усі хворі в порядку госпіталізації в перший день у співвідношенні 2 : 1 були рандомізовані на дві групи за різною стратегією лікування. До групи застосування «діуретикоцентричної» стратегії (група ДЦ) увійшли 93 хворих, яким лікування для усунення венозного застою проводили традиційно за допомогою помірних доз петльових діуретиків внутрішньовенно болюсно (41–120 мг на добу для фуросеміду) та нетривалої переривчастої інфузії нітрогліцерину – НТГ (одноразово при госпіталізації протягом 4–12 год у дозі 10 – 30 мкг \cdot кг⁻¹ \cdot хв⁻¹). До групи застосування «нітратцентричної» стратегії (група НЦ) увійшли 48 хворих, у яких усунення венозного застою досягали шляхом безперервної інфузії НТГ (початкова доза – 10 мкг/хв, середня 30 – 100 мкг/хв, максимальна – 200 мкг/хв) протягом ≥ 72 год та низьких доз петльових діуретиків внутрішньовенно болюсно (≤ 80 мг на добу для фуросеміду). Для оцінки еквівалентності доз фуросеміду і торасеміду для внутрішньовенного введення використано співвідношення 1 : 2 [5]. ХХН (ШКФ < 60 мл/(хв \cdot $1,73$ м²)) при госпіталізації реєстрували у 95 (67,3 %) пацієнтів (57 – у групі ДЦ та 38 – у групі НЦ). Їх дані аналізували в представленій роботі.

Первинними кінцевими точками вважали підвищення та зниження ШКФ на 10 та 20 % на час виписування, масу тіла, рівні N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та ліпокаліну, асоційованого із желатиназою нейтрофілів (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL) на час виписування, частоту тяжких, потенційно фатальних, ускладнень – серцевої астми або кардіогенного набряку легень, кардіогенного шоку, фібриляції шлуночків (ФС) або стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ) з успішною реанімацією і випадків смерті та сумарну частоту всіх тяжких серцево-судинних подій за час лікування в стаціонарі.

Обстеження пацієнтів передбачало визначення загальноприйнятих симптомів та ознак серцевої недостатності, зокрема маси тіла, добового діурезу станом на ранок натще на першу, другу, третю, п'яту добу та в день виписування (D1, D2, D3, D5, Dв), ЕКГ у 12 відведеннях у динаміці, ехокардіографію з оцінюванням структури і функції порожнин серця та клапанно-

го апарату, рентгенографію органів грудної порожнини за показаннями і стандартні загальноклінічні та біохімічні лабораторні аналізи. ШКФ оцінювали за формулою СКД-EPI, враховуючи вік, стать, расу та рівень креатиніну в сироватці крові [22]. Функціональний клас (ФК) серцевої недостатності визначали за класифікацією NYHA (New York Heart Association) [32]. У 67 пацієнтів (19 – у групі НЦ та 48 – у групі ДЦ) визначали в сироватці крові рівні NT-proBNP та NGAL імуноферментним методом на D1, D3 та Dвип. Для комплексної оцінки клінічного застою використовували: а) ортопноє-набряковий індекс за A. Lala [2] як суму балів, якими оцінювали ступінь вираження ортопноє (використання ≥ 2 подушок – 2 бали, < 2 подушок – 0 балів) та периферичних набряків (виражені – 2 бали, помірні – 1 бал, сліди – 0 балів); б) модифікований індекс клінічного застою за M. Gheorghide [13], як суму балів, якими оцінювали такі показники: набухання шийних вен (від –1 до +3 балів), ортопноє (від 0 до +3 балів), гепатомегалія (від –1 до +3 балів), рівень NT-proBNP (від 0 до +3 балів), периферичні набряки (від 0 до +3 балів) та результат проби з 6-хвилинною ходьбою (від 0 до +3 балів).

Гостре пошкодження нирок визначали за AKIN [25] як підвищення рівня креатиніну в сироватці крові через 48 год після першого визначення при госпіталізації $\geq 25,6$ мкмоль/л.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Microsoft Excel та пакета SPSS 12.0. Статистичну значущість розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: для пов'язаних сукупностей – критерію Вілкоксона, для незалежних – Манна – Уїтні. Статистичну значущість відмінностей частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання.

Результати

Клінічну характеристику пацієнтів при госпіталізації наведено в *табл. 1*. Хворі досліджуваних груп були зіставними за віком, співвідношенням статей, частотою ІХС (післяінфарктного кардіосклерозу), артеріальної гіпертензії, дилатаційної кардіоміопатії як причини серцевої недостатності, фібриляції передсердь, а також супутнього цукрового діабету 2-го типу (всі $P > 0,05$).

Хворі двох груп на час залучення в дослідження (D1) були порівнянні за основними вия-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на час залучення в дослідження

Показник	НЦ (n=38)	ДЦ (n=57)
Вік, роки	66,4 \pm 2,2	68,7 \pm 2,3
Чоловіки	30 (78,9 %)	41 (71,9 %)
ІХС (післяінфарктний кардіосклероз)	24 (63,2 %)	38 (66,7 %)
Артеріальна гіпертензія	27 (71,1 %)	43 (75,4 %)
Дилатаційна кардіоміопатія	11 (28,9 %)	15 (26,3 %)
Цукровий діабет	9 (23,7 %)	17 (29,8 %)
Фібриляція передсердь	10 (26,3 %)	19 (33,3 %)
III ФК за NYHA	22 (57,9 %)	37 (64,9 %)
IV ФК за NYHA	16 (42,1 %)	20 (35,1 %)
ФВ ЛШ < 45 %	30 (78,9 %)	43 (75,4 %)
ФВ ЛШ, %	32,5 \pm 1,5	34,6 \pm 1,6
ШКФ, мл/хв	48,3 \pm 3,6	43,2 \pm 3,3
Задихка в спокої	36 (94,7 %)	55 (96,5 %)
Ортопноє	32 (84,2 %)	49 (86,0 %)
Вологі хрипи < 1/4 легеневих полів	10 (26,3 %)	16 (28,1 %)
Вологі хрипи > 1/4 легеневих полів	20 (52,6 %)	32 (56,1 %)
Периферичні набряки	33 (86,8 %)	50 (87,7 %)
Печінка > 3 см	25 (65,8 %)	41 (71,9 %)
Набухання шийних вен	32 (84,2 %)	49 (86,0 %)
Асцит	7 (18,4 %)	12 (21,1 %)
Гідроторакс	11 (28,9 %)	18 (31,6 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Статистично значущої різниці за досліджуваними показниками між групами не виявлено (всі $P > 0,05$).

вами ГДСН, які характеризують застій (задихка в спокої, ортопноє, вологі хрипи в легенях, периферичні набряки, гепатомегалія, набухання шийних вен, асцит та гідроторакс), а також за розподілом за ФК за NYHA (III і IV класи). За показниками гемодинаміки (частота скорочень серця (ЧСС), систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск) пацієнти суттєво не відрізнялися (всі $P > 0,05$).

У групі ДЦ доза петльових діуретиків у перший день становила (86,1 \pm 5,2) мг на добу для фуросеміду, сумарна доза фуросеміду за 5 діб становила (489,0 \pm 14,8) мг, інфузію НТГ проводили одноразово при госпіталізації протягом 4–12 год у середній дозі (6,2 \pm 0,4) мкг/хв. У групі НЦ дози петльових діуретиків як у першу добу, так і сумарна доза за 5 діб були значно меншими, ніж у групі ДЦ ($P < 0,001$; *табл. 2*), інфузію НТГ проводили в дозі (72,0 \pm 3,6) мкг/хв за перші 3–4 доби (початкова доза – 10 мкг/хв, середня

Таблиця 2

Лікування пацієнтів у стаціонарі та ФК НУНА на час виписування в групах, сформованих залежно від стратегії лікування

Показник	НЦ (n=38)	ДЦ (n=57)
Фуросемід/торасемід	38 (100 %)	57 (100 %)
Фуросемід/торасемід в 1-шу добу, мг	41,2±2,4	86,1±5,2**
Фуросемід/торасемід сумарна доза за 5 діб, мг	292,0±8,9	489,0±14,8*
Нітрати внутрішньовенно	38 (100 %)	57 (100 %)
Середня доза НТГ, мкг/хв	72±3,6 ¹	6,2±0,4**
Кількість діб інфузії НТГ	3,32±0,24	0,80 ±0,08**
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту	29 (76,3 %)	42 (73,7 %)
Блокатори рецепторів ангіотензину II	2 (5,3 %)	4 (7,0 %)
Бета-адреноблокатори	32 (84,2 %)	46 (80,7 %)
Антагоністи альдостерону	21 (55,3 %)	35 (61,4 %)
Ацетилсаліцилова кислота	23 (60,5 %)	33 (57,9 %)
Непрямі антикоагулянти	7 (18,4 %)	13 (22,8 %)
Низькомолекулярні гепарини	29 (76,3 %)	42 (73,7 %)
II ФК за НУНА	20 (52,6 %)	18 (31,6 %)*
III ФК за НУНА	12 (31,6 %)	22 (38,6 %)
IV ФК за НУНА	6 (15,8 %)	17 (29,8 %)
III–IV ФК за НУНА	18 (47,4 %)	39 (68,4 %)*

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm t$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі НЦ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$. ¹ У перші три доби лікування.

30–100 мкг/хв, максимальна – 200 мкг/хв). Тривалість безперервного добового введення НТГ – (3,32±0,24) доби.

Окрім діуретиків та НТГ, хворі в обох групах отримували зіставне загальноприйняте лікування серцевої недостатності (див. табл. 2).

Динаміку показників венозного застою під час лікування в обох групах представлено в табл. 3. На початку дослідження середні величини всіх показників у сформованих групах суттєво не відрізнялися ($P > 0,05$).

Рівні САТ та ДАТ в обох групах знижувалися порівняно з вихідними величинами вже на D2 ($P < 0,01$), і в групі НЦ стали нижчими, ніж у групі ДЦ, на D3 та D5 ($P < 0,05$). Але на час виписування суттєвої різниці між групами за рівнем артеріального тиску не було ($P > 0,05$). ЧСС в обох групах знижувалася поступово, вже починаючи з D2 ($P < 0,01$), і суттєво не відрізнялася протягом усього госпітального періоду (див. табл. 3; $P > 0,05$).

Статистично значуще зростання добового діурезу в обох групах порівняно з D1, відбувалося починаючи з D2 ($P < 0,01$), і на 3-тю та 5-ту

добу лікування в групі НЦ було більш вираженим, ніж у групі ДЦ ($P < 0,01$).

Усунення застою в стаціонарі супроводжувалося значним прогресивним зменшенням маси тіла в обох групах порівняно з днем госпіталізації ($P < 0,05$). У хворих групи НЦ маса тіла було статистично значуще меншою, ніж у пацієнтів групи ДЦ, на 5-ту добу ((79,8±1,7) проти (83,2±1,9) кг; $P < 0,05$), що зберігалось на час виписування зі стаціонару ((79,5±1,7) проти (81,8±1,9) кг; $P < 0,05$).

При зіставному модифікованому індексі застою Gheorghide на початок лікування, реєстрували його статистично значуще зниження у групі НЦ порівняно з групою ДЦ починаючи з D3 ($P < 0,05$), що зберігалось на час виписування ((9,30±0,42) проти (11,40±0,48) бала; $P < 0,01$). Подібний характер мала динаміка ортопное-набрякового індексу Lala, який, за відсутності міжгрупової різниці у D1, в ході лікування статистично значуще знижувався в обох групах, причому починаючи з D3 більш виражено в групі НЦ порівняно із ДЦ (3,2±0,1 проти 3,80±0,09 ($P < 0,05$) на D3 та 2,5±0,08 проти 3,2±0,07 ($P < 0,01$) на D5).

При госпіталізації хворі обох груп були зіставними за середнім рівнем NT-proBNP у сироватці крові, який статистично значуще знизився в обох групах на D3 ($P < 0,05$). Слід відзначити, що в групі НЦ порівняно з ДЦ це зниження було статистично значуще більшим як на D3, так і на D5 ($P < 0,05$).

При оцінці функції нирок виявилось, що при зіставній ШКФ на момент госпіталізації вона була статистично значуще вищою вже на D3 у групі НЦ ((35,7±2,8) проти (30,4±2,7) мл/хв; $P < 0,05$) та зберігалася вищою на час виписування ((63,2±3,7) проти (48,1±3,8) мл/хв; $P < 0,01$) (див. табл. 3). При аналізі індивідуальної величини ШКФ її зростання на 10 % і більше від вихідного рівня на час виписування порівняно з D1 статистично значуще частіше реєстрували у групі НЦ (36,8 проти 17,5 %; $P < 0,05$). Частота випадків зростання ШКФ на 20 % більше, а також зменшення ШКФ на 10 та 20 % статистично значуще не відрізнялася в досліджуваних групах (табл. 4).

Рівень маркера тубулярного пошкодження (NGAL) не відрізнявся на D1 у хворих досліджуваних груп. Але на D3 він статистично значуще підвищився в обох групах та в групі НЦ був істотно нижчим, ніж у ДЦ ((149,8±19,1) проти (164,3±18,2) нг/мл; $P < 0,05$). На момент виписування рівень NGAL статистично значуще зменшився у хворих обох груп порівняно з D1 ($P < 0,01$), при цьому в групі НЦ був статистично

Таблиця 3

Динаміка показників венозного застою, гемодинаміки та функції нирок у пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показник	D1	D2	D3	D5	Dв
	НЦ (n=38)				
ЧСС за 1 хв	98,5±3,4	90,9±3,2**	82,8±3,0**	77,9±2,8**	74,1±2,8**
САТ, мм рт. ст.	124,3±4,5	111,8±4,3**	106,1±4,2**	107,2±4,2**°	111,2±4,3**
ДАТ, мм рт. ст.	78,6±2,7	75,2±2,5**	73,8±2,5**°	72,1±2,4**°	72,0±2,4**
NGAL, нг/мл	142,7±15,3	—	149,8±19,1**	—	95,8±11,2**
ШКФ, мл/хв	43,2±3,3	—	35,7±2,8**	—	63,2±3,7**
Добовий діурез, мл	2472±118	3148±162**	3195±181**	2890±167**°°	1572±72**
Маса тіла, кг	85,8±2,0	83,7±1,9*	81,1±1,8**	79,8±1,7**°	79,5±1,7**
Ортопное-набряковий індекс Lala	3,928±0,122	—	3,242±0,102**	—	2,548±0,086**
Індекс застою Gheorghide	16,93±0,68	—	14,04±0,51**	—	9,36±0,42**
NT-pro-BNP, пг/мл	1402±323	—	1141±273**	—	922±124**
ДЦ (n=57)					
ЧСС за 1 хв	101,4±3,5	95,1±3,5*	87,5±3,2**	81,6±3,0**	76,3±2,9**
САТ, мм рт. ст.	125,1±4,6	116,2±4,3*	114,3±4,3**°	112,7±4,3**	114,1±4,4**
ДАТ, мм рт. ст.	79,5±2,8	78,1±2,8	76,6±2,7**°	76,0±2,7*	74,3±2,5**
NGAL, нг/мл	146,1±14,7	—	164,3±18,2**°°	—	109,4±12,5**°°
ШКФ, мл/хв	44,3±3,3	—	30,4±2,7**°°	—	48,1±3,8**°°
Добовий діурез, мл	2530±112	2815±143**	2702±129**°°	2435±105**	1401±77**
Маса тіла, кг	85,4±2,0	84,9±2,0	83,2±1,9*	82,5±1,9**	81,8±1,9**°°
Ортопное-набряковий індекс Lala	3,943±0,107	—	3,841±0,098**°°	—	3,207±0,077**°°
Індекс застою Gheorghide	16,88±0,61	—	15,83±0,42**°	—	11,47±0,48**°°
NT-pro-BNP, пг/мл	1415±312	—	1357±261**°	—	1057±244**°°

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з даними при госпіталізації: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі НЦ: ° $P < 0,05$, °° $P < 0,01$.

значуще нижчим, ніж у ДЦ ((95,8±11,2) проти (109,4±12,5) нг/мл; $P < 0,01$) (див. табл. 3).

Гостре пошкодження нирок за AKIN у групі НЦ реєстрували у 9 (23,6 %) пацієнтів, а в групі ДЦ – у 17 (29,8 %) ($P > 0,05$; див. табл. 4).

За частотою окремих ускладнень у стаціонарі (інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та пароксизмальна форма фібриляції передсердь) групи статистично значуще не відрізнялися (див. табл. 4; $P > 0,05$). Однак сумарна частота всіх фатальних та нефатальних серцево-судинних подій, до яких зараховували інтерстиціальний/альвеолярний набряк легень, кардіогенний шок, нефатальні ФШ і ШТ та смерть, у групі НЦ була меншою, ніж у групі ДЦ (13,2 проти 28,1 %; $P < 0,01$) (див. табл. 4).

Обговорення

Дисфункція нирок під час усунення застою у хворих з ГДСН та ХХН залишається актуальною проблемою сьогодення та асоціюється з не-

Таблиця 4

Динаміка швидкості клубочкової фільтрації та частота ускладнень госпітального періоду в пацієнтів досліджуваних груп

Показник	НЦ (n=38)	ДЦ (n=57)
↑ ШКФ ≥ 10 % від початкового	14 (36,8 %)	10 (17,5 %)*
↑ ШКФ ≥ 20 % від початкового	4 (10,5 %)	3 (5,2 %)
↓ ШКФ ≥ 10 % від початкового	5 (13,2 %)	13 (22,8 %)
↓ ШКФ ≥ 20 % від початкового	2 (5,3 %)	6 (10,5 %)
Гостре пошкодження нирок за AKIN	9 (23,6 %)	17 (29,8 %)
Смерть у стаціонарі	2 (5,3 %)	4 (7,0 %)
Серцева астма/набряк легень	1 (2,6 %)	5 (8,8 %)
Кардіогенний шок	1 (2,6 %)	3 (5,3 %)
Фібриляція шлуночків	0	2 (3,5 %)
Стойка шлуночкова тахікардія	1 (2,6 %)	2 (3,5 %)
Пароксизм фібриляції передсердь	1 (2,6 %)	2 (3,5 %)
Кардіогенний шок та серцева астма/набряк легень	2 (5,3 %)	8 (14,0 %)
Усі фатальні та нефатальні події в стаціонарі	5 (13,2 %)	16 (28,1 %)*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі НЦ ($P < 0,05$).

сприятливим прогнозом і підвищенням рівня летальності [9, 10]. Традиційно механізм погіршення функції нирок у цих ситуаціях пояснювався гемодинамічними ефектами, такими як зниження серцевого індексу та надмірно агресивним зниженням тиску наповнення правого передсердя. Але ця теорія не знайшла підтвердження в останніх зарубіжних публікаціях [27, 28]. W. Mullens та співавтори показали, що хворі з більшим серцевим викидом при госпіталізації мали більшу частоту погіршення функції нирок, і саме венозний застій є більш значним чинником дисфункції нирок у хворих із ГДСН [27].

Як показали результати нашого дослідження, «нітратцентрична» стратегія усунення венозного застою при ГДСН у хворих із ХХН має досить суттєву перевагу над «діуретикоцентричною» стратегією як щодо клінічних ознак застою рідини, так і щодо безпечного впливу на функцію нирок. Привертає увагу в першу чергу статистично значуще вищий рівень ШКФ на момент виписування та більша кількість пацієнтів, в яких ШКФ зростала на $\geq 10\%$, порівняно з показником при госпіталізації, у групі НЦ. Суттєвим доказом більшої ефективності «нітратцентричної» стратегії порівняно з «діуретикоцентричною» у хворих з ХХН стосовно функції нирок у нашому дослідженні стало також статистично значуще зниження в групі НЦ, порівняно з ДЦ, маркера тубулярного пошкодження – NGAL, експресія якого починається негайно у відповідь на пошкодження каналців нефрону [26]. NGAL не лише має чітку кореляцію з ШКФ у хворих на серцеву недостатність [11], а також є надійним предиктором погіршення функції нирок у хворих з ГДСН протягом госпітального періоду, особливо в тих пацієнтів, в яких не спостерігається динаміки за креатиніном [2]. Перевага «нітратцентричної» стратегії при ГДСН у хворих з ХХН у площині впливу на функцію нирок показана нами вперше.

Пояснити такий ефект «нітратцентричної» стратегії можна впливом НТГ, який, як відомо, в невеликих дозах викликає лише венодилатацію, зменшуючи переважно переднавантаження, але при поступовому збільшенні дози призводить і до артеріодилатації, зменшуючи постнавантаження, це приводить до збільшення серцевого викиду одночасно зі зменшенням потреби міокарда у кисні, що має додаткову цінність у хворих з ГДСН [15, 24].

Зазвичай нирки відіграють ключову роль у регуляції об'єму рідини, що циркулює. При цьо-

му клубочкова фільтрація прямо залежить від центрального венозного тиску, який значно підвищений у таких пацієнтів. Наявність системного застою та перевантаження об'ємом при ГДСН, разом зі значним підвищенням внутрішньочеревного тиску, призводить до зниження трансгломерулярного тиску, вираженого ниркового застою, значного сповільнення ниркового кровообігу, гіпоперфузії, ниркової ішемії та в разі недостатньо вчасно розпочатого та недостатньо ефективно проведеного системного лікування, спрямованого на усунення застою, в результаті призводить до гострого пошкодження нирок. Це може виявлятися, в першу чергу, швидким зростанням рівня NGAL у сироватці крові та, дещо пізніше – підвищенням рівня креатиніну і зниженням ШКФ.

Разом з тим, великі дози петльових діуретиків спричиняють нейрогуморальну активацію, що призводить до підвищення периферичного судинного опору [7], яке може збільшувати післянавантаження і негативно впливати на серцевий викид [29], протидіючи деконгестії.

Ще одним свідченням більшої ефективності «нітратцентричної» стратегії порівняно з «діуретикоцентричною» щодо усунення венозного застою у хворих з ХХН стало більш значне зниження рівня в сироватці крові NT-proBNP – маркера міокардіального стресу [30] і важливого прогностичного чинника у хворих із ГДСН [19, 20].

Висновок

У хворих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю та хронічною хворобою нирок (швидкість клубочкової фільтрації менше $60 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$) «нітратцентрична» стратегія порівняно з «діуретикоцентричною» асоціюється з більш вираженим результатом щодо усунення венозного застою і з менш вираженим впливом на функцію нирок, що виявилось підвищенням швидкості клубочкової фільтрації та зниженням рівня NGAL у сироватці крові в групі застосування «нітратцентричної» стратегії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – К.А., І.Г., А.Б.; збір матеріалу – Г.М., Ю.Р., А.С., Н.М., Ю.С., І.П., І.К., О.Х., Н.К., О.В., К.Ч., П.Л.; обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних – І.Г., А.Б.; редагування тексту – К.А., І.Г., А.Б., Ю.Р.

Література

1. Adams K., Fonarow G., Emerman C. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and pre-liminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // *Amer. Heart J.*– 2005.– Vol. 149 (2).– P. 209–216.
2. Arash Aghel, Shrestha K. et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Predicting Worsening Renal Function in Acute Decompensated Heart Failure // *J. Card. Fail.*– 2010.– Vol. 16(1).– P. 49–54.
3. Bueno H., Ross J.S., Wang Y. et al. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993–2006 // *JAMA.*– 2010.– Vol. 303.– P. 2141–2147.
4. Butler J., Kalogeropoulos A. Worsening heart failure hospitalization epidemic we do not know how to prevent and we do not know how to treat! // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 52 (6).– P. 435–437.
5. Clinical Quality Improvement Network Investigators. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure: the relative importance of age, sex, and medical therapy // *Arch. Intern. Med.*– 1996.– Vol. 156.– P. 1669–1673.
6. Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E. et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction // *Circulation.*– 1999.– Vol. 100.– P. 1311–1315.
7. Cotter G., Moshkovitz Y., Kaluski E. et al. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.*– 2003.– Vol. 5.– P. 443–451.
8. Cuffe M.S., Califf R.M., Adams K.F.J. et al. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial // *JAMA.*– 2002.– Vol. 287.– P. 1541–1547.
9. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al., for the POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the Prospective Outcomes Study in Heart Failure (POSH) // *Eur. Heart J.* 2006.– Vol. 27.– P. 1216–1222.
10. Damman K., Navis G., Voors A.A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis // *J. Card. Fail.*– 2007.– Vol. 13.– P. 599–608.
11. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.*– 2008.– Vol. 10.– P. 997–1000.
12. Felker G.M., O'Connor C.M., Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? // *Circ. Heart Fail.*– 2009.– Vol. 2.– P. 56–62.
13. Gheorghide M., Abraham W., Albert N. et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure // *J. Am. Med. Assoc.*– 2006.– Vol. 296.– P. 2217–2226.
14. Gheorghide M., Follath F., Ponikowski P. et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine // *Eur. J. Heart Fail.*– 2010.– Vol. 12(5).– P. 423–433.
15. Gheorghide M., Zannad F., Sopko G. et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 3958–3968.
16. Hasselblad V., Stough W.G., Shah M.R. et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial // *Eur. J. Heart Fail.*– 2007.– Vol. 9.– P. 1064–1069.
17. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 671–678.
18. Heywood J. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options // *Heart. Fail. Rev.*– 2004.– Vol. 9 (3).– P. 195–201.
19. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27 (3).– P. 330–337.
20. Klein L., O'Connor C.M., Leimberger J.D. et al., for the O-CHF1. Lower Serum Sodium Is Associated With Increased Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With Worsening Heart Failure: Results From the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Study // *Circulation.*– 2005.– Vol. 111.– P. 2454–2460.
21. Levey A.S., Coresh J., Balk E. et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Ann. Intern. Med.*– 2003.– Vol. 139 (7).– P. 605.
22. Levey A.S., Stevens L.A. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 150.– P. 604–612.
23. Lala A., McNulty S.E., Mentz R.J. et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF) // *Circ. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 8 (4).– P. 741–748.
24. McMurray J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 1787–1847.
25. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.*– 2007.– Vol. 11.– P. 31.
26. Mishra J., Ma Q., Prada A. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2003.– Vol. 14.– P. 2534–2543.
27. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. et al. Sodium nitroprusside for advanced low-output heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 52.– P. 200–207.
28. Mullens W., Abrahams Z., Francis G.S. et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53.– P. 589–596.
29. Nelson G., Silke B., Ahuja R., Hussain M. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over furosemide in acute heart failure following myocardial infarction // *Lancet.*– 1983.– Vol. 1 (8327).– P. 730–732.
30. Panagopoulou V., Devereux S., Kossyvakis C. et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases // *Curr. Top. Med. Chem.*– 2013.– Vol. 13 (2).– P. 82–94.
31. Tavazzi L., Maggioni A.P., Lucci D. et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 1207–1215.
32. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels.– 9th ed.– Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994.– P. 253–256.
33. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L., Baggish A.L. et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 1621–1617.

Сравнительная оценка эффективности «нитратцентрической» и «диуретикоцентрической» стратегий лечения острой декомпенсированной сердечной недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек

Е.Н. Амосова¹, И.И. Горда¹, А.Б. Безродный¹, Г.В. Мостбауэр¹, Ю.В. Руденко¹, А.В. Саблин², Н.В. Мельниченко², Ю.А. Сыченко¹, И.В. Прудкий¹, Е.И. Черняева¹, О.В. Василенко¹, И.С. Ковалёва¹, Е.В. Ходаковская¹, П.А. Лазарев¹, Н.А. Кононенко²

¹ *Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

² *Александровская клиническая больница г. Киева*

Цель работы – сравнить эффективность влияния на функцию почек и устранение венозного застоя двух различных стратегий лечения у так называемых влажных и теплых больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) и хронической болезнью почек (ХБП).

Материал и методы. В проспективное исследование включили 141 больного с ОДСН в возрасте 38–85 лет (в среднем $66,4 \pm 2,2$ года), которые были последовательно госпитализированы в кардиологические отделения Александровской клинической больницы г. Киева в течение 2012–2014 гг. ХБП (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/(хв · $1,73$ м²)) при поступлении регистрировали у 95 (67,3 %) папциентов (57 – в группе «диуретикоцентрической» стратегии лечения (ДЦ) и 38 – в группе «нитратцентрической» стратегии (НЦ)). Их данные анализировали в представленной работе.

Результаты. При поступлении больные исследуемых групп были сопоставимы по уровню NT-proBNP, который статистически значимо снизился в обеих группах на третьи сутки лечения ($P < 0,05$). В группе НЦ по сравнению с ДЦ это снижение было статистически значимо больше, как на третьи сутки, так и в день выписки ($P < 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации была статистически значимо выше в группе НЦ по сравнению с ДЦ уже на третьи сутки лечения ($35,7 \pm 2,8$) по сравнению с ($30,4 \pm 2,7$) мл/мин; $P < 0,05$) и также была выше при выписке ($63,2 \pm 3,7$) по сравнению с ($48,1 \pm 3,8$) мл/мин; $P < 0,01$).

Выводы. У больных с ОДСН и ХБП «нитратцентрическая» стратегия по сравнению с «диуретикоцентрической» ассоциируется с более выраженным результатом по устранению венозного застоя и с менее выраженным влиянием на функцию почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), скорость клубочковой фильтрации.

Comparative evaluation of the influence of nitrate-central and diuretic-central treatment strategies for acute decompensated heart failure in patients with chronic kidney disease

К.М. Amosova¹, I.I. Gorda¹, A.B. Bezrodnyi¹, G.V. Mostbauer¹, Yu.V. Rudenko¹, A.V. Sablin², N.V. Melnychenko², Yu.O. Sychenko¹, I.V. Prudkiy¹, K.I. Chernyaeva¹, O.V. Vasylenko¹, I.S. Kovalyova¹, O.V. Khodakivska¹, P.O. Lazarev¹, N.O. Kononenko²

¹ *O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv*

² *Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv*

The aim – to conduct a comparative evaluation of the effectiveness of different treatment strategies for «wet and warm» patients with acute decompensated heart failure (ADHF) with chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. A prospective study involved 141 patients with ADHF aged 38 to 85 years (mean age 66.4 ± 2.2), who were hospitalized sequentially in the cardiology departments during 2012–2014. Among all patients with CKD, glomerular filtration rate < 60 ml/(hr · 1.73 m²) was revealed in 95 patients (67.3 %). Diuretic-central (DC) strategy was chosen in 57, nitrate-central (NC) – in 38 patients.

Results. At admission patients DC and NC groups were comparable regarding the level of NT-proBNP, which was significantly decreased in both groups on day 3 ($P < 0.05$) and in the NC group compared to DC, this decrease was significantly greater than both day 3 and day of the discharge ($P < 0.05$). Glomerular filtration rate was significantly higher already at day 3 in the NC group (35.7 ± 2.8 ml/min versus 30.4 ± 2.7 ml/min, $P < 0.05$) and was maintained higher at the discharge (63.2 ± 3.7 ml/min versus 48.1 ± 3.8 ml/min, $P < 0.01$).

Conclusion. In patients with ADHF with CKD, the nitrate-central strategy, in comparison with diuretic-central, is associated with more pronounced clinical decongestion and less pronounced influence on kidney function.

Key words: chronic kidney disease, acute decompensated heart failure, lipocalin, gelatinase-associated neutrophils (NGAL), glomerular filtration rate.

УДК 616.127-005.4+616.12-008.331.1+615.22

Вживання упродовж 12 місяців та його предиктори в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі

Л.Г. Воронков, О.Л. Філатова, А.В. Ляшенко, Л.П. Парашенюк, Н.А Ткач

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, вживання, предиктори, стать

Серцева недостатність (СН) дотепер лишається одним із найбільш прогностично несприятливих патологічних станів і є однією з провідних причин смертності, госпіталізації та стійкої втрати працездатності [1, 5, 13, 15, 18, 20]. Для поліпшення цієї ситуації необхідне вдосконалення диспансерного нагляду та прогнозування перебігу хвороби, від чого можуть залежати інтенсивність спостереження, тактика та, певною мірою, акценти стратегії лікування. Із накопиченням наукових даних дедалі зростає інтерес до гендерних аспектів хронічної серцевої недостатності (ХСН), що зокрема стосується питань клінічного прогнозу чоловічої і жіночої когорт та можливих відмінностей чинників, які впливають на клінічний прогноз ХСН у гендерному аспекті [2, 3, 4, 16, 17]. Із зазначених міркувань з'ясування предикторів вживання хворих з ХСН з урахуванням статі пацієнтів вбачається актуальним.

Мета роботи – порівняти показники вживання протягом 12 місяців та їх клінічні предиктори в чоловіків та жінок із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 356 пацієнтів з ХСН (II–IV функціонального класу за NYHA), зумовленою ішемічною хворобою серця, у яких фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) ста-

новила < 40 %. Вік хворих – від 18 до 75 років, серед них було 259 чоловіків та 97 жінок. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» у 2010–2013 рр. з подальшим спостереженням в амбулаторній групі. За початкову точку спостереження брали дату першого загальноклінічного обстеження. У 88 % пацієнтів виявлено супутню артеріальну гіпертензію. У 241 (68 %) хворого реєстрували постійну форму фібриляції передсердь, у 111 (31 %) – інфаркт міокарда в анамнезі, у 48 (13 %) – мозковий інсульт, у 111 (31 %) – цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, у 82 (23 %) – хронічне обструктивне захворювання легень, у 72 (20 %) – анемію 1-го ступеня.

У дослідженні не брали участі хворі з вадами клапанів, запальними ураженнями серця, гострою формою ішемічної хвороби серця, інсультом або транзиторною ішемічною атакою давністю менше ніж 6 місяців, онкологічними, ендокринними (зокрема інсулінозалежним ЦД), хронічними інфекційними хворобами, а також нефрологічними захворюваннями (хронічним пієлонефритом, хронічним гломерулонефритом, амілоїдозом нирок).

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування СН Європейського това-

риства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України [11].

Обов'язкові методи обстеження пацієнтів передбачали: ехокардіографію за стандартною методикою [10], рутинну електрокардіографію, стандартні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні) відповідно до чинних стандартів діагностики [11], які виконували на базі біохімічної лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України». Усім хворим проводили лікування згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів [11], яке передбачало застосування діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та інших препаратів.

Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Excel, Statistica, StatSoft. Дослідження терміну виживання здійснювали за методом Каплана – Мейєра [8, 9]. Виживання в групах порівнювали за F-критерієм Кокса.

Незалежні чинники, що впливають на виживання хворих, визначали за допомогою множинної логістичної регресії. При цьому обчислення здійснювали за групами чинників, сформованими згідно з методами клініко-інструментального дослідження хворих. Незалежні предиктори виживання визначали в кожній окремо сформованій моделі (відповідно до значень χ^2 і $P < 0,05$).

Результати та їх обговорення

Аналіз виживання хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ показав, що кумулятивне виживання на кінець 12-го місяця становило 91 та 92 % для чоловіків та жінок відповідно. Згідно з отриманими результатами різниця статистично не значуща ($P=0,594$). Графік кумулятивного виживання наведено на *рисунку*.

За допомогою регресії Кокса (уніваріантний аналіз) проведено пошук предикторів виживання упродовж 12 міс для чоловіків та жінок. При аналізі чинників, пов'язаних із несприятливим прогнозом, виявлено істотні відмінності між чоловіками та жінками. Так, для чоловіків предикторами виживання протягом 12 міс були: наявність у діагнозі стенокардії напруження, товщина стінки правого шлуночка (ПШ), ФВ ЛШ, кінцеводіастолічний об'єм (КДО) та кінцевосистолічний об'єм (КСО) ЛШ, індекси КСО та КДО ЛШ, ударний об'єм (УО) ЛШ, середній артеріальний тиск (АТ) у легеневій артерії (ЛА), рівень креатиніну крові,

Таблиця 1
Предиктори виживання впродовж 12 місяців для чоловіків з ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Показник	P	ВШ	β	95,0 % ДІ для ВШ
Стенокардія	0,050	2,382	0,868	1,001–5,666
Товщина стінки ПШ	0,003	3,409	1,227	1,519–7,650
ФВ ЛШ	0,000	0,864	-0,146	0,816–0,914
КДО ЛШ	0,014	1,004	0,004	1,001–1,008
Індекс КДО ЛШ	0,003	1,010	0,010	1,004–1,017
КСО ЛШ	0,000	1,007	0,007	1,003–1,010
Індекс КСО ЛШ	0,000	1,014	0,014	1,007–1,021
Ударний об'єм ЛШ	0,041	0,971	-0,029	0,944–0,999
Середній АТ у ЛА	0,002	1,072	0,07	1,026–1,121
Загальний холестерин	0,048	0,699	0,357	0,491–0,997
Креатинін	0,014	1,016	0,016	1,003–1,029
ШКФ	0,007	0,965	-0,035	0,941–0,990

рівень загального холестерину крові та розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). Найбільш значущими були: товщина стінки ПШ, наявність стенокардії в діагнозі, КДО ЛШ, КСО ЛШ (*табл. 1*).

Статистично значущого зв'язку між виживанням хворих упродовж 12 міс та такими чинниками, як вік, тривалість симптомів СН, наявність в анамнезі інфаркту міокарда, фібриляції передсердь, індекс маси тіла, товщина стінок ЛШ, рівень глюкози, рівень сечової кислоти, не виявлено. Наявність хронічного обструктивного захворювання легень або ЦД 2-го типу також не мала статистично значущого впливу на виживання чоловіків упродовж 12 міс.

Встановлено, що у жінок предикторами виживання протягом 12 міс були лише ФВ ЛШ, КДО та КСО ЛШ, рівень білірубину крові. Найбільш значущими предикторами виявилися рівень білірубину та КСР ЛШ. Інші чинники ста-

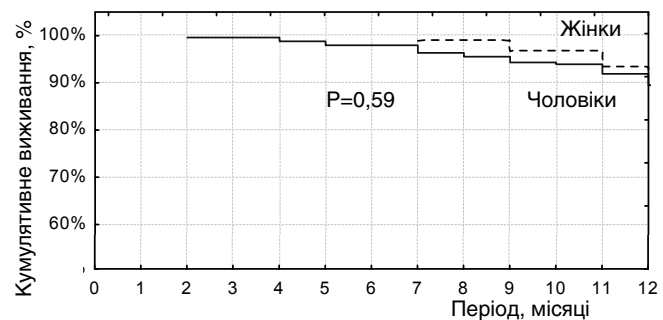


Рисунок. Криві виживання впродовж 12 місяців пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ.

Таблиця 2

Предиктори виживання впродовж 12 місяців для жінок з ХСН та зниженою ФВ ЛШ

Показник	R	ВШ	β	95,0 % ДІ для ВШ
ФВ ЛШ	0,030	0,843	-0,17	0,723-0,983
КДР ЛШ	0,005	1,431	0,042	1,013-1,074
КСР ЛШ	0,002	2,127	0,075	0,924-1,024
Білірубін	0,039	6,612	1,889	1,104-39,597

Примітка. КДР – кінцеводіастолічний розмір; КСР – кінцево-сistolічний розмір.

тистично значущого впливу на виживання упродовж 12 міс не мали.

Починаючи з Фремінгемського дослідження, в літературі панує думка щодо кращого довготермінового виживання у жінок, що страждають на ХСН порівняно з чоловіками [2, 4, 6, 7, 13, 15]. Утім, аналіз більшості відповідних досліджень показує, що зазначені дані отримані, головним чином, при обстеженні загальної популяції пацієнтів із симптомною ХСН без врахування варіанту СН (зі зниженою або зі збереженою ФВ ЛШ). Цілком ймовірним виглядає припущення, що кращий клінічний прогноз жінок у більшості відповідних досліджень спостерігався внаслідок більшої частоти серед них ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, яка характеризується кращим прогнозом виживання [14]. Факт домінування саме жіночої когорти серед пацієнтів із СН та збереженою ФВ ЛШ добре відомий [12, 19].

Головним результатом виконаної нами роботи вбачається встановлення того факту, що довготерміновий, принаймні однорічний, прогноз виживання не відрізняється у чоловіків та жінок, які страждають на ХСН та мають ФВ ЛШ < 40 %. Відхід від уявлення щодо більш сприятливого клінічного перебігу ХСН зі зниженою ФВ ЛШ у жінок вбачається важливим, насамперед з міркувань вдосконалення стратегії ведення цієї категорії пацієнтів в умовах практичного диспансерного спостереження. З тих самих практичних міркувань видається доцільним й накопичення знань щодо предикторів несприятливого перебігу ХСН залежно від статі. Наші дані показують, що спектр предикторів однорічного виживання в чоловіків є набагато ширшим, ніж у жінок. Хоча причини такої відмінності вимагають додаткового аналізу, використання отриманих даних у стратегії диспансерного ведення пацієнтів з ХСН різної статі може становити певну перспективу. У цьому сенсі важливим видається здійснення наступного етапу роботи, а саме визначення шляхом покрокового регресійного аналізу клініч-

них значень (cut off) відповідних показників, які демонструють найбільшу інформативність щодо прогнозу виживання у пацієнтів з ХСН чоловічої та жіночої когорт.

Висновки

1. Виживання чоловіків та жінок з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 12 місяців було високим (91 та 92 % відповідно) і статистично значущо не розрізнялося.

2. За результатами побудови уніваріантної моделі Кокса, предикторами виживання впродовж 12 місяців спостереження у чоловіків є: наявність у діагнозі стенокардії напруження, товщина стінки правого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка, кінцеводіастолічний та кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка, індекси кінцеводіастолічного та кінцевосistolічного об'ємів лівого шлуночка, ударний об'єм лівого шлуночка, середній артеріальний тиск у легеневій артерії, рівень креатиніну крові, рівень загального холестерину крові, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

3. За даними регресійного аналізу за Коксом (уніваріантна модель) предикторами виживання впродовж 12 місяців у жінок є: фракція викиду лівого шлуночка, кінцеводіастолічний та кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка, рівень білірубину крові.

4. Отримані результати можуть бути використані з метою оптимізації диспансерного спостереження пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – Л.В.; збір клінічного матеріалу – Л.П.; проведення ехокардіографічного дослідження – А.Л., Н.Т.; формування бази даних, статистичне опрацювання даних, написання статті – О.Ф.; редагування тексту – Л.В., А.Л.

Література

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 1. – С. 4–7.
2. Александер К., Клабник К., Мурин Я. Хронічна серцева недостатність у жінок // Ліки України – 2013. – № 7 – С. 80–83.
3. Барна О.М. Гендерные аспекты лечения ишемической болезни сердца // Кардиология – 2009. – № 274. – С. 84–89.
4. Бахшалиев А.Б., Дадашова Г.М., Бахшалиева Г.И.

Гендерные особенности факторов риска развития, возрастные и половые различия по тяжести и генезу хронической сердечной недостаточности // *Терапевтический архив.* – 2015. – № 4. – С. 13–18.

5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Consilium medicum.* – 2002. – № 3. – С. 112–114.

6. Воронков Л.Г. Патогенез и клиническая диагностика хронической сердечной недостаточности // *Doctor.* – 2001. – № 4 (8). – С. 12–17.

7. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсбергу // *Нова медицина.* – 2005. – С. 12–13.

8. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / А. Петри. – М.: Геотар-Мед, 2003. – 143 с.

9. Реброва О.Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Застосування пакету прикладних програм Statistica. – М.: Медіф Сфера, 2002. – 305 с.

10. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко, М.И. Лутай, Л.Г. Воронков. и др. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.

11. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Морион, 2016. – 192 с.

12. Brutsaert D.L. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart // *Progress in cardiovascular Disease* – 1985. – Vol. 28. – P. 143.

13. Gastelurrutia P., Gastelurrutia M.A., Faus M.J., Bayes-

Genis A. Common health problems management uncertainties in heart failure: a qualitative study // *Farmacia hospitalaria.* – 2012. – N 36 (6). – P. 498–505.

14. Mosca L., Jones W.K., King K.B. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the united states // *Arch. Fam. Med.* – 2000. – Vol. 9. – P. 506–515.

15. Mosterd A., Cost B., Hoes A.W. The prognosis of heart failure in the general population The Rotterdam Study // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1318–1327.

16. O'Connor C.M., Abraham W.T., Albert N.M. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // *Amer. Heart J.* – 2008. – Vol. 156 (4). – P. 662–673.

17. Robertson M.R. Women and cardiovascular disease // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 2318–2320.

18. Tarride J.E., Lim M., Des Meules M. A review of the cost of cardiovascular disease // *Can. J. Cardiology.* – 2009. – Vol. 25 (6). – P. 195–202.

19. Tsuchihashi-Makaya M., Hamaguchi S., Kinugawa S. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction // *Circulation.* – 2009. – N 73 (10). – P. 1893–1900.

20. Yeung D.F., Boom N.K., Guo H. Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007 // *Canadian Med. Assoc. J.* – 2012. – N 184 (14). – P. 765–773.

Надійшла 10.07.2017 р.

Выживаемость в течение 12 месяцев и ее предикторы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от пола

Л.Г. Воронков, Е.Л. Филатова, А.В. Ляшенко, Л.П. Парашенюк, Н.А. Ткач

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Цель работы – сравнить показатели выживаемости на протяжении 12 месяцев и их предикторы у мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 356 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ < 40 %. Методом Каплана – Мейера проводили анализ выживаемости у мужчин и женщин на протяжении 12 мес, затем при помощи множественной логистической регрессии анализировали независимые факторы, влияющие на сроки выживания в зависимости от пола.

Результаты. Анализ выживаемости больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ показал, что кумулятивная выживаемость у мужчин и женщин в течение 12 месяцев составила соответственно 91 и 92 %. Кривые 12-месячной выживаемости статистически значимо не различались. При анализе факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, были обнаружены различия в группах мужчин и женщин с ХСН. Так, у мужчин предикторами выживаемости на протяжении 12 мес стали: наличие в диагнозе стенокардии напряжения, толщина стенки правого желудочка, ФВ ЛЖ, конечнодиастолический объем (КДО) ЛЖ, конечносистолический объем (КСО) ЛЖ, индексы КДО и КСО ЛЖ, ударный объем ЛЖ, среднее артериальное давление в легочной артерии, уровень креатинина крови, уровень общего холестерина крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации. У женщин таковыми были ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, уровень билирубина крови.

Выводы. Выживаемость на протяжении 12 мес у мужчин и женщин с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ была высокой (91 и 92 % соответственно) и статистически значимо не различалась. Предикторы летального исхода в течение 12 мес у мужчин и женщин в значительной мере различаются, причем их число существенно выше у мужчин.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, выживаемость, предикторы, пол.

Twelve-months survival and its predictors in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction in relation to gender

L.G. Voronkov, O L. Filatova, A.V. Lyashenko, L.P. Parashchenyuk, N.A. Tkach

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to compare 12-months survival and its predictors in men and women with chronic heart failure (CHF) and reduce left ventricular ejection fraction (LVEF).

Material and methods. 356 CHF patients with LVEF were examined. The 12-months survival by Kaplan – Meier method was calculated. Predictors of survival were calculated by Cox regression (univariate) model.

Results. Cumulative survival among men and women for 12 month were 91 % and 92 %, respectively (H=0.59). Predictors of survival in men were: the presence of angina pectoris, right ventricular wall thickness, LVEF, left ventricular end diastolic volume (LVEDV), left ventricular end systolic volume (LVESV), LVEDV index, LVESV index, stroke volume, pulmonary artery average pressure, creatinine level, total cholesterol, estimated glomerular filtration rate. Predictors of 12-months survival in women were: LVEF, LVEDV, LVESV, and total bilirubin level.

Conclusions. Twelve-months survival in men and women with CHF and LVEF were similar. Predictors of 12-months survival in men and women are considerably different, the number of predictors being substantially more in men.

Key words: chronic heart failure, survival, predictors, gender.

УДК 616.12-008.313

Клінічна ефективність та безпечність етацизину в пацієнтів із симптомною шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда

В.П. Іванов

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
КЗ «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології»

КЛЮЧОВІ СЛОВА: шлуночкова екстрасистолія, етацизин, антиаритмічні препарати

Екстрасистолічна аритмія – найбільш часта аритмія в українській популяції, становить відчутну проблему для практичної охорони здоров'я. При цьому найскладнішими для кардіологічної практики є випадки шлуночкової екстрасистолії (ШЕ), які асоційовані з високим ризиком раптової аритмічної смерті, та випадки аритмії, резистентної до стандартної антиаритмічної терапії. Незважаючи на швидкі темпи розвитку різних хірургічних методів лікування аритмій серця, фармакологічна терапія залишається сьогодні пріоритетним методом лікування ШЕ. З огляду на це актуальним є пошук ефективних і безпечних антиаритмічних засобів.

Концепція лікування ШЕ не змінювалася впродовж останніх 25 років з моменту публікації результатів фундаментальних досліджень CAST та CAST II [7, 8], які виявили неоднозначність впливу деяких антиаритмічних препаратів 1С класу (флекаїнід, енкаїнід, морацизин, етmozин) на прогноз пацієнтів із гострим інфарктом міокарда.

Перенесення результатів цих досліджень на загальну когорту пацієнтів із екстрасистолією сформувало нову концепцію тривалої антиаритмічної терапії, орієнтовану, насамперед, на підвищення безпечності лікування за рахунок обмеження використання препаратів 1-го класу в пацієнтів зі структурними ураженнями міо-

карда. Під останніми, насамперед, розуміють гострий і перенесений інфаркт міокарда із зубцем Q, серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду (< 40 %), гіпертрофічну і дилатативну кардіоміопатію, тяжке структурно-геометричне ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) з товщиною стінок > 14 мм або кінцеводіастолічним розміром (КДР) ЛШ > 70 мм незалежно від його етіології.

Принциповим питанням як для науковців, так і для практичних лікарів є правомірність перенесення результатів CAST та CAST II на всі антиаритмічні препарати класу 1С, зокрема й ті, які не досліджувалися в міжнародних проспективних багатоцентрових дослідженнях. Водночас настороженість лікарів до представників цього класу порушує також інші важливі питання, зокрема, наскільки безпечним є вплив цих препаратів на структурно-функціональний стан міокарда у хворих без тяжких структурних уражень міокарда при тривалому лікуванні. Це, безперечно, потребує всебічного вивчення впливу антиаритмічних препаратів 1-го класу на різні інструментальні показники.

Мета роботи – оцінити клінічну ефективність і безпечність антиаритмічного препарату 1С класу етацизину в пацієнтів із шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда впродовж 3 і 6 місяців лікування.

Матеріал і методи

Обстежено 56 пацієнтів без тяжких структурних уражень міокарда з частою симптомною ШЕ, яка потребувала призначення антиаритмічної терапії. Вік пацієнтів – 34–62 роки, в середньому (51,2±0,8) року (медіана – 51, інтерквартильний розмах – 40 і 58). Серед обстежених було більше чоловіків – 35 (62,5 %), співвідношення чоловіків і жінок становило 1,7 : 1 ($\chi^2=7,00$; $P=0,03$). Усі пацієнти проходили лікування й обстеження на базі КЗ «Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології» впродовж 2014–2017 рр.

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були: часта симптомна ШЕ, яка потребувала призначення антиаритмічної терапії; неефективність β -адреноблокаторів на 1-му етапі лікування й необхідність призначення інших антиаритмічних препаратів, а саме препаратів 1С класу; відсутність тяжких структурних уражень міокарда та клінічно значущих коморбідних станів.

До критеріїв вилучення належали: гострий та перенесений інфаркт міокарда; ішемічна хвороба серця з високим (III–IV) функціональним класом (ФК); наявність клінічних ознак хронічної серцевої недостатності вище I стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка та III–IV ФК за NYHA; природжені та набуті вади серця; гіпертрофічна і дилатаційна кардіоміопатія; тяжке структурно-геометричне ремоделювання ЛШ (у разі товщини будь-якої зі стінок міокарда > 14 мм або КДР ЛШ ≥ 70 мм); систолічна дисфункція ЛШ (фракція викиду < 40 %); резистентна артеріальна гіпертензія; тяжкі та клінічно значущі коморбідні стани (хронічні обструктивні захворювання легень, декомпенсований цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози, печінки і нирок з порушенням їх функції, анемії) і зловживання алкоголем; наявність протипоказань до застосування антиаритмічних препаратів 1С класу.

Серед етіологічних чинників аритмії у 37 (66,1 %) випадках діагностовано гіпертонічну хворобу II стадії, 1–3-го ступеня, у 12 (21,4 %) – ішемічну хворобу серця, стабільну стенокардію напруження I–II ФК (у всіх випадках у поєднанні з гіпертонічною хворобою), у 4 (7,1 %) – міокардіофіброз, у 3 (5,4 %) випадках ШЕ мала ідіопатичний характер (за даними клініко-інструментального дослідження не виявлено ознак будь-яких соматичних захворювань). Хронічну серцеву

недостатність I ФК за NYHA зареєстровано у 26 (46,4 %) пацієнтів, II ФК – у 30 (53,6 %).

Екстрасистолічний анамнез становив 3–14 років, у середньому (6,2±1,5) року. У 19 (33,9 %) пацієнтів ШЕ мала характер алоритмії та у 37 (66,1 %) – щоденний інтермітивний перебіг з різними за тривалістю епізодами аритмії (від 3 до 18 год, у середньому (9,4±2,0) год за добу). Згідно з даними самооцінки суб'єктивної переносності аритмії (анкета) було визначено, що ШЕ призводила до легкого порушення суб'єктивного стану в 10 (17,9 %) пацієнтів, до помірного – у 19 (33,9 %), значного – у 9 (16,1 %) і суттєвого (супроводжувалася інвалідизуючими симптомами і порушеннями гемодинаміки) – у 18 (32,1 %) пацієнтів. Наведені дані свідчать про доволі проблемний перебіг аритмії в обстежених пацієнтів, серед яких лише 18 % мали легку клінічну симптоматику.

За вегетативним профілем у 26 (46,4 %) пацієнтів визначили адренергічний, у 11 (19,6 %) – вагусний і у 19 (34,0 %) – змішаний варіант аритмії.

Усім пацієнтам, згідно із сучасними рекомендаціями, враховуючи наявність у них симптомної аритмії та неефективності β -адреноблокаторів (на 1-му етапі лікування), як антиаритмічний засіб було призначено препарат 1С класу етацизин (Olainfarm, Латвія) у фіксованій дозі 150 мг/добу (дозу розподіляли на три прийоми). Згідно з протоколом дослідження перший візит проводили на 12-ту добу від початку терапії – для оцінки ефективності та безпечності терапії, а також можливої корекції дозування. Ефективність і безпечність оцінювали за суб'єктивними даними та даними ЕКГ. У разі задовільного антиаритмічного ефекту дозу препарату зменшували до мінімальної ефективної – до 100 або 75 мг на добу (по 50 мг на два або 25 мг на три прийоми). На будь-якому етапі лікування у разі втрати клінічної ефективності знову поверталися до дози 150 мг/добу.

У випадках недостатньої клінічної ефективності етацизину в дозі 150 мг/добу її збільшували до 200 мг/добу. У пацієнтів із адренергічним і змішаним варіантами ШЕ, враховуючи переважну гіпертензивну і ішемічну етіологію аритмії, етацизин призначали на тлі застосування β -адреноблокаторів (бісопролол у дозі 2,5–10 мг/добу 1 раз вранці).

Антиаритмічну ефективність етацизину оцінювали за суб'єктивними відчуттями пацієнтів, її

розцінювали як повну – в разі повного або практично повного зникнення перебоїв у роботі серця (зменшення симптомів > 75 %), як часткову – у разі зменшення симптомів аритмії на 75–50 %. За відсутності суттєвого зменшення частоти перебоїв у роботі серця констатували відсутність антиаритмічного ефекту. Таким пацієнтам призначали інші антиаритмічні засоби і вилучали їх з аналізу. Крім того, всі пацієнти отримували лікування основного захворювання згідно із сучасними стандартами лікування.

Ефективність лікування оцінювали, проводячи клініко-інструментальне обстеження на трьох етапах: до лікування, через 3 і 6 місяців терапії. Воно передбачало: самооцінку динаміки аритмологічної симптоматики за критеріями, наведеними вище; оцінку ЕКГ-параметрів і даних холтеровського моніторування (ХМ) ЕКГ, ехокардіографічних показників і показників якості життя (ЯЖ) пацієнтів.

Проводячи електрокардіографічне дослідження, визначали тривалість інтервалів PQ, QRS і QT та частоту випадків зі збільшенням тривалості цих параметрів > 30 % від вихідного рівня. За даними ХМ ЕКГ аналізували: величину середньодобового RR; кількість хворих з політопними, парними і груповими ШЕ; середню кількість ШЕ; середню кількість епізодів парної та групової ШЕ за добу. За даними ехокардіографії аналізували: передньозадній розмір лівого передсердя; кінцевосистолічний розмір (КСР) і КДР ЛШ; індекс маси міокарда ЛШ за формулою Penn Convention; глобальну фракцію викиду ЛШ за модифікованим методом Сімсона; відношення швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ (Е/А).

Враховуючи великий науково-практичний інтерес до вивчення параметрів ЯЖ у різних категорій хворих із серцево-судинною патологією, проведено оцінку двох інтегральних показників ЯЖ: фізичного компонента здоров'я (ФКЗ) та психічного компонента здоров'я (ПКЗ) анкети MOS SF-36 (обидва показники мають прямий зв'язок з ЯЖ) [2, 6].

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft Statistica 12.0 згідно з рекомендаціями [4]. У разі кількісних величин результати були представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й проценти), у разі відносних величин – у вигляді відсотків. Динаміку показників на тлі проведеного лікування представлено у вигляді відносного приросту показників, який розраховували за формулою: $\Delta = [(вихідне\ значення - значення\ після\ лікування) / значення\ після\ лікування] \cdot 100\ %$. Порівняння відносних величин проводили за допомогою критерію χ^2 , кількісних величин пов'язаних вибірок (вибірки до і після лікування) – за критерієм Вілкоксона та Фрідмана (ANOVA).

Результати та їх обговорення

У результаті аналізу клінічної ефективності етацизину впродовж 3 і 6 місяців лікування антиаритмічний ефект препарату через 3 міс відзначено у 52 (92,9 %) пацієнтів: у 32 (57,2 %) – повний і у 20 (35,7 %) – частковий (рис. 1). Водночас у 4 (7,1 %) пацієнтів, незважаючи на прийом етацизину в дозі 200 мг/добу, антиарит-



Рис. 1. Антиаритмічний ефект препарату етацизин у хворих із шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда упродовж 6 місяців лікування.

Таблиця 1

Динаміка даних ЕКГ і холтерівського моніторингу ЕКГ у пацієнтів із шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда на тлі застосування препарату етацизин впродовж 3 і 6 місяців

Показник	До лікування (n=56)	Через 3 міс (n=56)	Через 6 міс (n=52)
ЕКГ			
Тривалість PQ, мс	140 (120; 170)	170 (140; 190)** (Δ +17,6 %)	180 (160; 200)** (Δ +22,2 %)
Збільшення PQ > 30 % від вихідної величини	–	10 (14,3 %)	12 (23,1 %)
QRS, мс	80 (80; 90)	100 (80; 110)** (Δ +20,0 %)	100 (90; 110)** (Δ +20,0 %)
Збільшення QRS > 30 % від вихідної величини	–	13 (23,2 %)	14 (26,9 %)
Тривалість QT, мс	340 (320; 380)	370 (340; 390)* (Δ +8,1 %)	360 (340; 390)* (Δ +5,6 %)
Збільшення QT > 30 % від вихідної величини	–	2 (3,6 %)	1 (1,9 %)
ХМ ЕКГ			
Середньодобовий RR, мс	864 (720; 910)	890 (740; 930) (Δ +2,9 %)	892 (736; 924) (Δ +3,1 %)
Середня кількість ШЕ за добу	9764 (6892; 12841)	874 (422; 985)*** (\downarrow в 10,2 разу)	665 (296; 883)*** (\downarrow в 13,6 разу)
Пацієнти з політопними ШЕ	27 (48,2 %)	5 (8,9 %)**	3 (5,8 %)**
Пацієнти з парними і груповими ШЕ	29 (51,8 %)	3 (5,4 %)**	0 (0)**
Середня кількість парних і групових ШЕ за добу	48 (34; 67)	9 (5; 14)*** (\downarrow в 4,3 разу)	0

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й; 75-й процентилі). Δ – динаміка показника порівняно з таким до лікування. Порівняння кількісних величин у групах проведено за критерієм Фрідмана (ANOVA), відносних – за критерієм χ^2 . Різниця показників статистично значуща порівняно з даними до лікування: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,0001$. Різниця показника статистично значуща порівняно з таким через 3 міс лікування: ° $P = 0,008$.

мічного ефекту не виявлено, ці хворі були вилучені з аналізу через необхідність призначення інших антиаритмічних препаратів.

Через 6 міс лікування антиаритмічний ефект етацизину зберігався у 47 (84,0 %) хворих: у 30 (53,6 %) – повний і у 17 (30,4 %) – частковий. Водночас у 9 (16,0 %) пацієнтів упродовж усього періоду спостереження антиаритмічного ефекту етацизину не зареєстровано. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про досить високий антиаритмічний потенціал етацизину у хворих з ШЕ без тяжких структурних уражень міокарда, зокрема в пацієнтів з адренергічним і змішаним варіантом аритмій. Майже у 54 % хворих упродовж 6 міс реєстрували повне або практично повне зникнення екстрасистолії, в той час як втрату антиаритмічної ефективності етацизину від 3-го до 6-го місяця зареєстровано в 5 (9,6 %) пацієнтів.

Важливий факт, що лікування етацизином супроводжувалося доволі високим профілем переносності препарату. За даними аналізу, лише у 2 (3,6 %) пацієнтів спостерігали легке головокружіння, яке зникло після зменшення дози препарату з 150 до 100 мг/добу. Цікаво, що повернення

доз етацизину в цих пацієнтів до 150 мг/добу через 2 тиж не призводило до повторного виникнення подібних побічних реакцій, що можна пояснити адаптацією пацієнтів до холінолітичного ефекту етацизину. Крім того, в 1 (1,8 %) пацієнта при призначенні препарату в дозі 200 мг/добу спостерігали легке порушення акомодатії, яке зникло після зменшення дози до 150 мг/добу. Отже, отримані дані свідчили про досить низьку частоту екстракардіальних побічних реакцій етацизину при лікуванні впродовж 3 і 6 міс.

ЕКГ-моніторинг терапії етацизином упродовж 3 і 6 місяців (табл. 1) має доволі принципове клінічне значення, оскільки дає змогу оцінити вплив препарату на параметри провідної системи серця, виявити кардіальні побічні реакції і окреслює групу пацієнтів, у яких не доцільно використовувати препарати 1С класу, в тому числі й етацизин. Такий контроль гарантує безпечність використання препарату при тривалій антиаритмічній терапії і передбачає, насамперед, оцінку тривалості інтервалів PQ, QRS і QT. Так, результати проведеного аналізу показали збільшення тривалості PQ на 17,6 % через 3 міс і на 22,2 % через 6 міс ($P < 0,003$), QRS – відповідно на 20,0 і 20,0 %

($P < 0,003$) і QT – відповідно на 8,1 і 5,6 % порівняно з вихідною величиною ($P < 0,05$). Отримані дані підтвердили факт більш суттєвого впливу етацизину на функціональний стан провідної системи серця і менш значного – на величину інтервалу QT, що доведено низкою експериментальних і клінічних досліджень [1]. У 14,3 % пацієнтів на 3-му і в 23,1 % – на 6-му місяці спостерігали подовження інтервалу PQ на більш як 30 %, у 23,2 % і 26,9 % відповідно – подовження QRS на більш як 30 % від вихідного рівня. При цьому в жодному випадку не зареєстровано гострої атріовентрикулярної блокади ($PQ > 200$ мс) і блокади ніжок пучка Гіса ($QRS > 110$ мс). Водночас вплив етацизину на тривалість інтервалу QT, що є небажаним з точки зору зростання аритмогенної шлуночкової активності, був виражений меншою мірою – лише в 3,6 і 1,9 % пацієнтів відповідно реєстрували подовження QT > 30 % від вихідного рівня.

Таким чином, застосування етацизину в дозах 75–200 мг/добу в пацієнтів із ШЕ без тяжких структурних уражень міокарда супроводжувалося ЕКГ-ознаками сповільнення атріовентрикулярного проведення і проведення по системі Гіса – Пуркінє, що в жодному випадку не досягало рівня блокад. Однак цей факт не заперечує необхідності періодичного ЕКГ-контролю терапії етацизином. Погоджуємося з думкою низки авторів [5], які свідчать про необхідність контролю лікування препаратом на початковому етапі (етап стартової дози), при досягненні терапевтичної дози та кожних три місяці постійної терапії, особливо у випадках перевищення оптимальної дози (> 150 мг/добу).

Результати ХМ ЕКГ, які на відміну від самооцінки аритмологічної симптоматики більш

об'єктивно відображали антиаритмічний ефект лікування, свідчили про інертність антиаритмічної терапії щодо фонового ритму (реєстрували лише тенденцію до збільшення інтервалу RR і зменшення фонові частоти скорочень серця; $P > 0,05$). При цьому не було можливим оцінити фактичний хронотропний ефект етацизину, оскільки 80 % обстежених приймали β -адреноблокатори (бісопролол у дозі 2,5–10 мг/добу).

Упродовж 3-го і 6-го місяця на тлі прийому етацизину реєстрували значне зменшення величини середньодобової кількості ШЕ в 10,2 і 13,6 разу відповідно (з 9764 до 874 і 665 відповідно, $P < 0,0001$). Крім того, застосування препарату супроводжувалося суттєвим зменшенням частоти реєстрації випадків політопних ШЕ з 48,2 % до 8,9 % і 5,8 % відповідно ($P < 0,0001$) і парних та групових ШЕ – з 51,8 % до 5,4 % через 3 міс ($P < 0,0001$) з повним зникненням цих випадків через 6 міс лікування. Своєю чергою кількість парних і групових ШЕ через 3 міс зменшилася в 4,3 разу (з 48 до 9 за добу; $P < 0,0001$).

Привертає увагу ефект потенціювання антиаритмічної дії етацизину, який був асоційований з тривалістю застосування препарату. Останнє характеризувалося суттєвим зменшенням загальної кількості епізодів ШЕ від 3-го до 6-го місяця (від 874 до 665 за добу; $P = 0,008$), а щодо більш тяжких варіантів ШЕ – повним зникненням епізодів парних і групових ШЕ через 6 міс і тенденцією до зменшення частоти реєстрації випадків політопних ШЕ від 3-го до 6-го місяця лікування.

Аналіз ефективних доз етацизину (рис. 2) продемонстрував, що в 5 (8,9 %) випадках через 3 міс і у 2 (3,8 %) – через 6 міс для отримання антиаритмічного ефекту достатньо було засто-

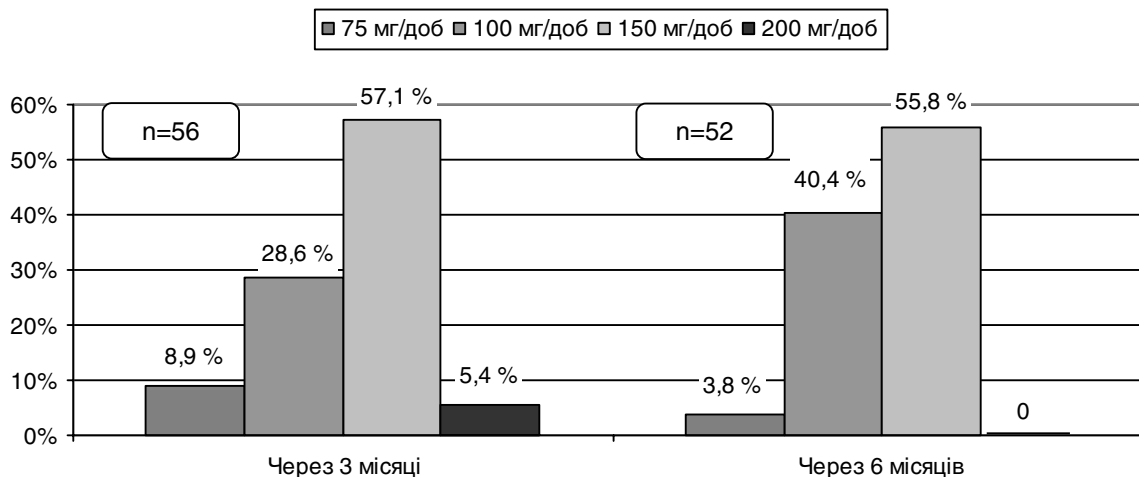


Рис. 2. Ефективні дози препарату етацизин у хворих із шлуночковою екстрасистолією без тяжких структурних уражень міокарда.

Таблиця 2

Динаміка ехокардіографічних показників у пацієнтів із шлуночковою екстрасистолією без тяжких органічних уражень міокарда на тлі застосування препарату етацизин впродовж 3 і 6 місяців

Показник	До лікування (n=56)	Через 3 міс (n=56)	Через 6 міс (n=52)
Ліве передсердя, мм	38 (37; 40)	38 (35; 39)	37 (35; 38) (Δ -2,6 %)
КСР ЛШ, мм	38 (33; 40)	35 (30; 38)* (Δ -7,9 %)	35 (31; 37)* (Δ -7,9 %)
КДР ЛШ, мм	52 (47; 57)	53 (47; 58) (Δ +1,9 %)	54 (48; 58) (Δ +3,8 %)
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	131 (105; 164)	134 (108; 169) (Δ +2,2 %)	138 (110; 165) (Δ +5,1 %)
Фракція викиду ЛШ, %	56 (52; 63)	58 (54; 65) (Δ +3,4 %)	59 (55; 67)* (Δ +5,1 %)
Е/А	1,10 (0,84; 1,38)	1,23 (0,92; 1,56)** (Δ +10,6 %)	1,26 (0,95; 1,54)** (Δ +12,7 %)

Примітка. Показники наведено у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й; 75-й процентилі). Δ – динаміка показника порівняно з таким до лікування. Порівняння кількісних величин у групах проведено за критерієм Фрідмана (ANOVA). Різниця показників статистично значуща порівняно з даними до лікування: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

сування мінімальної дози препарату 75 мг/добу. У 16 (28,6 %) пацієнтів через 3 міс і у 21 (40,4 %) – через 6 міс ефективною виявилася доза 100 мг/добу. Своєю чергою у 32 (57,1 %) пацієнтів через 3 міс і в 29 (55,8 %) – через 6 міс антиаритмічний ефект визначали при застосуванні дози 150 мг/добу. Максимальну для нашого дослідження дозу 200 мг/добу застосовано у 3 (5,4 %) хворих через 3 міс лікування, в той час як через 6 міс її не використовували в жодному випадку. Отже, проведений аналіз свідчить, що в більшості хворих із ШЕ без тяжких структурних уражень міокарда антиаритмічного ефекту досягали при застосуванні етацизину в дозі 100–150 мг/добу. При цьому слід враховувати, що 80 % цих хворих використовували комбінацію етацизину з β -адреноблокатором. Тому неможливо заперечити факт підвищення антиаритмічної ефективності етацизину при комбінованому застосуванні з β -адреноблокаторами [3] і як можливий наслідок – зменшення його дози.

Принциповим питанням при використанні тривалої антиаритмічної терапії є вплив препаратів на функціональний стан міокарда, що певним чином визначає безпечність тривалого лікування. Так, результати аналізу (табл. 2) переконливо показали відсутність негативного кардіодепресивного ефекту етацизину в обстеженій вибірці пацієнтів. При цьому слід враховувати і той факт, що всі пацієнти приймали стандартну терапію основного захворювання згідно із сучасними рекомендаціями і протоколами. Останнє, безперечно, мало позитивний вплив на функціональ-

ний стан міокарда. Не відкидаємо і факт позитивного гемодинамічного ефекту антиаритмічної дії етацизину, оскільки усунення аритмії, особливо частих групових і парних ШЕ, позитивно впливає на функціональний стан міокарда ЛШ.

Так, результати проведеного нами аналізу свідчили, що на тлі антиаритмічної терапії етацизином реєстрували статистично значуще зменшення КСР ЛШ на 7,9 % через 3 і 6 міс ($P < 0,05$) і збільшення фракції викиду ЛШ на 5,1 % через 6 міс лікування ($P = 0,04$). Крім того, визначали інструментальні ознаки поліпшення релаксаційного потенціалу ЛШ, що характеризувалося збільшенням величини показника Е/А на 10,6 % через 3 міс і на 12,7 % – через 6 міс ($P < 0,02$). Слід констатувати той факт, що антиаритмічний ефект етацизину в пацієнтів із ШЕ без тяжких структурних уражень міокарда був асоційований із суттєвим поліпшенням скоротливої функції міокарда і його релаксаційних можливостей. Останнє дає підстави розглядати можливість тривалого використання етацизину в пацієнтів без тяжких структурних уражень міокарда.

Сучасний моніторинг ефективності лікування серцево-судинної патології передбачає оцінку ЯЖ пацієнтів на тлі терапії, оскільки доведено, що показники ЯЖ тісно корелюють не лише з функціональним станом, а й із прогнозом захворювання пацієнтів. Оцінювання динаміки показників ПКЗ та ФКЗ за анкетною MOS SF-36 (рис. 3), проведене через 6 міс постійної антиаритмічної терапії етацизином свідчило про позитивний вплив лікування на основні компоненти ЯЖ.

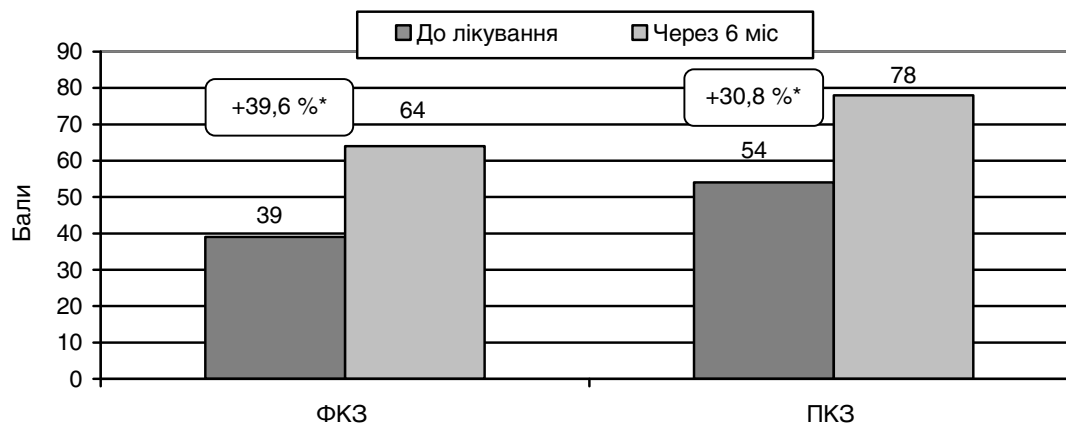


Рис. 3. Динаміка фізичного і психічного компонентів здоров'я анкети MOS SF-36 у хворих із шлуночковою екстрасистолею без тяжких структурних уражень міокарда на тлі лікування препаратом етацизин упродовж 6 міс. * $P < 0,0001$.

Упродовж 6 міс лікування зареєстровано зростання ФКЗ на 39,6 % ($P < 0,0001$) і ПКЗ – на 30,8 % ($P < 0,0001$) порівняно з вихідним рівнем. Безперечно, слід враховувати той факт, що аналіз ЯЖ проводили в пацієнтів із досягнутим антиаритмічним ефектом етацизину, тому поліпшення показників ЯЖ слід було пояснити, насамперед, повною або частковою нормалізацією аритмологічної симптоматики. З іншого боку, що досить принципово, результати проведеного дослідження дають підстави констатувати той факт, що терапія етацизином упродовж 6 міс не призводить до зниження ЯЖ у хворих без тяжких структурних уражень міокарда.

Висновки

1. Застосування етацизину в пацієнтів із симптомною шлуночковою екстрасистолею без тяжких структурних уражень міокарда впродовж 3 місяців супроводжується антиаритмічним ефектом у 92,9 % пацієнтів: у 57,2 % реєстрували повний антиаритмічний ефект (повне або практично повне зникнення перебоїв у роботі серця) і у 35,7 % – частковий антиаритмічний ефект (зменшення частоти симптомів на 75–50 %). Через 6 місяців лікування антиаритмічний ефект зберігався у 84 % пацієнтів: повний – у 53,6 % і частковий – у 30,4 % пацієнтів.

2. Антиаритмічний ефект етацизину характеризується зменшенням середньодобової кількості шлуночкових екстрасистол в 10,2 і 13,6 рази відповідно через 3 та 6 місяців ($P < 0,0001$), частоти реєстрації випадків політопних шлуночкових екстрасистол – з 48,2 до 8,9 і 5,8 % відповідно через 3 та 6 місяців ($P < 0,0001$), а також

парних та групових шлуночкових екстрасистол – з 51,8 до 5,4 % через 3 місяці ($P < 0,0001$) з повним зникненням цих випадків через 6 місяців лікування.

3. У переважній більшості хворих антиаритмічного ефекту досягають при застосуванні етацизину в дозі 100–150 мг/добу.

4. Лікування етацизином у 5,4 % хворих супроводжувалося минулими екстракардіальними реакціями (головокружіння і порушення акомодатії). Кардіальні реакції у вигляді подовження інтервалу PQ та комплексу QRS в жодному випадку не досягали рівня атріовентрикулярних блокад і блокад ніжок пучка Гіса. При цьому подовження інтервалу PQ на понад 30 % реєстрували в 14,3 % пацієнтів через 3 місяці і у 23,1 % – через 6 місяців, подовження QRS > 30 % від вихідного рівня – у 23,2 % і 26,9 % хворих відповідно. Останнє обумовлює необхідність періодичного електрокардіографічного контролю постійної терапії етацизином.

5. Лікування етацизином упродовж 6 міс у хворих із шлуночковою екстрасистолею без тяжких структурних уражень міокарда супроводжується поліпшенням скоротливої функції міокарда і його релаксаційних можливостей, а також підвищенням фізичного і психічного компонентів якості життя за анкетною MOS SF-36.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Волков В.И., Строна В.И. Дозозависимые и гендерные особенности действия этацизина у больных ИБС и желудочковыми нарушениями сердечного ритма // Укр. терапевт. журн. – 2008. – № 4. – С. 36–41.
2. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П. Качество жизни при хрони-

ческой сердечной недостаточности: актуальные аспекты. Ч 1 // Серцева недостатність: наук.-практ. журн.– 2010.– № 2.– С. 12–16.

3. Недоступ А.В., Благова О.В. Этакizin: место в лечении аритмий // Кардиология. – 2009.– № 4.– С. 1–8.

4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica.– М.: МедиаСфера, 2006.– 312 с.

5. Сычев О.С., Романова Е.Н., Срибная О.В. Результаты клинического исследования «Оценка эффективности и безопасности препарата этацизин у больных с нарушением ритма без выраженной органической патологии сердца» // Аритмология.– 2016.– № 3 (19).– С. 2–11.

6. Фещенко Ю.І., Мостовой Ю.М., Бабійчук Ю.В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою // Укр. пульмон. журн.– 2002.– № 3.– С. 9–11.

7. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators // New Engl. J. Med.– 1992.– Vol. 327 (4).– P. 227–233.

8. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 1989.– Vol. 321 (6).– P. 406–412.

Надійшла 14.07.2017 р.

Клиническая эффективность и безопасность этацизина у пациентов с симптомной желудочковой экстрасистолией без тяжелых структурных поражений миокарда

В.П. Иванов

*Винницький національний медичинський університет ім. Н.І. Пирогова
КЗ «Винницький регіональний клінічний лічєбно-діагностичний центр
сердечно-сосудистої патології»*

Цель работы – оценить клиническую эффективность и безопасность антиаритмического препарата 1С класса этацизина у пациентов с желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) без тяжелых структурных поражений миокарда в течение 3 и 6 месяцев лечения.

Материал и методы. Обследовано 56 пациентов в возрасте от 34 до 62 лет без тяжелых структурных поражений миокарда с частой симптомной ЖЭ, которая требовала назначения антиаритмической терапии. Анамнез ЖЭ – от 3 до 14 лет, в среднем (6,2±1,5) года. Всем пациентам в качестве антиаритмической терапии был назначен этацизин в фиксированной дозе 150 мг/сут (дозу распределяли на три приема). Эффективность и безопасность оценивали по субъективным данным и данным клинико-инструментальных методов исследования.

Результаты. При применении этацизина в течение 3 месяцев антиаритмический эффект отмечен у 92,9 % пациентов: у 57,2 % он был расценен как полный (полное или практически полное исчезновение перебоев в работе сердца) и у 35,7 % – как частичный (уменьшение симптомов аритмии на 75–50 %). Через 6 месяцев лечения антиаритмический эффект этацизина сохранялся у 84 % пациентов: полный антиаритмический эффект – у 53,6 % и частичный – у 30,4 %. У большинства больных антиаритмический эффект достигался при применении этацизина в дозе 100–150 мг/сут. Лечение этацизином у 5,4 % больных сопровождалось преходящими экстракардиальными реакциями (головокружение и нарушение аккомодации). Кардиальные реакции в виде увеличения длительности интервалов PQ и QRS ни в одном случае не достигли уровня атрио-вентрикулярных блокад и блокад ножек пучка Гиса.

Выводы. Лечение этацизином в течение 6 мес у больных с ЖЭ без тяжелых структурных поражений миокарда сопровождается улучшением сократительной функции миокарда и его релаксационных возможностей, а также повышением физического и психического компонентов качества жизни по анкете MOS SF-36.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, этацизин, антиаритмические препараты.

Clinical efficiency and safety of ethacizine in patients with symptomatic ventricular extrasystoles without severe structural damage of the myocardium

V.P. Ivanov

*M.I. Pyrogov Vinnytsia National Medical University, Ukraine
Regional Clinical Treatment and Diagnostic Center of Cardiovascular Pathology, Vinnytsia*

The aim – to evaluate the clinical efficiency and safety of ethacizine in patients with ventricular extrasystoles (VES) without severe structural damage of the myocardium during 3 and 6 months of treatment.

Material and methods. There were examined 56 patients aged 34 to 62 years without severe structural myocardial lesions with frequent symptomatic VES requiring antiarrhythmic therapy. Anamnesis of VES was 3–14 years, on average 6.2±1.5 years. All patients were prescribed antiarrhythmic agent in a fixed dose of 50 mg t.i.d. Efficiency and safety were assessed by subjective data and ECG.

Results. When applying ethacizine for 3 months, positive antiarrhythmic effect was observed in 92.9 % of patients: in 57.2 % it was considered complete (complete or almost complete disappearance of cardiac interruptions) and in 35.7 % – as partial (reduction of symptomatic arrhythmias in 50–75 %). After 6 months of treatment, the antiarrhythmic effect of ethacizine was retained in 84 % of patients: the total antiarrhythmic effect was observed in 53.6 % and partial – in 30.4 % of patients. In most patients, antiarrhythmic effect was achieved with usage of ethacizine at a dose of 100–150 mg/day. Treatment with ethacizine in 5.4 % patients was accompanied by transient extracardiac reactions (dizziness or disturbance of accommodation). Cardiac reactions – increase in the duration of the PQ interval and QRS complex – didn't reach the level of atrioventricular blockade and left bundle branch block.

Conclusions. Treatment with ethacizine for 6 months in patients with VES without severe structural damage to the myocardium was accompanied by improvement of the contractile function and relaxation of the myocardium, as well as an increase in the physical and mental components of quality of life by the MOS SF-36 questionnaire.

Key words: ventricular extrasystoles, ethacizine, antiarrhythmic drugs.

УДК 616.126.46-089

Предиктори погіршення систолічної функції лівого шлуночка після хірургічного втручання з приводу тяжкої первинної мітральної недостатності: одноцентрове проспективне дослідження

О.А. Мишаківський

Львівська обласна клінічна лікарня

КЛЮЧОВІ СЛОВА: первинна мітральна недостатність, протезування мітрального клапана, пластика мітрального клапана, фракція викиду за Сімпсоном, ефективна фракція викиду лівого шлуночка

У літературі знаходимо обмежену кількість даних щодо змін систолічної функції та розмірів лівого шлуночка (ЛШ) при тривалому спостереженні в динаміці після хірургічної корекції мітрального клапана в пацієнтів з тяжкою первинною мітральною недостатністю (МН). Більше того, оцінювання систолічної функції ЛШ у хворих, яким планують операцію на мітральному клапані з приводу тяжкої МН, досить проблематичне при застосуванні сучасних методів обстеження. Причина в тому, що МН характеризується суттєвим зростанням переднавантаження і зниженням післянавантаження ЛШ (кров у систолу має змогу частково скидатися в камеру з низьким тиском, а саме – в ліве передсердя – ЛП), що потенційно маскує систолічну дисфункцію ЛШ.

У пацієнтів з тяжкою органічною МН уникнути хірургічного втручання фактично неможливо (це питання лише часу), і дані стосовно природного перебігу захворювання засвідчили, що без втручання після появи симптомів смертність сягає 10–30 % за рік [6].

Не відзначено суттєвого позитивного впливу на виживання в пацієнтів, яким виконували хірургічну корекцію мітрального клапана при безсимптомній тяжкій МН, якщо в них до операції систолічна функція ЛШ була задовільною [14]. Після хірургічної корекції мітрального клапана (пластика або протезування) зменшується переднавантаження ЛШ, але зростає післянаванта-

ження, внаслідок чого може демаскуватися систолічна дисфункція ЛШ. Досі немає одностайної думки стосовно оптимальних термінів для виконання хірургічного втручання на мітральному клапані за наявності тяжкої МН [12].

М. Crawford та співавтори [7] характеризували величину фракції викиду (ФВ) ЛШ < 50 % після хірургічної корекції МК як показник, що асоціюється зі зниженням довготермінового виживання.

Відповідно до останніх рекомендацій Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця хірургічне втручання на МК рекомендують пацієнтам з тяжкою первинною МН за наявності ФВ ЛШ ≤ 60 % та дилатації ЛШ (кінцево-сistolічний розмір (КСР) ЛШ ≥ 40 мм) для уникнення дисфункції ЛШ та її негативних наслідків на прогноз [13].

Мета роботи – дослідити можливість застосування нового ехокардіографічного маркера – ефективної фракції викиду лівого шлуночка – як предиктора виникнення дисфункції лівого шлуночка після оперативного втручання на мітральному клапані.

Матеріал і методи

У проспективному одноцентровому дослідженні проаналізовано результати лікування 72 хворих із первинною МН, яким виконали про-

тезування або пластичну корекцію МК у кардіохірургічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні в період із жовтня 2013 р. до лютого 2016 р. Реєстрацію всіх параметрів здійснювали на підставі розробленого бланка реєстрації візитів хворих. Серед пацієнтів було 37 (51,4 %) чоловіків і 35 (48,6 %) жінок, медіана віку становила 58 років (мінімум – 19 років, максимум – 79).

Виділяли три ступені тяжкості МН і тристулкової недостатності (ТН): легкий, середній і тяжкий. Для цього визначали співвідношення площі струменя регургітації до площі лівого або правого передсердя, показник *vena contracta* та використовували метод PISA.

Перед операцією тяжку МН констатовано в 46 (63,9 %) хворих, середньої тяжкості – у 26 (36,1 %). Тяжку ТН виявлено в 1 (1,4 %) пацієнта, середньої тяжкості – у 35 (48,6 %), легку – у 23 (32 %), не було ТН у 13 (18 %) осіб. Серцева недостатність IV функціонального класу (ФК) за NYHA була в 6 (8,3 %) пацієнтів, III ФК – в 43 (59,7 %) пацієнтів, II ФК – у 21 (29,2 %) пацієнта, I ФК – у 2 (2,8 %) пацієнтів. Синусовий ритм зареєстровано у 46 (63,9 %) пацієнтів, фібриляцію передсердь – у 26 (36,1 %).

Ехокардіографічні показники оцінювали перед операцією (1-ше обстеження), через 5–7 діб (2-ге обстеження) і через 3 міс після операції (3-тє обстеження). У 54 (75 %) хворих виконано протезування мітрального клапана, у 18 (25 %) – пластику.

В усіх хворих доступ до серця здійснювали через серединну стернотомію. Після повної гепаринізації апарат штучного кровообігу під'єднували через канюляцію висхідної аорти й окремо двох порожнистих вен. Використовували помірну гіпотермію (28 °C) і холодovu калієво-кров'яну кардіоплегію. Доступи до МК – транссептальний і через ЛП. Лише у 2 хворих у групі пластики МК на момент 2-го і 3-го обстеження після операції виявлено залишкову МН легкого ступеня.

Ехокардіографічне дослідження проводили на апараті Sonos 5500 (Phillips) із використанням мультисекторного кардіологічного датчика (1–2,5 Мгц), а реєстрацію ЕКГ – на електрокардіографі виробництва «Ютас» (Україна).

Окрім визначення ФВ ЛШ за Тейхольцем і Сімпсоном [4, 18], вираховували також так звану ефективну (доплерівську) ФВ ЛШ. Суть цього нового методу полягає в тому, що ударний об'єм

ЛШ визначають доплерівським методом, а кінцеводіастолічний об'єм ЛШ – за методом Тейхольца. ФВ ЛШ вираховують як відношення ударного об'єму до кінцеводіастолічного об'єму ЛШ [1, 9, 15].

У групі хворих, яким було виконано протезування, у період до 3 міс померло троє. Перша пацієнтка мала інфекційний ендокардит та ембологенні вегетації задньої стулки МК, а також абсцес задньої стінки ЛШ; померла внаслідок поліорганної (зокрема ниркової) недостатності. Другий пацієнт мав інфекційний ендокардит, вегетації та перфорацію передньої стулки МК. Третій пацієнт мав інфекційний ендокардит і відрив хорд до передньої стулки МК; помер від раптової зупинки серця з неефективною серцево-легеневою реанімацією.

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 5.0. Оскільки групи були різні за чисельністю і розподіл більшості параметричних показників у них не відповідав закону нормальності (згідно з критерієм Шапіро – Вілкса), то їх описували за медіаною (мінімум – максимум) і порівнювали між групами за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні. Для оцінки динаміки параметричних показників всередині групи застосовували парний критерій Вілкоксона. Для порівняння якісних характеристик (таблиці частот) застосовували точний критерій Фішера для таблиць 2 × 2 і критерій χ^2 для більших таблиць. Різницю показників вважали статистично значущою при $P < 0,05$. Для встановлення порогової точки ФВ (визначеної доплерівським методом), яка б найкраще асоціювалася з прогнозом щодо ФВ ЛШ у віддалений період, застосували послідовну процедуру Вальда.

Результати

У табл. 1 наведено основні ехокардіографічні показники, які характеризують систолічну функцію ЛШ у пацієнтів з тяжкою МН до операції та в динаміці після операції.

Таким чином, у більшості хворих до операції відзначено дилатацію ЛП, ЛШ і правого шлуночка (ПШ) та суттєво підвищений систолічний тиск у ЛА. Ці показники статистично значуще знижувалися вже через кілька днів після операції, і така динаміка для частини показників (розміри ЛП, ПШ та систолічний тиск у ЛА) утримувалася до 2-го обстеження після операції. ФВ ЛШ, визна-

Таблиця 1

Ехокардіографічні показники до і після операції в загальній групі пацієнтів, медіана (мінімум – максимум)

Показник	До операції	Через 5–7 днів після операції	Через 3 міс після операції
КДР ЛШ, см	5,35 (4,3–6,9)	4,65 (3,8–6,6)*	4,6 (3,8–6,3)*
КСР ЛШ, см	3,25 (2,4–4,9)	3,25 (2,2–5)	3,1 (2,1–4,8)
Ліве передсердя, см	5,1 (4–8,8)	4,6 (3–8,2)*	4,4 (3,4–7,7)*°
Правий шлуночок, см	3 (2,1–3,9)	2,8 (1,8–3,8)*	2,6 (2–3,6)*°°
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	57 (0–105)	38 (0–70)*	34 (0–70)*°°°
ФВ ЛШ за Тейхольцом, %	68 (50–82)	58 (30–76)*	57 (24–77)*
ФВ ЛШ за Сімпсоном, %	69 (50–72)	58 (23–68)*	60 (26–66)*°
Ефективна ФВ ЛШ, %	36 (17–77)	58 (23–87)*	64 (26–84)*°°

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до операції: * $P < 0,0001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими через 5–7 днів після операції: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,01$; °°° $P < 0,0001$. КДР – кінцеводіастолічний розмір; ЛА – легенева артерія.

чена за методами Тейхольца та Сімпсона, знизилася в ранній період після операції, у подальшому суттєво не змінювалася, відзначено лише певне підвищення ФВ ЛШ за Сімпсоном при 3-му обстеженні порівняно з другим. Водночас ефективна (доплерівська) ФВ ЛШ до операції була суттєво знижена порівняно з нормальними показниками, статистично значуще зростала в ранній період після операції і продовжувала зростати до 3-го обстеження.

На момент 3-го обстеження ФВ ЛШ за Сімпсоном була зареєстрована в широких межах – від 26 до 66 % і обернено корелювала з ФК за NYHA (табл. 2) (коефіцієнт кореляції тау Кендала $-0,279$, $P < 0,001$). Це дало підстави розділити хворих на дві групи: 1-ша група ($n=54$) – зі збереженою ФВ ЛШ за Сімпсоном на час 3-го обстеження (≥ 50 %), 2-га група ($n=15$) – зі зниженою (< 50 %). У дослідженні проаналізовано динаміку ехокардіографічних показників окремо в кожній групі і у порівнянні між групами на всіх етапах (табл. 3).

У хворих зі збереженою ФВ при 3-му обстеженні динаміка ехокардіографічних показників нагадувала таку в загальній групі, оскільки пацієнти 1-ї групи становили більшість. КДР ЛШ, розміри ЛП і ПШ та систолічний тиск у ЛА були істотно збільшені до операції, істотно знижувалися вже через кілька днів після операції, і ця динаміка для розмірів ЛП, ПШ, систолічного тиску в ЛА утримувалася до 2-го обстеження після операції. ФВ ЛШ, визначена за методами Тейхольца та Сімпсона, знизилася в ранній період після операції, у подальшому відзначено підвищення ФВ за Сімпсоном при 3-му обстеженні порівняно з другим. Ефективна ФВ до операції була суттєво знижена порівняно з нормальними

Таблиця 2

Функціональний клас за NYHA

ФК за NYHA	До операції	Через 5–7 днів після операції	Через 3 міс після операції
0	0	0	2 (2,9 %)*°
I	2 (2,8 %)	14 (19,4 %)*	34 (49,3 %)*°
II	21 (29,2 %)	49 (68,1 %)*	31 (44,9 %)*°
III	43 (59,7 %)	9 (12,5 %)*	2 (2,9 %)*°
IV	6 (8,3 %)	0*	0

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до операції: * $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими через 5–7 днів після операції: ° $P < 0,001$.

показниками, істотно зростала в ранній період після операції і продовжувала зростати до 3-го обстеження.

У хворих зі зниженою ФВ ЛШ (при 3-му обстеженні) доопераційні КДР ЛШ, розміри ЛП і ПШ та систолічний тиск у ЛА теж були збільшені, причому, за винятком розмірів ПШ, вони були істотно вищими, ніж у 1-й групі. Привертає увагу збільшення КСР ЛШ до операції (статистично значуща різниця порівняно з 1-ю групою) та подальше його зростання у ранній післяопераційний період, тоді як у 1-й групі КСР ЛШ знижувався.

На момент 2-го обстеження КДР ЛШ, розміри ЛП і ПШ та систолічний тиск у ЛА у 2-й групі істотно знижувалися, однак надалі вони були істотно вищими, ніж у 1-й групі. На час 3-го обстеження ці показники у 2-й групі не змінювалися порівняно з 2-м обстеженням, що приводило до ще більшої відмінності від 1-ї групи.

ФВ ЛШ, обчислена за Тейхольцом та Сімпсоном, у 2-й групі до операції була нижчою ніж у 1-й групі, у ранній післяопераційний період вона знижувалася, причому різниця з 1-ю гру-

Таблиця 3

Динаміка ехокардіографічних показників у групах хворих залежно від величини ФВ ЛШ при 3-му обстеженні

Показник	Група	До операції	Через 5–7 дів після операції	Через 3 міс після операції
КДР ЛШ, см	1-ша	5,2 (4,3–6,6)	4,6 (3,8–6,6) ^{##}	4,5 (3,8–5,6) ^{##}
	2-га	6,3 (5,4–6,9) [*]	5,6 (4,8–6,5) ^{###}	5,5 (4,8–6,3) ^{###}
КСР ЛШ, см	1-ша	3,1 (2,4–4,6)	2,95 (2,2–4,8) [#]	3 (2,1–3,7) [#]
	2-га	4,1 (3,3–4,9) [*]	4,4 (2,6–5) ^{**}	4,3 (3,5–4,8) [*]
Ліве передсердя, см	1-ша	4,95 (4,1–7,7)	4,5 (3–5,8) ^{##}	4,25 (3,4–7,3) ^{##°}
	2-га	5,8 (5–8,8) [*]	5 (4,1–8,2) ^{**}	5,1 (3,7–7,7) ^{**#}
Правий шлуночок, см	1-ша	3 (2,1–3,9)	2,7 (1,8–3,8) ^{##}	2,5 (2–3,1) ^{##°}
	2-га	3 (2,5–3,8)	2,9 (2,4–3,5) ^{**}	3 (2,2–3,6) ^{**}
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	1-ша	52,5 (0–99)	37 (0–69) ^{##}	33 (0–53) ^{##°°}
	2-га	62 (53–105) [*]	50 (0–78) ^{###}	46 (0–70) ^{###°}
ФВ ЛШ за Тейхольцом, %	1-ша	69 (57–82)	60 (43–73) ^{##}	58 (45–77) ^{##}
	2-га	61 (50–78) [*]	42 (30–76) ^{**}	43 (24–55) ^{**#}
ФВ ЛШ за Сімпсоном, %	1-ша	69 (64–72)	59 (38–68) ^{##}	61 (54–66) ^{##°}
	2-га	68 (50–72) [*]	42 (23–56) ^{**}	38 (26–49) ^{**#}
Ефективна ФВ ЛШ, %	1-ша	38 (29–77)	60 (38–87) ^{##}	67 (52–84) ^{##°}
	2-га	26 (17–35) [*]	38 (23–53) ^{**#}	37 (26–61) ^{**#}

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: * $P < 0,05$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до операції: # $P < 0,05$; ## $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими через 5–7 дів після операції: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,001$.

пою різко збільшувалася: вже на цей момент у більшості хворих вона становила < 50 %. Між 2-м і 3-м обстеженням статистично значущої динаміки не було.

ФВ, визначена доплерівським методом, у 2-й групі до операції була статистично значущо нижчою, ніж у 1-й групі, у ранній післяопераційний період вона зростала, однак залишалася істотно нижчою, ніж у 1-й групі, і в подальшому, на відміну від 1-ї групи, не зазнала істотних змін.

Таким чином, виражена дилатація камер серця та високий систолічний тиск у ЛА є предикторами зниженої ФВ у віддалений період після операції з приводу МН і незадовільного клінічного результату. У дослідженні зосереджено увагу на ефективній (доплерівській) ФВ, яка одночасно є відображенням тяжкості МН та функціональних резервів ЛШ. Якщо її вимірювання в доопераційний період розглядати як прак-

тичний предиктор віддалених клінічних результатів, доцільним є визначення порогового рівня, нижче від якого частота незадовільного функціонального результату операції буде найвищою.

З допомогою вирахування діагностичних коефіцієнтів за методом Вальда – Гублера – Генкіна для ефективної ФВ ЛШ було визначено порогову точку, нижче від якої значення ФВ найточніше асоціюється з несприятливим прогнозом щодо скоротливої функції серця у віддалений період (табл. 4).

Після збільшення діапазонів для вилучення нульових частот таблиця набувала іншого вигляду (табл. 5).

Таким чином, переконливо показано, що оптимальним є встановлення порогового значення ФВ ЛШ 30 % (див. табл. 5): при значенні ФВ ЛШ нижче 30 % чутливість щодо прогнозу для цього показника у віддалений період після

Таблиця 4

Зв'язок ефективної ФВ ЛШ до операції з величиною ФВ ЛШ за Сімпсоном у віддалений період після операції

Ефективна ФВ ЛШ	Знижена ФВ ЛШ за Сімпсоном (< 50 %)	Збережена ФВ ЛШ за Сімпсоном (> 50 %)	Разом	Діагностичний коефіцієнт
< 25 %	6	0	6	12
25–30 %	6	3	9	8,57
30–35 %	2	12	14	–2,22
35–40 %	1	17	18	–6,74
≥ 40 %	0	22	22	–12

Таблиця 5

Зв'язок ефективної ФВ до операції з рівнем ФВ за Сімпсоном у віддалений період після операції

Ефективна ФВ ЛШ	Знижена ФВ ЛШ за Сімпсоном (n=15)	Збережена ФВ ЛШ за Сімпсоном (n=54)	Разом	Діагностичний коефіцієнт	Відношення правдоподібності для зниженої ФВ	Відношення правдоподібності для збереженої ФВ
< 30 %	12	3	15	11,58	14,4	0,2
30–35 %	2	12	14	–2,22	0,6	1,1
≥ 35 %	1	39	40	–10,35	0,09	3,4
Усього ≥ 30 %	3	51	54	–6,74	0,21	14,4

операції становить 80 %, специфічність – 94,4 %, відношення шансів – 68,0 (95 % довірчий інтервал 10,6–261,7).

Обговорення

Природний перебіг тяжкої МН – це прогресування дилатації ЛП, збільшення порожнини ЛШ і за рахунок розтягнення фіброзного кільця мітрального клапана подальше погіршення тяжкості МН. Клінічно такі зміни асоціюються з легеневою гіпертензією, фібриляцією передсердь і симптомами застійної серцевої недостатності, але багато з цих пацієнтів залишаються безсимптомними або малосимптомними тривалий час [16].

До гемодинамічних наслідків тяжкої МН належать систолічне розвантаження ЛШ у ЛП. Хронічне перевантаження об'ємом ЛШ призводить до збільшення стресу стінки ЛШ і зниження контрактильної функції (функціональних резервів) ЛШ, однак це маскується «нормальною або гіперкінетичною» глобальною ФВ ЛШ. За відсутності будь-яких симптомів момент настання незворотної декомпенсації ЛШ визначити складно. Деякі автори рекомендують раннє втручання на МК, особливо у старших безсимптомних пацієнтів [8, 11], тоді як інші проспективні дані вказують на те, що в більшості хворих можна дотримуватися тактики пильного спостереження [17].

На теперішній час немає достатніх даних, які б підтримували лише якийсь один підхід при відборі пацієнтів з МН для хірургічного втручання на МК. Така ситуація характерна й для інших клапанних уражень, при яких було проведено дуже мало рандомізованих клінічних досліджень [14].

Спираючись на результати більш ранніх досліджень [19, 20], у сучасних рекомендаціях як маркер декомпенсації ЛШ вказують ехокардіографічно визначений КСР ЛШ 40 мм [3]. Хоча цей розмір і корисний при динамічному спосте-

реженні за хворими з тяжкою МН, проте він не враховує розмірів тіла [19, 20], і цей показник отримано за даними тих досліджень, які проводилися в той період, коли ще широко не застосовували методики збереження мітральних хорд і пластичних втручань на мітральному клапані [20]. Тому цей параметр має досить обмежене значення при виборі тактики ведення індивідуального пацієнта. У нашому дослідженні доопераційний КСР ЛШ у групі пацієнтів з несприятливими функціональними наслідками операції на МК становив 4,1 см (порівняно з 3,1 см у групі пацієнтів з нормальною ФВ ЛШ при 3-му обстеженні).

Легенева гіпертензія є поширеним ускладненням тяжкої хронічної МН і асоціюється з підвищенням ризику післяопераційної серцево-судинної смерті та виникнення дисфункції ЛШ [6]. E. Quintana та співавтори [16] засвідчили, що доопераційний показник систолічного тиску в ЛА > 49 мм рт. ст. і КСР ЛШ > 36 мм асоціюються зі зростанням ризику виникнення ФВ ЛШ < 40 % у ранній післяопераційний період відповідно в 4,4 і 6,5 рази.

J. Magne та співавтори [13] запропонували визначати в таких пацієнтів індекс викиду ЛШ і у своїй роботі засвідчили, що він може бути добрим додатковим параметром до планіметрично визначеної ФВ ЛШ при стратифікації ризику та веденні пацієнтів з первинною МН. Цей індекс визначають, розділивши КСР ЛШ на часовий інтеграл швидкості кровоплину у вихідному тракці ЛШ. Після проведення багатофакторного аналізу вони виявили, що індекс викиду ЛШ > 1,13 був незалежним предиктором виникнення дисфункції ЛШ після операції на МК ($P < 0,0001$).

У пацієнтів із тяжкою МН при ехокардіографії часто недооцінюють дисфункцію ЛШ, особливо якщо покладаються лише на оцінку ФВ стандартними планіметричними методами (як пра-

вило, метод Сімпсона) [2]. Навіть за збереженої функції ЛШ хронічне об'ємне перевантаження, спричинене тяжкою МН, може призводити до негативних наслідків, таких як фібриляція передсердь, легенева гіпертензія та виникнення дисфункції ЛШ у ранній післяопераційний період. Усі згадані чинники можуть впливати на показники довготермінового виживання. Метою вчасного хірургічного втручання на МК є запобігання виникненню таких негативних наслідків і поліпшення прогнозу пацієнта. Однак предиктори виникнення латентної дисфункції ЛШ та явної дисфункції в пацієнтів з «нормальною» доопераційною функцією ЛШ чітко не встановлено [16].

Планіметрично визначена ФВ ЛШ є сильною детермінантою несприятливого прогнозу і точним маркером систолічної дисфункції ЛШ. Однак визначена таким чином ФВ ЛШ часто недооцінює ступінь систолічної дисфункції при МН. Справді, в пацієнтів з тяжкою мітральною недостатністю ФВ ЛШ часто є нормальною або лише незначно зниженою, незважаючи на суттєве погіршення скоротливості міокарда ЛШ. Отже, показник ФВ ЛШ понад 60 % не обов'язково свідчить про відсутність ризику серйозних серцевих подій.

Для певного рівня скоротливості ЛШ суттєве зростання переднавантаження ЛШ, що є типовим для МН, і зниження післянавантаження ЛШ (кров скидається в камеру з низьким тиском – у ЛП) впливатимуть на зростання планіметрично визначеної ФВ ЛШ. Цей механізм пояснює, чому визначена стандартними методами ФВ ЛШ часто збережена в пацієнтів із тяжкою первинною МН, незважаючи на часто незворотне пошкодження міокарда. Отже, ФВ ЛШ часто недооцінює ступінь пошкодження міокарда в пацієнтів з тяжкою МН. Однак після втручання на МК (пластика або протезування) показники переднавантаження і післянавантаження нормалізуються і визначена планіметрично ФВ ЛШ може суттєво знизитися, засвідчивши таким чином існування прихованої дисфункції міокарда, яка не виявлялася до операції [12].

ФВ ЛШ розраховують як відношення ударного об'єму до кінцеводіастолічного об'єму ЛШ. Однак у пацієнтів з МН ударний об'єм ЛШ – це сума об'єму крові, який викидається в аорту, та об'єму регургітації в ЛП. Таким чином, при збільшенні об'єму регургітації в ЛП (камера з низьким тиском) планіметрично визначена ФВ ЛШ може зростати, хоча реальна скоротли-

вість міокарда і реальний ударний об'єм ЛШ (що викидається в аорту) можуть бути зниженими. Власне цей зв'язок між МН і планіметрично визначеною ФВ ЛШ може бути підставою для застосування такого додаткового параметра, як ефективна ФВ ЛШ, яка не залежить від об'єму крові, що повертається в ЛП. Показник ефективної ФВ ЛШ технічно легко отримати при рутинній ехокардіографії, і це не потребує суттєвих затрат часу [1, 2].

На підставі аналізу застосування в пацієнтів з первинною МН ефективної (доплерівської) ФВ ЛШ (показника, який враховує реальний об'єм крові, що викидається ЛШ в аорту) зроблено припущення, що ефективна ФВ ЛШ може бути предиктором функціональних наслідків після втручання на мітральному клапані. Аналіз показав, що в пацієнтів із первинною МН, в яких не знижена ФВ ЛШ, визначена стандартними планіметричними методами, показник ефективної ФВ (порогове значення – 30 %) дає змогу з високою чутливістю та специфічністю передбачити погіршення систолічної функції ЛШ у віддалений період після операції.

У доступній літературі ми не знайшли досліджень, присвячених доплерівському методу оцінки ФВ ЛШ у пацієнтів з тяжкою МН. Однак подібний підхід до встановлення ФВ ЛШ у хворих з тяжкою МН використали E.V. Gelfand та співавтори [1]. За допомогою магнітно-резонансної томографії вони визначали так звану ефективну ФВ ЛШ (співвідношення між ударним об'ємом ЛШ, який викидається в аорту, і кінцеводіастолічним об'ємом ЛШ). У дослідження залучили 20 пацієнтів з хронічною тяжкою МН, яким планували хірургічне втручання на мітральному клапані (пластику або протезування). В усіх хворих обчислювали стандартну ФВ ЛШ, ефективну ФВ ЛШ і об'єм ЛШ перед операцією та через 3 міс після операції. Автори виявили, що перед операцією стандартна ФВ ЛШ була нормальною ((62±9) %) у 90 % пацієнтів, однак ефективна ФВ ЛШ була зниженою ((36±9) %) в усіх осіб. Порівняно з доопераційними показниками, через 3 міс після втручання стандартна ФВ ЛШ знизилася на (16±8) % (P<0,001), тоді як ефективна ФВ ЛШ зросла на (9±1) % (P<0,001). Зниження стандартної ФВ ЛШ (< 50 %) у післяопераційний період найбільш достовірно давала змогу передбачити доопераційна ефективна ФВ ЛШ < 40 % (чутливість 100 %, специфічність 75 %).

На підставі опублікованих даних і результатів нашого дослідження можемо зробити припущення про наявність трьох основних стадій прогресування систолічної дисфункції при тяжкій первинній МН. Перша стадія – викид крові в аорту залишається адекватним, об'єм регургітації крові в ЛП суттєвий але стабільний, скоротливість ЛШ гіперкінетична (ФВ ЛШ, визначена планіметричними методами, понад 60 %), систолічний тиск у ЛА нормальний або помірно підвищений (< 40 мм рт. ст.). Друга стадія – викид крові в аорту прогресивно знижується, об'єм регургітації крові в ЛП зростає, скоротливість ЛШ гіперкінетична (ФВ ЛШ, визначена планіметричними методами, понад 60 %), систолічний тиск у ЛА підвищений (> 40 мм рт. ст.). Третя стадія – викид крові в аорту значно знижений, об'єм регургітації крові в ЛП великий, скоротливість ЛШ візуально знижена (ФВ ЛШ, визначена планіметричними методами, менше 50 %), систолічний тиск у ЛА суттєво підвищений (> 50 мм рт. ст.).

Висновки

1. Визначення ефективної фракції викиду лівого шлуночка можна застосовувати в пацієнтів з тяжкою первинною мітральною недостатністю для прогнозування ризику погіршення систолічної функції лівого шлуночка після хірургічної корекції мітрального клапана.

2. Показник ефективної фракції викиду лівого шлуночка може бути корисним для динамічного нагляду за пацієнтами з тяжкою первинною мітральною недостатністю і визначення термінів проведення хірургічної корекції до виникнення незворотної дисфункції лівого шлуночка.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Павлюк В.І., Жарінов О.Й., Чубучний В.М. та ін. Новий метод ехокардіографічної оцінки фракції викиду та обґрунтування застосування каптоприлу у хворих з гострим інфарктом міокарда // Укр. кардіол. журн.– 1997.– № 4.– С. 8–10.
2. Павлюк В.І., Мишаківський О.А., Жарінов О.Й. Ехокардіографічні методи оцінки систолічної функції та функціональних резервів лівого шлуночка в пацієнтів з тяжкою мітральною недостатністю // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2013.– № 3.– С. 58–66.
3. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice

Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease) // J. Am. Coll. Cardiol.– 1998.– Vol. 32.– P. 1486–1588.

4. Armstrong W.F., Ryan T., Feigenbaum H. Feigenbaum's Echocardiography.– Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.– 785 p.
5. Chan V., Ruel M., Elmistekawy E. et al. Determinants of left ventricular dysfunction after repair of chronic asymptomatic mitral regurgitation // Ann. Thorac. Surg.– 2015.– Vol. 99.– P. 38–42.
6. Coutinho G.F., Garcia A.L., Correia P.M. et al. Long-term follow-up of asymptomatic or mildly symptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation and preserved left ventricular function // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2014.– Vol. 148 (6).– P. 2795–2801.
7. Crawford M., Soucek J., Oprian C.A. et al. Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement // Circulation.– 1990.– Vol. 81.– P. 1173–1181.
8. Detaint D., Sundt T.M., Nkomo V.T. et al. Surgical correction of mitral regurgitation in the elderly: Outcomes and recent improvements // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 265–272.
9. Dumesnil J., Dion D., Yvorchuk K. et al. A new, simple and accurate method for determining ejection fraction by Doppler echocardiography // Can. J. Cardiol.– 1995.– Vol. 11 (11).– P. 1007–1014.
10. Gelfand E., Haffajee J., Hauser T. et al. Predictors of preserved left ventricular systolic function after surgery for chronic organic mitral regurgitation: a prospective study // J. Heart Valve Dis.– 2010.– Vol. 19 (1).– P. 43–50.
11. Enriquez-Sarano M., Avierinos J.F., Messika-Zeitoun D. et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation // New Engl. J. Med.– 2005.– Vol. 352.– P. 8758–8783.
12. Imasaka K., Tomita Y., Tanoue Y. et al. Early mitral valve surgery for chronic severe mitral regurgitation optimizes left ventricular performance and left ventricular mass regression // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2013.– Vol. 146 (1).– P. 61–66.
13. Magne J., Szymanski C., Fournier A. et al. Clinical and prognostic impact of a new left ventricular ejection index in primary mitral regurgitation because of mitral valve prolapse // Circ. Cardiovasc. Imaging.– 2015.– Vol. 8.– P. e003036.
14. Ogutu P., Ahmed I., Dunning J. Should patients with asymptomatic severe mitral regurgitation with good left ventricular function undergo surgical repair? // Interact Cardiovasc. Thorac. Surg.– 2010.– Vol. 10 (2).– P. 299–305.
15. Palmieri V., Manganelli F., Russo C. et al. Accuracy and feasibility of simplified Doppler-based left ventricular ejection fraction // Am. J. Cardiol.– 2013.– Vol. 112 (6).– P. 889–894.
16. Quintana E., Suri R.M., Thalji N.M. et al. Left ventricular dysfunction after mitral valve repair – the fallacy of «normal» preoperative myocardial function // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2014.– Vol. 148.– P. 2752–2762.
17. Rosenhek R., Rader F., Klaar U. et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation // Circulation.– 2006.– Vol. 113.– P. 2238–2244.
18. Teichholz L., Kreulen T., Herman M. et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic angiographic correlations in the presence or absence of asynergy // Am. J. Cardiol.– 1976.– Vol. 37.– P. 7–11.
19. Wisenbaugh T., Skudicky D., Sareli P. Prediction of outcome after valve replacement for rheumatic mitral regurgitation in the era of chordal preservation // Circulation.– 1994.– Vol. 89.– P. 191–197.
20. Zile M. R., Gaasch W.H., Carroll J.D. et al. Chronic mitral regurgitation: Predictive value of preoperative echocardiographic indexes of left ventricular function and wall stress // J. Am. Coll. Cardiol.– 1984.– Vol. 3 (Pt. 1).– P. 235–242.

Предикторы ухудшения систолической функции левого желудочка после хирургического вмешательства по поводу тяжелой первичной митральной недостаточности: одноцентровое проспективное исследование

А.А. Мышакивский

Львовская областная клиническая больница

Цель работы – исследовать возможность применения нового эхокардиографического маркера – эффективной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – как предиктора возникновения дисфункции левого желудочка после оперативного вмешательства на митральном клапане.

Материал и методы. В проспективном одноцентровом исследовании проанализированы результаты лечения 72 больных с тяжелой первичной митральной недостаточностью, которым выполнены протезирование или пластическая коррекция митрального клапана в кардиохирургическом отделении Львовской областной клинической больницы в период с октября 2013 г. по февраль 2016 г. Регистрацию параметров осуществляли трижды – до операции, на протяжении 1-й недели после операции, и через 3 мес после операции. Эхокардиографически оценивали различные параметры систолической функции левого желудочка, в том числе новый параметр – эффективную ФВ ЛЖ.

Результаты. После операции умерли три пациента. С помощью диагностических коэффициентов по методу Вальда – Гублера – Генкина была определена пороговая точка для эффективной ФВ ЛЖ, ниже которой значение данного показателя наиболее точно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом относительно сократительной функции сердца в отдаленный период. Доказано, что оптимальным является установление порогового значения 30 %: при значении ФВ ЛЖ меньше 30 % чувствительность относительно прогноза для данного показателя в отдаленный период после операции составляет 80 %, специфичность – 94,4 %, отношение шансов – 68,0 (95 % доверительный интервал 10,6–261,7).

Выводы. Определение эффективной ФВ ЛЖ можно использовать у пациентов с тяжелой первичной митральной недостаточностью для прогнозирования риска ухудшения систолической функции левого желудочка после хирургической коррекции митрального клапана. Показатель эффективной ФВ ЛЖ может также быть полезным для динамического наблюдения за этими пациентами и определения сроков проведения хирургической коррекции до возникновения необратимой дисфункции левого желудочка.

Ключевые слова: первичная митральная недостаточность, протезирование митрального клапана, пластика митрального клапана, фракция выброса левого желудочка по Симпсону, эффективная фракция выброса левого желудочка.

Predictors of the deterioration of left ventricular systolic function after surgical intervention in severe primary mitral insufficiency: one-center prospective study

О.А. Myshakivskyy

Lviv Regional Clinical Hospital

The aim – to verify whether the proposed new echocardiographic parameter of left ventricular (LV) systolic function – so-called effective LV ejection fraction – may become a predictor of occurrence of LV dysfunction in patients with severe primary mitral regurgitation (MR) after mitral valve surgery.

Material and methods. We performed prospective, one-center study and analysed the results of surgical treatment of 72 patients with severe primary MR (mitral valve replacement or repair) in the cardiac surgery department from October 2013 to February 2016. Transthoracic echocardiography was used to evaluate different parameters of LV systolic function, including the new parameter – effective LV ejection fraction. The measurement of parameters was performed three times: before the surgery, during the 1st week and during the 3rd month after surgery.

Results. Three patients died after the surgery. By applying the diagnostic coefficients (method of Wild – Hubler – Henkin) we determined the threshold point for effective LV ejection fraction, discriminating patients with deterioration of LV systolic function after surgery. We showed that the optimal threshold level was 30 % and the lower level was associated with sensitivity 80 %, specificity 94.4 %, odds ratio 68.0 (95 % confidence interval 10.6–261.7) for prognosis of ejection fraction reduction after surgery.

Conclusion. The parameter of effective LV ejection fraction may be used in patients with severe primary MR in order to predict the risk of LV ejection fraction deterioration after corrective surgery. This parameter might also be helpful for dynamic evaluation of these patients and to determine the terms of corrective mitral valve surgery before occurrence of irreversible LV dysfunction.

Key words: primary severe mitral regurgitation, mitral valve replacement, mitral valve repair, left ventricular ejection fraction, effective left ventricular ejection fraction.

УДК616.132+616.132.2]-089.168+615.22

Клінічне застосування статинів при виконанні аортокоронарного шунтування

О.Й. Жарінов¹, І.В. Шклянка², О.А. Єпанчинцева^{1, 2}, Б.М. Тодуров^{1, 2}¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** аортокоронарне шунтування, статини, механізми, дозування, ефективність

Операція аортокоронарного шунтування (АКШ) – одне з найпоширеніших видів втручань у сучасній кардіохірургічній клініці. Переважна кількість операцій АКШ здійснюються у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Щорічно у світі виконують понад 1 500 000 операцій АКШ, з них тільки в США – близько 400 000 [15], а в Україні – лише 36 000 операцій на відкритому серці. Лікування пацієнтів зі стабільною ІХС, зокрема тих, яким виконують ревазуляризаційні втручання, передбачає обов'язковість застосування препаратів із групи статинів [17, 25]. Доцільність їх призначення у вказаній категорії хворих не залежить від показників ліпідного профілю [13]. Утім, на відміну від післяопераційного застосування статинів, для якого існує велика доказова база [1, 41], перед- і періопераційна терапія статинами лише останнім часом стала предметом контрольованих досліджень [10, 36].

У науковій заяві експертів Американської асоціації серця (2015) зазначено, що всі пацієнти, яким здійснюється АКШ, за відсутності протипоказань повинні приймати статини, починаючи від періоду підготовки до операції та з відновленням прийому цих препаратів у ранній післяопераційний період. У згаданій публікації окремо відзначено доцільність високоінтенсивної терапії статинами (аторвастатин у дозі 40–80 мг або розувастатин у дозі 20–40 мг) у пацієнтів віком менше 75 років. Крім того, на думку авторів, призначення статинів не рекомендується переривати до або після АКШ, якщо немає побічних ефек-

тів цих препаратів [25]. З іншого боку, такі положення щодо застосування статинів при підготовці до операції АКШ переважно базуються на точці зору експертів. Саме невизначеність аспектів дозування, термінів призначення та призупинення терапії статинами в пацієнтів, яким здійснюють операцію АКШ, є важливою причиною недостатнього використання цих препаратів у реальній клінічній практиці. Тому існує потреба в узагальненні інформації щодо механізмів дії та принципів практичного застосування препаратів із групи статинів при виконанні хірургічної ревазуляризації міокарда.

Механізми дії статинів при операції аортокоронарного шунтування

Існують припущення, що фонове застосування статинів, насамперед, дає змогу запобігти післяопераційним ускладненням, зумовленим інтенсивною системною запальною реакцією, зокрема порушенням серцевого ритму [31, 50]. У підсумку періопераційна терапія статинами може виявитися важливою не лише для зниження рівня атерогенних ліпідів, а й насамперед для модифікації клінічного перебігу післяопераційного періоду, покращення прогнозу та подальшої якості життя хворих [5].

Застосування статинів при виконанні операції АКШ має різні підґрунтя. Окрім ліпідознижувальної дії, статинам притаманні інші важливі властивості, зокрема, протизапальний, антитромботичний, судинорозширювальний, антиаритмічний та імунодепресивний ефекти [47].

Антиоксидантний ефект статинів виявляється зменшенням окиснення холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [46]. Гальмування активації окисно-відновлювальних реакцій після ревазуляризації міокарда – це одне з пояснень можливого зниження частоти післяопераційних ускладнень: фібриляції передсердь (ФП), гострої серцевої недостатності, а отже, зменшення тривалості госпіталізації [4].

Зниження рівня С-реактивного білка (С-РБ) на тлі застосування аторвастатину в дослідженнях REVERSAL і PROVE IT-TIMI 22 свідчило про протизапальну дію цього препарату [41, 42, 43, 48]. Здатність передопераційної терапії статинами пригнічувати системну запальну відповідь може мати особливе значення при використанні штучного кровообігу [11, 33]. Вважають також, що статини можуть перешкоджати адгезії та активації лімфоцитів, зв'язуючись з функціональним лімфоцитарним антигеном 1-го типу і, таким чином, обмежувати запальну реакцію [51]. Підвищений рівень С-РБ може бути одним із аргументів щодо доцільності застосування, а його зниження – критерієм ефективності статинів [40].

При використанні штучного кровообігу знижується кількість тромбоцитів, що пов'язано з їх руйнуванням та агрегацією, а також розведенням крові. У подальшому спостерігається виражене збільшення кількості тромбоцитів, а у 20–30 % пацієнтів виникає післяопераційний тромбоцитоз, коли кількість тромбоцитів перевищує 400 тисяч на 1 мкл, що своєю чергою може призводити до тромботичних ускладнень (таких як ішемія або інфаркт міокарда, оклюзія венозних шунтів). Антитромботичний ефект симвастатину в дозі 20 мг на добу був підтверджений при застосуванні протягом 4 тижнів перед операцією АКШ [8].

Унаслідок посилення проліферації гладеньком'язових клітин з утворенням атеросклеротичних бляшок у венозних шунтах і тромбоутворення, пов'язаного з пошкодженням ендотелію, можуть виникати пізні оклюзії шунтів. Статини здатні пригнічувати проліферацію гладеньком'язових клітин та міоцитів, що запобігає прогресуванню атеросклерозу в судинній стінці [49].

З огляду на відсутність прямих електрофізіологічних ефектів статинів механізм їх можливої антиаритмічної дії тривало залишався незрозумілим. Здатність статинів запобігати післяопераційній ФП переважно пояснюють антиокси-

дантним ефектом, стабілізацією мембран клітин міокарда, захистом від ішемії міокарда та проти-запальним ефектом [20]. Крім того, статини регулюють активність ренін-ангіотензинової системи, що дає змогу впливати на ремоделювання і фіброз міокарда передсердь [44]. У післяопераційний період статини можуть також знижувати надмірну активність симпатичної нервової системи, здатну сприяти формуванню аритмій [6, 42]. Урешті-решт, «гострі» ефекти статинів у високих дозах перед кардіохірургічним втручанням пов'язують з їх безпосередньою вазопротекторною дією [28].

Передопераційне застосування статинів

Ефективність статинів при виконанні операції АКШ переважно оцінювали за їх впливом на «жорсткі» кінцеві точки в метааналізах і ретроспективних аналізах окремих підгруп великих контрольованих досліджень. Зокрема в проспективному дослідженні McSPI Epidemiology II за участю 5436 пацієнтів застосування статинів під час підготовки до операції АКШ зменшило рівень періопераційної летальності порівняно з пацієнтами, які не приймали статини (0,3 проти 1,4 %; $P < 0,03$). Крім того, вказаний метааналіз виявив здатність статинів зменшувати частоту післяопераційної ФП та інсульту. Водночас припинення статинотерапії після операції асоціювалося зі збільшенням смертності від усіх причин порівняно з продовженням прийому статинів (2,64 проти 0,60 %; $P < 0,01$) та збільшенням серцевої смертності (відповідно 1,91 проти 0,45 %; $P < 0,01$) [10].

Існує чимало ретроспективних спостережень, які дозволяють оцінити можливий ефект фонового застосування статинів перед ревазуляризаційними втручаннями. У контрольованому дослідженні за участю 123 пацієнтів оцінювали вплив застосування симвастатину за 4 тижні до операції АКШ та протягом 1 року після операції. Через 1 рік була проведена повторна коронарографія. У пацієнтів, які отримували статини, нижчим був ризик виникнення інфаркту міокарда ($P = 0,03$) та оклюзії венозного шунта ($P = 0,02$) [7].

В іншому ретроспективному аналізі 323 пацієнтів, з яких 104 приймали і 219 не приймали статини, досліджували вплив терапії аторвастатином, симвастатином, правастатином та ловастатином у дозі 10–20 мг на ранні (протягом 60 днів) та пізні (протягом 1 року) ускладнення (гострий інфаркт міокарда, смерть, нестабільна

стенокардія, інсульт, виникнення аритмій, серцева недостатність). Передопераційна терапія статинами була пов'язана зі зменшенням частоти виникнення нестабільної стенокардії на 11 % протягом 60 днів і на 3 % протягом 1 року після АКШ; частота виникнення аритмій зменшилася відповідно на 26 і 12 %. За відсутності подальшої терапії статинами частота виникнення інфаркту міокарда і смерті через 60 днів становила 0,4 і 3,7 %, через рік – відповідно 1,4 і 3,7 %; водночас при прийомі статинів цих випадків не зареєстрували [12].

У метааналізі 19 досліджень (3 рандомізованих і 16 ретроспективних), що охопив 31 725 хворих із кардіохірургічними втручаннями, 54,2 % пацієнтів отримували терапію статинами до операції. Ця терапія знижувала абсолютний ризик смертності від усіх причин протягом 30 днів на 1,5 % і відносний – на 40 % ($P < 0,0001$) [29]. За підрахунками авторів, призначення статинів перед операцією 67 хворим дозволяло запобігти одному випадку смерті. При цьому в іншому метааналізі 23 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участю 5102 пацієнтів доопераційний прийом статинів не забезпечував захисту від післяопераційної ФП, інфаркту міокарда та інсульту. Більше того, терапія статинами асоціювалася з більшим ризиком виникнення післяопераційної ниркової недостатності – 23,8 % пацієнтів при застосуванні статинів порівняно з 19,9 % при прийомі плацебо. Так, залишаються відкритими питання щодо доцільності призначення статинів перед операцією в пацієнтів з хронічною хворобою нирок, оптимальної дози та тривалості застосування препаратів [16, 27].

У 2015 р. опубліковано дані Кокранівського огляду результатів призначення статинів до операції АКШ [23]. Огляд базувався на результатах РКД, кінцевою точкою яких була смерть у період госпіталізації або протягом 30 днів після операції. Для аналізу було відібрано 15 рандомізованих досліджень за участю 2138 пацієнтів віком понад 18 років, серед яких 50,1 % приймали статини. У цих дослідженнях застосовували симвастатин у добовій дозі 20 мг (три РКД), аторвастатин 20 або 40 мг (одинадцять РКД), розувастатин 20 мг (одне РКД), флувастатин 80 мг (одне РКД) і правастатин 40 мг (одне РКД). У 5 РКД контрольна група складалася з пацієнтів, які не приймали статини перед операцією, а в решті досліджень – з осіб, які отримували плацебо. Переважно па-

цієнтам виконували операцію АКШ, причому в двох РКД – без використання штучного кровообігу, а в 4 РКД – комбіновані операції (АКШ з протезуванням клапанів) з використанням штучного кровообігу. З огляду на малу кількість випадків смерті (4 випадки у групах терапії статинами та 2 – у контрольних групах), проаналізувати вплив статинів на смертність у ранній післяопераційний період було неможливо. Водночас значущі відмінності на користь статинів чітко простежувалися за такими критеріями, як частота виникнення післяопераційної ФП, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та загальна тривалість госпіталізації. З іншого боку, таких відмінностей не було щодо частоти виникнення ниркової недостатності та інфаркту міокарда. Так, частота інфаркту міокарда при застосуванні статинів і в контрольній групі становила відповідно 1,1 і 2,7 %, ФП – 20,8 і 32,2 %, інсульту – 0,9 і 1,4 %, ниркової недостатності – 7,2 і 11,1 %. Пацієнти, що приймали перед оперативним втручанням статини, перебували у відділенні інтенсивної терапії на 2,54 год менше, а тривалість госпіталізації була меншою на 0,41 доби.

Обнадійливими є результати багатьох досліджень впливу статинів на післяопераційні порушення ритму у хворих, яким виконували кардіохірургічні втручання. Зокрема в обсерваційному дослідженні за участю 362 пацієнтів, які отримували і не отримували статини перед операцією АКШ, частота післяопераційної ФП становила відповідно 8,2 проти 16,8 % ($P = 0,03$), а середня тривалість пароксизму ФП – (180 ± 60) проти (338 ± 153) хв ($P < 0,0001$) [35]. В іншому обсерваційному дослідженні у 234 пацієнтів після операції АКШ багатофакторний аналіз виявив зниження ризику виникнення ФП у пацієнтів, які приймали статини (відношення ризику (ВР) 0,52; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,28–0,96; $P = 0,038$) [32].

У РКД ARMYDA-3 взяли участь 200 пацієнтів, яким здійснювали операції зі штучним кровообігом. Лікування аторвастатином у дозі 40 мг на добу, розпочате за 7 днів до операції, дозволило істотно знизити частоту виникнення післяопераційної ФП, порівняно з плацебо (35 проти 57 %, $P = 0,003$) та скоротити терміни перебування в стаціонарі ($(6,3 \pm 1,2)$ проти $(6,9 \pm 1,4)$ днів, $P = 0,001$). Наголосимо, що в цьому дослідженні випадки нової ФП реєстрували частіше порівняно з іншими подібними дослідженнями, в яких застосовували антиаритмічні засоби [34]. Цікаво, що пікові рівні С-РБ були значуще нижчи-

ми в пацієнтів без ФП ($P=0,01$). За даними багатогрупоного аналізу, прийом аторвастатину зменшив ризик виникнення ФП після операції на 61 %, а ФП асоціювалася з підвищенням пікового рівня С-РБ вище 166 мг/л. За даними аналізу в підгрупах, прийом аторвастатину зменшував частоту виникнення ФП, незалежно від віку, статі, наявності цукрового діабету, артеріальної гіпертензії або хронічного обструктивного захворювання легень ($P=0,033$) [37].

Утім у найбільшому за обсягом рандомізованому дослідженні STICS здатність статинів запобігати післяопераційній ФП не було доведено. Близько 1900 пацієнтів отримували розувастатин у дозі 20 мг на добу або плацебо упродовж 8 діб до і 5 діб після планового АКШ. Холтеровське моніторування ЕКГ виконували протягом 5 діб після операції для виявлення ФП; крім того, визначали вміст тропоніну для діагностики пошкодження міокарда. Частота виникнення ФП становила відповідно 21 і 20 % у групах розувастатину і плацебо. У порівнюваних групах не було також значущих відмінностей щодо рівнів тропоніну у плазмі крові, тривалості госпіталізації, частоти ранніх кардіальних і цереброваскулярних ускладнень, функції лівого шлуночка за даними ехокардіографії та рівнів креатиніну в плазмі крові. Лікування розувастатином виявилось ефективним лише для зниження рівня ХС ЛПНЩ через 48 год після операції. Хоча в це дослідження залучили велику загальну кількість пацієнтів, а отже, було більше випадків ФП, ніж у попередніх дослідженнях, ці пацієнти були молодшими за віком, з вищою середньою фракцією викиду лівого шлуночка, меншою частотою виникнення інфаркту міокарда і більшою частотою призначення β -адреноблокаторів, ніж у дослідженні ARMYDA-3 [52]. Все це, ймовірно, сприяло зменшенню частоти виникнення післяопераційної ФП. Також відсутність антиаритмічної дії статину могла бути пов'язана з використанням іншої молекули (розувастатину), а також етнічними особливостями пацієнтів, яких відбирали в клініках Китаю.

Урешті-решт, систематичний огляд бази даних Medline з моменту її створення до липня 2015 р. із залученням дослідження STICS свідчив, що передопераційне застосування статинів характеризується доброю переносністю та незначним ризиком побічних ефектів порівняно з потенційними вигодами, а саме зменшенням частоти виникнення ФП на 58 % при прийомі

аторвастатину в добовій дозі 20–40 мг та на 44 % при прийомі розувастатину в дозі 20 мг, зниженням частоти виникнення гострих порушень мозкового кровообігу на 19–26 % [2].

Спосіб призначення та дозування статинів перед операцією аортокоронарного шунтування

Загалом важливою передумовою ефективного застосування препаратів з групи статинів у пацієнтів зі стабільною ІХС, зокрема при виконанні реваскуляризаційних втручань, є досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, яке своєю чергою залежить від дозування статинів [13]. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів цільовими визначено рівні ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) або їх зниження на 50 % і більше [19]. При цьому в рекомендаціях американських експертів вказано на доцільність високоінтенсивної терапії аторвастатином 40–80 мг або розувастатином 20–40 мг у пацієнтів з ІХС. Очевидно, лише агресивна терапія статинами здатна забезпечити стабілізацію та регрес атеросклеротичних уражень [17, 19]. Водночас за даними дослідження EUROASPIRE IV, із 7998 пацієнтів з ІХС 80,5 % не досягали цільових рівнів ліпідів і, отже, не отримували максимальної користі від профілактичної терапії [21]. У реальній клінічній практиці статини зазвичай призначають у мінімальній дозі, яка не завжди збільшується для досягнення цільових рівнів ліпідів. Вказаний аспект може вплинути на летальність та ймовірність післяопераційних ускладнень у пацієнтів, яким виконують АКШ.

З метою визначення оптимальної дози і терміну передопераційної терапії статинами в ретроспективному дослідженні проаналізували дані 3025 пацієнтів, які перенесли операцію АКШ. Встановлено, що 59 % пацієнтів приймали статини за 24 год до операції, 15 % – протягом 24–72 год, а інші не приймали статини або відмінили їх більш ніж за 72 год перед операцією. Смертність від усіх причин протягом 30 днів після операції становила відповідно 1,7; 2,9 і 3,8 %. У цьому дослідженні також оцінили результат АКШ у 2943 пацієнтів залежно від передопераційної дози статинів. Прийом аторвастатину в дозі понад 20 мг (або іншого статину в еквівалентній дозі) асоціювався зі зниженням 30-денної смертності від усіх причин на 68 % порівняно з відсутністю прийому препарату, а передопераційна доза до 20 мг не зменшувала смертність [36].

У дослідженні за участю 41 пацієнта призначення аторвастатину в добовій дозі 80 мг на добу та протягом наступних двох діб після АКШ, а далі в дозі 40 мг до 120 год після операції забезпечило потужніший протизапальний ефект (вміст С-РБ визначали протягом 5 діб після АКШ) порівняно з призначенням аторвастатину в дозі 20 мг щодня протягом 120 год ($P=0,01$) [22].

В іншому подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 40 пацієнтів вивчали вплив аторвастатину (20 мг на добу протягом 3 тиж до операції АКШ) на розвиток системного запалення та періопераційних ускладнень. Післяопераційні рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) значно збільшилися після АКШ порівняно з вихідними показниками, але пікові показники, які спостерігалися через 4 год після операції в групі аторвастатину, були значно нижчими. Зокрема середній вміст ІЛ-6 становив ($60,6\pm 25,0$) проти ($89,4\pm 38,0$) пг/мл, а ІЛ-8 – ($45,3\pm 21,3$) проти ($68,0\pm 29,8$) пг/мл. Тривалість операції, крововтрата, потреба в інотропній підтримці, тривалість інтубації та тривалість перебування в реанімації та в стаціонарі суттєво не відрізнялися між двома групами. На 1-шу та 2-гу добу після операції показники системного запалення були однаковими в обох групах [38].

Також вплив на маркери системного запалення вивчали в дослідженні з правастатином за участю 43 пацієнтів. Двадцять один пацієнт отримував правастатин у дозі 40 мг щоденно за 48 год до операції та протягом 7 діб після операції, та додатково 40 мг через 1 год після операції. Решта пацієнтів не приймали статинів. У групі правастатину середні показники післяопераційного ІЛ-6 значно зменшилися порівняно з відсутністю прийому препарату. Через 24 год вони становили відповідно ($159,5\pm 58,5$) проти ($251,2\pm 53,0$) пг/мл ($P<0,001$), через 48 год – ($81,9\pm 31,5$) проти ($194,2\pm 56,3$) пг/мл ($P<0,001$), а через 7 діб – ($16,4\pm 7,2$) проти ($30,8\pm 12,6$) пг/мл ($P<0,001$). Рівень С-РБ значно зменшився на 7-му добу після операції у групі правастатину ($3,6\pm 1,1$) порівняно з ($8,2\pm 2,1$) мг/дл у контрольній групі; $P<0,001$). Змін рівнів інтерлейкіну-1 та фактора некрозу пухлин α в плазмі не виявлено в ході всього дослідження [3].

Наприкінці 2012 р. розпочалося багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе клінічне дослідження StaRT-CABG (Statin Recapture Therapy Before Coronary Artery Bypass Grafting) за

участю 2630 пацієнтів, метою якого є встановити, чи може терапія статинами у високих дозах до операції АКШ знизити частоту основних післяопераційних ускладнень, зокрема смерті, інфаркту міокарда та інсульту, протягом 30 днів після операції [30]. Пацієнти отримують один із статинів (симвастатин 80 мг, аторвастатин 80 мг, флувастатин 80 мг або правастатин 40 мг) або плацебо за 12 та за 2 год до операції. Будуть оцінені випадки першого епізоду ФП, тривалість перебування в реанімації та стаціонарі, необхідність повторної коронарної ревазуляризації протягом 30 діб і смертність від усіх причин через 12 міс після операції. Це дослідження планують закінчити в липні 2018 р.

Отже, великі РКД свідчать про те, що передопераційне застосування високих доз аторвастатину або розувастатину асоціювалося з кращими результатами порівняно з плацебо або меншими дозами статинів, таких як правастатин, симвастатин або аторвастатин. Передопераційне застосування статинів здатне зменшити ймовірність післяопераційної ФП, інфаркту міокарда, інсульту та смерті, зменшити тривалість перебування в реанімації та стаціонарі, а також запобігти оклюзії шунтів. Утім інтенсивне призначення статинів може асоціюватися зі збільшенням частоти виникнення післяопераційної ниркової недостатності. А отже, питання дозування та тривалості призначення статинів у пацієнтів з хронічною хворобою нирок залишається відкритим.

Післяопераційне застосування статинів

Згідно з чинними рекомендаціями, які базуються на думці експертів, для профілактики ускладнень та рестенозів прийом статинів необхідно відновити вже в ранній період після ревазуляризації, цільовий рівень ХС ЛПНЩ становить менше 1,8 ммоль/л або його зниження на 50 % і більше [19]. Доказова база для цих положень містить окремі дослідження та аналізи окремих підгруп пацієнтів після АКШ з різних досліджень у пацієнтів зі стабільною ІХС.

У дослідженні GREACE, в яке залучили 1600 пацієнтів з ІХС, використання аторвастатину в середній дозі 24 мг на добу асоціювалося зі зниженням частоти несприятливих подій у пацієнтів після АКШ протягом 3 років спостереження на 53 % [1].

У ретроспективному аналізі даних рандомізованого дослідження CASCADE оцінювали

вплив зниження ХС ЛПНЩ (у тому числі інтенсивного зниження ХС ЛПНЩ менше 70 мг/дл) на прохідність шунтів через 12 міс після АКШ у 113 пацієнтів. Загалом 58,4 % пацієнтів досягли рівня ХС ЛПНЩ менше 70 мг/дл через рік після операції. Прокідність венозних шунтів була вищою в пацієнтів з рівнями ХС ЛПНЩ менше 100 мг/дл порівняно з рівнями 100 мг/дл і більше (96,5 проти 83,3 %; $P=0,03$). Але подальше зниження ХС ЛПНЩ до рівня менше 70 мг/дл не вплинуло на прохідність шунтів. На думку авторів, потенційні переваги інтенсивної терапії статинами в ранні терміни після АКШ потрібно перевіряти в проспективних дослідженнях [26].

В іншому ретроспективному когортному дослідженні оцінювали вплив статинів на смертність та несприятливі серцево-судинні події через 1, 2, 3 і 12 міс після АКШ у 5205 пацієнтів. Частота виникнення інфаркту міокарда та інсульту була меншою при тривалому прийомі статинів, а рівень ХС ЛПНЩ був нижчий на тлі прийому статинів порівняно з їх відсутністю ($(126\pm 44,8)$ та $(134\pm 41,9)$ мг/дл, відповідно) [39].

У дослідженні POST-CABG за участю 1351 хворого після АКШ з помірно гіперхолестеринемією (вихідний ХС ЛПНЩ 135–175 мг/дл) застосування ловастатину в дозі 40 мг забезпечувало зниження концентрації ХС ЛПНЩ до 85 мг/дл. Це, своєю чергою, дозволило зменшити ймовірність виникнення рестенозів на 31 %, необхідність у повторній ревазуляризації через 4 роки – на 29 %, сумарну кількість випадків смерті від усіх причин, інсультів та необхідності в ревазуляризації протягом 7,5 року спостереження – на 24 % [41].

Серед 4159 пацієнтів, які взяли участь у подвійному сліпому дослідженні CARE, операцію АКШ протягом 5 років дослідження здійснили загалом у 17,5 % пацієнтів: 7,5 % ($n=156$) з групи правастатину та 10 % ($n=207$) з групи плацебо). Терапія правастатином у дозі 40 мг протягом 5 років забезпечила значуще зниження рівня ХС ЛПНЩ (98 мг/дл у групі правастатину проти 136 мг/дл у групі плацебо); ризик виникнення інфаркту міокарда зменшився на 43 %, смертність від серцево-судинної патології – на 39 %, необхідність повторної ревазуляризації – на 22 %, ризик виникнення інсульту – на 72 % [45].

У ретроспективному дослідженні за участю 7503 пацієнтів віком понад 65 років, які перенесли операцію АКШ, порівнювали показники смертності від усіх причин і частоти несприятли-

вих серцево-судинних подій у пацієнтів, які приймали ($n=1745$) і не приймали ($n=5788$) статини протягом місяця після АКШ. Додатково оцінювали вплив статинів у випадку початку застосування цих препаратів у період через 1–6 міс після операції. Призначення статинів протягом 1 місяця після АКШ при багатофакторному аналізі знижувало ризик смерті (ВР 0,82; 95 % ДІ 0,72–0,94) та основних серцево-судинних подій (ВР 0,89; 95 % ДІ 0,81–0,98). Утім результати раннього (протягом 1 міс після АКШ) та пізнього (від 1 до 6 міс після АКШ) призначення статинів значуще не відрізнялися [24].

Ефективність та безпечність високоінтенсивної терапії статинами проти помірно інтенсивної оцінювали на основі метааналізу результатів 10 РКД, у тому числі Post-CABG, PROVE-IT, TIMI 22 і A-to-Z, за участю 6645 пацієнтів віком від 21 до 75 років, які приймали статини протягом 2–5 років після АКШ. Агресивна терапія статинами асоціювалася з нижчими рівнями ХС ЛПНЩ, зменшенням на 39 % частоти розвитку атеросклеротичних уражень шунтів, на 12 % – нових оклюзій і на 19 % – нових стенозів, порівняно з помірно інтенсивною терапією статинами. Також при агресивній терапії статинами ризик повторного інфаркту міокарда знизився більше порівняно з помірно інтенсивною терапією. Наголосимо, що тривале лікування статинами приймали 70–90 % пацієнтів [18].

У січні 2017 р. завершилося РКД ACTIVE за участю 173 пацієнтів, у якому вивчали вплив аторвастатину в добовій дозі 80 мг порівняно з дозою 10 мг на виникнення атеросклерозу у венозних шунтах. Прийом статинів починали протягом 4 днів до операції, результати лікування оцінювали через рік після АКШ за допомогою мультиспіральної КТ-коронарографії. Дотепер результати цього дослідження ще не опубліковані [9].

Власний досвід застосування статинів

Аналіз перед- і періопераційного застосування статинів за умов реальної клінічної практики у спеціалізованому кардіохірургічному центрі був здійснений у 155 пацієнтів (139 чоловіків та 16 жінок) віком від 39 до 81 року зі стабільною ІХС, послідовно відібраних для операції АКШ. На момент звернення в клініку препарати з групи статинів були призначені лише 84 (54,2 %) пацієнтам, з них 24 (28,6 %) пацієнти приймали статини більше 3 міс (у середньому 227 днів), а 60 (71,4 %) – від 5 днів до 3 міс (у середньому

Таблиця 1

Діючі речовини та дози статинів перед скеруванням у спеціалізований кардіохірургічний центр

Препарат	Доза			Всього
	10 мг	20 мг	40 мг	
Симвастатин	4	8	4	16
Аторвастатин	8	28	3	39
Розувастатин	13	10	4	27
Ловастатин	1		1	2

37,2 доби). Високоінтенсивну (аторвастатин ≥ 40 мг або розувастатин 20–40 мг) терапію статинами отримували 17 (20,2 %) пацієнтів, помірно інтенсивну (симвастатин 40 мг, аторвастатин ≥ 20 мг і < 40 мг, розувастатин ≥ 10 мг та < 20 мг) – 46 (54,8 %) хворих. Низькі дози статинів були призначені 21 (25 %) пацієнту.

Діючі речовини та дози статинів, що приймали пацієнти на момент скерування у кардіохірургічну клініку, наведено в табл. 1.

На момент виконання операції АКШ кількість пацієнтів, яким були призначені статини, збільшилася до 122 (78,7 %); статини не були призначені 33 (21,3 %) хворим, у тому числі одному, який був прооперований у день госпіталізації. Високі дози статинів отримували 26 (21,3 %) пацієнтів, помірні – 52 (42,6 %). Тривалість прийому статинів до операції становила від 1 до 13 днів (у середньому 4,1 доби), причому останню дозу препарату призначали за 12–24 год до операції (табл. 2).

Після операції прийом статинів відновили 120 пацієнтів в середньому через 2,1 доби та 1 пацієнт – через 13 днів (через тривале перебування в реанімаційному відділенні, використання штучної вентиляції легень).

Наведені дані свідчать про недостатній рівень амбулаторного застосування препаратів з групи статинів у пацієнтів з ІХС перед реваскуляризацією (54 %) та невідповідність їх доз чинним рекомендаціям з лікування стабільної ІХС. Частота призначення статинів безпосередньо перед операцією АКШ збільшилася до 78,7 %, але високоінтенсивну терапію статинами отримували лише 21,3 % пацієнтів.

Висновки

Аналіз результатів здійснених клінічних досліджень свідчить на користь передопераційного застосування статинів аж до дня аортокоронарного шунтування, з раннім відновленням

Таблиця 2

Діючі речовини та дози статинів, що приймали пацієнти на момент виконання операції аортокоронарного шунтування

Препарат	Доза					Всього
	2,5 мг	5 мг	10 мг	20 мг	40 мг	
Симвастатин	–	–	11	19	9	39
Аторвастатин	–	–	10	31	12	53
Розувастатин	1	3	12	12	2	30

терапії статинами після операції. Позитивний ефект статинів у профілактиці післяопераційних ускладнень насамперед пов'язують з їх неліпідними ефектами: поліпшенням функції ендотелію, пригніченням запалення в судинній стінці, зниженням агрегації тромбоцитів і проліферативної активності гладеньком'язових клітин. Утім дотепер не розроблено спеціальних рекомендацій щодо дозування та термінів оптимального призначення статинів при підготовці до аортокоронарного шунтування, а також у післяопераційний період. А це, своєю чергою, зумовлює недостатню частоту застосування і рідкісне використання високоінтенсивної терапії статинами при підготовці та виконанні аортокоронарного шунтування в реальній клінічній практиці.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – О.Ж., Б.Т.; збір матеріалу – І.Ш., О.Є.; опрацювання матеріалу, огляд літератури, написання тексту – І.Ш.; редагування тексту – О.Ж.

Література

- Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the National cholesterol educational program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention: The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation Study (GREACE) // *Cur. Med. Res. Opin.* – 2002. – Vol. 18. – P. 220–228.
- Barakat A.F., Saad M., Abuzaid A. et al. Perioperative Statin Therapy for Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 101 (2). – P. 818–825.
- Caorsi C., Pineda F., Munoz C. Pravastatin immunomodulates IL-6 and C-reactive protein, but not IL-1 and TNF-alpha, in cardio-pulmonary bypass // *Eur. Cytokine Netw.* – 2008. – Vol. 19 (2). – P. 99–103.
- Charalambos A., Demosthenous M., Reilly S. et al. Myocardial redox state predicts in-hospital clinical outcome after cardiac surgery: Effects of short-term pre-operative statin treatment // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2012. – Vol. 59 (1). – P. 71–73.
- Chello M., Anselmi A., Spadaccio C. et al. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 1374–1380.
- Chello M., Giuseppe P., Candura D. et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary artery bypass // *Crit. Care. Med.* – 2006. – Vol. 34. – P. 660–667.
- Christensen J.T. Preoperative lipid control with simvastatin

- reduces the risk for graft failure already 1 year after myocardial revascularization // *Cardiovasc. Surg.*– 2001.– Vol. 9.– P. 33–43.
8. Christenson J. T. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 1999.– Vol. 15.– P. 394–400.
 9. Clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01528709
 10. Collard C.D., Body S.C., Shernan S.K. et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2006.– Vol. 132.– P. 392–400.
 11. Dereli Y., Ege E., Kurban S. et al. Pre-operative atorvastatin therapy to decrease the systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting // *J. Int. Med. Res.*– 2008.– Vol. 36.– P. 1248–1254.
 12. Dotani M.I., Elnicki D.M., Jain A.C., Gibson C.M. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.*– 2000.– Vol. 86.– P. 1128–1130.
 13. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2999–3058.
 14. Filion K.B., Pilote L., Rahme E. et al. Use of perioperative cardiac medical therapy among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *J. Card. Surg.*– 2008.– Vol. 23.– P. 209–215.
 15. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. 28–292.
 16. Higgins J.P.T., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1,0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011, Available from www.handbook.cochrane.org.
 17. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2012.– Vol. 143.– P. 4–34.
 18. Kang S., Liu Y., Liu X.B. Effects of aggressive statin therapy on patients with coronary saphenous vein bypass grafts: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials // *Clin. Ther.*– 2013.– Vol. 35 (8).– P. 1125–1136.
 19. Kolh P., Windecker S., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. J. Cardio-Thoracic. Surgery.*– 2014.– Vol. 46.– P. 517–592.
 20. Kostapanos M.S., Liberopoulos E.N., Goudevenous J.A. et al. Do statins have an antiarrhythmic activity? // *Cardiovas. Res.*– 2007.– Vol. 75.– P. 10–20.
 21. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries // *Eur. J. Prev. Cardiol.*– 2016.– Vol. 23 (6).– P. 636–648.
 22. Krivoy N., Adler Z., Saloma R. et al. Targeting C-reactive protein levels using high-dose atorvastatin before coronary artery bypass graft surgery // *Exp. Clin. Cardiol.*– 2008.– Vol. 13, N 4.– P. 171–174.
 23. Kuhn E.W., Slottosch I., Wahlers T., Liakopoulos O.J. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery // *Cochrane Database Systematic Reviews.*– 2015.– Vol. 8.– CD008493.
 24. Kulik A., Brookhart M.A., Levin R. et al. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery // *Circulation.*– 2008.– Vol. 118.– P. 1785–1792.
 25. Kulik A., Ruel M., Jneid H. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery. A Scientific Statement from the American Heart Association // *Circulation.*– 2015.– Vol. 10.– P. 927–964.
 26. Kulik A., Voisine P., Mathieu P. et al. Statin therapy and saphenous vein graft disease after coronary bypass surgery: analysis from the CASCADE randomized trial // *Ann. Thorac. Surg.*– 2011.– Vol. 92 (4).– P. 1284–1290.
 27. Landoni G., Casso G., Gallo M. et al. Perioperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Critical. Care.*– 2016.– Vol. 20.– P. 395.
 28. Laufs U., Adam Oliver. Acute effects of statins // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 59, N 1.– P. 71–73.
 29. Liakopoulos O.J., Choi Y.H., Haldenwang P.L. et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30 000 patients // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29 (12).– P. 1548–1559.
 30. Liakopoulos O.J., Kuhn E.W., Hellmich M. et al.; StaRT-CABG Investigators. Statin Recapture Therapy before Coronary Artery Bypass Grafting Trial: Rationale and study design of a multicenter, randomized, double-blinded controlled clinical trial // *Am. Heart J.*– 2015.– Vol. 170 (1).– P. 46–54.
 31. MacCallum N.S., Finney S.J., Gordon S.E. et al. Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) improves their utility following cardiac surgery // *Chest.*– 2014.– Vol. 145.– P. 1197–1203.
 32. Marin F., Pascual D.A., Roldan V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 97.– P. 55–60.
 33. Martínez-Comendador J.M.M., Alvarez J.R.R., Mosquera I. et al. Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2009.– Vol. 36.– P. 998–1005.
 34. Mitchell L.B., Exner D.V., Wyse D.G. et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair // *JAMA.*– 2005.– Vol. 294.– P. 3093–3100.
 35. Ozaydin M., Dogan A., Varol E. et al. Statin use before by-pass surgery decreases the incidence and shortens the duration of postoperative atrial fibrillation // *Cardiology.*– 2007.– Vol. 107.– P. 117–121.
 36. Pan W., Collard C.D., Coselli J. et al. Effect of Dose and Timing of Preoperative Statins on Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery // *The Annals of Thoracic Surgery.*– 2017 Mar 15. pii: S0003-4975(17)30016-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.043. [Epub ahead of print]
 37. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 145–1461.
 38. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery // *Crit. Care Med.*– 2006.– Vol. 34 (3).– P. 660–667.
 39. Philip F., Blackstone E., Kapadia S.R. Impact of statins and beta-blocker therapy on mortality after coronary artery bypass graft surgery // *Cardiovasc. Diagn. Ther.*– 2015.– Vol. 5 (1).– P. 8–16.
 40. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M. et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106.– P. 1447–1452.
 41. Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary artery bypass grafts // *New Engl. J. Med.*– 1997.– Vol. 336.– P. 153–162.
 42. Pretorius M., Donahue B.S., Yu C. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass // *Circulation.*– 2007.– Vol. 116 (Suppl. 1).– P. 1–7.

43. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352, N 1.– P. 20–28.
44. Roik M., Starczewska M.H., Huczek Z. Statin therapy and mortality among patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular function – a preliminary report // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (3).– P. 357–363.
45. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *New Engl. J. Med.*– 1996.– Vol. 355.– P. 1001–1009.
46. Suzumura K., Yasuhara M., Tanaka K. et al. Protective effect of fluvastatin sodium, HMG-CoA reductase inhibitor, on oxidative modification of human low-density lipoprotein in vitro // *Biochem. Pharmacol.*– 1999.– Vol. 57.– P. 697–703.
47. Tandon V., Bano G., Khajuria V. et al. Pleiotropic effects of statins// *Ind. J. Pharmacology.*– 2005.– Vol. 37, N 2.– P. 77–85.
48. Tuzcu E.M., Nissen S.E., Schoenhagen P. et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352 (1).– P. 29–38.
49. Walter D.H., Schachinger V., Elsner M. et al. Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation // *Am. J. Cardiol.*– 2000.– Vol. 85.– P. 962–968.
50. Warren O.J., Smith A.J., Alexiou C. et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 – mechanisms of pathogenesis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*– 2009.– Vol. 23.– P. 223–231.
51. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V. et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin Site // *Nat. Med.*– 2001.– Vol. 7.– P. 687–692.
52. Zheng Z., Jayaram R., Jiang L. et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery // *New Engl. J. Med.*– 2016.– Vol. 374.– P. 1744–1753.

Надійшла 15.05.2017 р.

Клиническое применение статинов при выполнении аортокоронарного шунтирования

О.И. Жаринов¹, И.В. Шклянка², О.А. Епанчинцева^{1,2}, Б.М. Тодуров^{1,2}

¹ *Національна медичинська академія последипломного образования ім. П.Л. Шупика, Київ*

² *ГУ «Институт сердца МОЗ Украины», Киев*

В обзоре обобщены данные о применении статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца при выполнении аортокоронарного шунтирования. Приведена информация о механизмах действия статинов, принципах их перед- и послеоперационного назначения, в частности, продолжительности приема и дозировке. Благоприятный эффект статинов в профилактике осложнений связывают с их нелипидными свойствами: подавлением воспаления в сосудистой стенке, улучшением функции эндотелия, снижением агрегации тромбоцитов и пролиферативной активности гладкомышечных клеток. Во многих клинических исследованиях применение статинов уменьшало риск возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, инсульта и смерти, позволяло уменьшить длительность пребывания в реанимационном отделении и стационарного лечения. Вместе с тем, назначение высокоинтенсивной терапии статинами ассоциировалось с увеличением частоты почечной недостаточности. Отсутствие достаточной доказательной базы и неопределенность рекомендаций обуславливают недостаточное использование этих препаратов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, статины, механизмы, дозировка, эффективность.

Clinical use of statins during coronary artery bypass grafting

O.J. Zharinov¹, I.V. Shklianika², O.A. Yepanchintseva^{1,2}, B.M. Todurov^{1,2}

¹ *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

² *Heart Institute, Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

The review summarizes current data on the use of statins in patients with coronary heart disease when performing coronary artery bypass grafting. The information about the mechanisms of action of statins, principles of pre- and postoperative usage, in particular, the duration of administration and dosage, is provided. The beneficial effect of statins in preventing of complications are associated with their non-lipid properties: inhibition of inflammation in the vascular wall, endothelial function improvement, reducing of platelet aggregation and smooth muscle cells proliferative activity. In many clinical trials, statin treatment reduced the risk of postoperative atrial fibrillation, myocardial infarction, stroke and death, allowed to reduce the length of stay in the intensive care and hospital treatment. However, the appointment of high-intensity statin therapy was associated with increased frequency of renal failure. The lack of sufficient evidence base and uncertainty of recommendations lead to insufficient use of these drugs in clinical practice.

Key words: coronary artery bypass grafting, statins, mechanisms, dosage, effectiveness.

УДК 616.12+612.176

Стресові розлади як негативний чинник впливу на розвиток та перебіг серцево-судинної патології

В.М. Корнацький, А.М. Дорохіна

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стрес, серцево-судинні захворювання, посттравматичний стресовий розлад, тривожність, депресія

Медицина кінця ХХ – початку ХХІ ст. ознаменувалася міждисциплінарним підходом і спробами персоналізації терапії. Увага клініцистів і науковців прикута до питання особистості та психічного здоров'я. Вивчення співвідношення соматичного і психічного, превалювання першого або другого у хворих з різними нозологіями чітко доводить необхідність формування та розробки комплексного підходу до лікування, зокрема медикаментозної терапії, психокорекції та психотерапії. Адже психічний стан – це невід'ємна складова здоров'я людини, на чому продовжують акцентувати увагу експерти ВООЗ, залишаючи незмінним з 1948 р. визначення поняття здоров'я як комплексу соматичного, психічного та соціального благополуччя.

На жаль, проблеми коморбідності психічної та соматичної патології сьогодні набувають все більшого значення. Незважаючи на значний прогрес і колосальні досягнення в галузі діагностики, лікування та профілактики серцево-судинної патології, питання поєднання останньої з психічними розладами пограничного типу є незрозумілими та проблемними як у методологічному аспекті, так і з точки зору практичної медицини.

Актуальність цієї тематики доводять нам і результати дослідження INTERHEART: серед 30 000 учасників із 52 країн у третини обстежених виявлено психосоціальні фактори та стресові життєві події, які призводили до підвищеного ризику серцевих нападів [5].

В Україні зазначена ситуація залишається без належної уваги, хоча з 2014 р. є однією з найгостріших. Збройний конфлікт, що виник і триває

на території нашої держави, вже призвів до відчутних негативних медико- та соціально-психічних наслідків і впливатиме у близькому та віддаленому майбутньому.

Відповідно до даних літератури, терористичним атакам, військовим діям, насиллю проти особистості, стихійним лихам притаманний максимальний психотравматичний вплив, а викликані бойовими діями психічні розлади характеризуються тяжкою та сталою клінічною картиною. Результати досліджень, проведених фахівцями ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» [1], показали, що головними особливостями військової ситуації в країні є велика кількість мирних громадян, які потерпають від травматичних подій (не лише самі жертви, а й їхні родини, оточення), непрогнозованість і значна тривалість бойових дій. Окрім того, зазначена ситуація розгортається на тлі негативного інформаційного впливу на все населення України. Значення має не тільки стрес, що діє, а й те, як він сприймається кожною людиною, тобто індивідуальна стресостійкість.

Наслідки збройних військових конфліктів та соціально-економічних негараздів у масштабах цілої країни завжди величезні й непередбачувані. Наприклад, за підрахунками Міністерства охорони здоров'я Сирії, з 2011 до 2015 р. (після 4 років війни та економічних проблем) захворюваність на психічні розлади серед населення зросла на чверть [9].

Серед психічних розладів у військовослужбовців Збройних сил України, бійців Національної гвардії, їх родичів і біженців превалюють

посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) та розлади адаптації (РА) [1]. На жаль, реальних показників поширеності цих нозологій серед учасників АТО, потерпілих унаслідок бойових дій і супутніх соціальних потрясінь, та й загалом серед населення України немає.

За останні роки, з огляду на нагромадження критичної маси нових даних, змінився підхід до розуміння формування постстресорних станів. Зокрема, у 2013 р. було опубліковано п'яте видання діагностичного статистичного посібника з психічних розладів (DSM-5), в якому застосовано інший підхід до класифікації – поєднання комплексу клінічної симптоматики та генетичної схильності до тих чи інших захворювань. Відтепер ПТСР, що раніше належав до тривожних розладів, перемістився в окрему главу – до пов'язаних із травмою або впливом стресу, куди входять і РА [3]. Це дає нам можливість оцінити спорідненість їх витоків, отримати уявлення про можливі напрямки профілактики та лікування.

Дещо збіглася в часі з підготовкою DSM-5 і робота експертів організації перегляду МКХ-10, зокрема її робочої групи з питань класифікації розладів, безпосередньо пов'язаних зі стресом. Це вплинуло на підготовлений для МКХ-11 проєкт. Перш за все, чітко визначено, що стресовий фактор є причиною розвитку всіх станів групи. До категорії розладів, безпосередньо пов'язаних зі стресом, увійшли: ПТСР (F43.1), комплексний посттравматичний стресовий розлад (F62.0), пролонгована реакція горя (нова категорія), РА (F43.2) [41]. Оприлюднення остаточного варіанта МКХ-11 очікується у 2018 р.

ПТСР – непсихотична відтермінована та/або зтяжна реакція на екстремальну (травматичну) подію або ситуацію (короткочасну або зтяжну) загрозливого або катастрофічного характеру, яка виходить за межі звичайного людського досвіду та може викликати загальний дистрес [1].

ПТСР вивчали за участю, головним чином, військового контингенту. Необхідно зазначити, що вітчизняних праць на цю тему дуже мало. Проблематикою посттравматичного стресу та його наслідків займалися дослідники країн (зокрема США), чиї військові, в силу певних обставин, брали та беруть активну участь у бойових діях. І лише останніми роками все більше стали приділяти увагу діагностиці ПТСР, частоті його виникнення та поширеності серед цивільного населення. За даними R.C. Kessler та співавторів, протягом життя частота виникнення

ПТСР серед жителів розвинених країн (де не ведуться бойові дії!) у середньому становить 4,4 %, проте у DSM-5 (2013) вказано, що зазначений показник для США сягає 8,7 %, причому в жінок він удвічі вищий (10,4 %), ніж у чоловіків (5 %). За підрахунками Національного інституту психічного здоров'я США, близько 7,7 млн американців віком понад 18 років мають зазначений розлад [36]. У Канаді ПТСР хоча б раз у житті виникає у 9,2 % жителів (12,8 % жінок і 5,3 % чоловіків) [58], у Швеції – у 5,6 % дорослого населення (7,4 % жінок і 3,6 % чоловіків) [19]. Загалом у Європі поширеність ПТСР у популяції має широкі межі – від 0,56 до 6,67 % [9]. Такий розмах головним чином обумовлений різними діагностичними підходами залежно від країни.

Обстеження психічного стану населення Іраку, яке вже протягом останніх 30 років практично постійно втягнуте у військовий конфлікт, показують значно вищу поширеність ПТСР і пов'язаних з ним проблем. Особливо вразливими виявилися підлітки. За результатами опитування, 61 % учнів середніх шкіл (віком 16–19 років) повністю відповідають критеріям ПТСР, у тому числі 65 % дівчат і 58 % юнаків. При цьому прослідковується позитивна кореляція із релігійним подоланням стресу за повної відсутності зв'язку із соціальною підтримкою [4].

В Україні до 2015 р. офіційна статистика ПТСР не велася, а отже, провести порівняльний аналіз з іншими країнами неможливо. Доступні дані результатів невеликих одноцентрових досліджень, проведених на базі ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» показують, що після пережитої травматичної події (замах на вбивство, нанесення тяжких тілесних ушкоджень, зґвалтування, торгівля людьми тощо) у всіх діагностували порушення психічного здоров'я у вигляді повного варіанта ПТСР (56 % обстежених) або окремих його компонентів (44 %) [1].

Для військових із досвідом бойових дій частота ПТСР значно вища. Так, за результатами National Vietnam Veterans Readjustment Study, поширеність ПТСР серед ветеранів війни у В'єтнамі 2013 р. становила 15,2 % серед чоловіків і 8,1 % серед жінок. Протягом життя на зазначений розлад страждають 30 % колишніх американських комбатантів В'єтнамської війни, 20 % ветеранів війни в Іраку та 10 % учасників військових дій у Персидській затоці [36]. Така значна різниця частоти виникнення постстресового

розладу серед військових залежно від театрів бойових дій не має однозначного пояснення.

При дослідженні ПТСР головна увага була зосереджена на психологічних і психічних характеристиках зазначеної патології, з меншим акцентом на вивчення зв'язку із соматичним здоров'ям. Проте головні соціально-економічні наслідки ПТСР криються в асоціації останнього з підвищеним кардіоваскулярним ризиком. Проведене в США національне епідеміологічне дослідження за участю близько 35 000 учасників показало, що респонденти з ПТСР частіше, ніж особи без зазначеної нозології, повідомляли про наявність у них цукрового діабету, виразкової хвороби шлунка, гастриту, стенокардії, аритмії, гіперхолестеринемії, захворювань печінки [48]. Аналіз зарубіжних літературних джерел свідчить про підвищення на 30–50 % ризику виникнення інфаркту міокарда (ІМ) та серцевої недостатності у ветеранів з ПТСР, порівняно з військовими без порушень психічного стану [49]. Обстеження більш як 30 000 ветеранів війни в Іраку та Афганістані показало підвищення на 59 % ризику виникнення артеріальної гіпертензії в осіб з ПТСР [10]. Крім того, в таких пацієнтів серцево-судинний ризик збільшується при наростанні клінічної симптоматики ПТСР. У дослідженні L.D. Kubzansky [39] у жінок з п'ятьма і більше симптомами ПТСР відзначено підвищення втричі ризику виникнення хвороб системи кровообігу (ХСК).

Близнюки – ветерани війни у В'єтнамі з ПТСР мали в 2,2 рази вищий ризик серцево-судинної патології порівняно з близнюками без зазначеного розладу. Причому зазначена ситуація не була пов'язана з курінням, рівнем ліпідів крові, ожирінням або гіподинамією. Залишається також незрозумілим, чому в цій же когорті досліджуваних не виявлено статистично значущого сімейного ризику виникнення цукрового діабету 2-го типу [23, 49]. Такі результати акцентують увагу на вагомості генетичної компоненти як у виникненні ПТСР, так і серцевої патології. Тому пошук генів-кандидатів ПТСР, вивчення епігенетичної регуляції й міжгенних взаємодій – нові пріоритетні напрямки в дослідженні та вирішенні зазначеної проблеми. Ці маркери можуть слугувати підґрунтям для оцінки і прогнозування індивідуальної стресостійкості організму людини, ризику виникнення порушень психічного стану з усіма його можливими наслідками, а, отже, розробки профілактичних та лікувальних заходів.

Одним із найтриваліших досліджень, у якому вивчали зв'язок між травматичною подією, наявністю симптомів ПТСР і серцево-судинною захворюваністю, було дослідження Nurses' Health Study II. Аналіз даних майже 50 000 учасниць протягом 20 років показав: у жінок з чотирма і більше ознаками ПТСР на 60 % вищий серцево-судинний ризик, порівняно з тими, у кого не було травматичних подій [53].

Аналіз даних World Trade Center Registry (39 324 постраждалих на обліку), показав, що в дорослих, які залишилися живими після теракту 11 вересня, але в яких розвинувся ПТСР, підвищений ризик серцево-судинних захворювань зберігався ще протягом наступних 3 років після катастрофи [34].

Через 10 років після техногенної катастрофи у постраждалих від Чорнобильської аварії, які емігрували до Ізраїлю, відзначали зниження частоти ПТСР та інших психічних розладів, тоді як рівень соматичних захворювань залишався високим, зокрема і ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) [12].

У світлі описаного вище, з урахуванням тривалості ефекту від перенесеного травматичного стресу, складно навіть уявити і спрогнозувати результат впливу цього нового чинника ризику на серцево-судинну захворюваність та смертність для населення України, враховуючи кількість постраждалих і продовження бойових дій.

Виходячи з концепції чинників ризику як можливих причин розвитку та прогресування мультифакторних захворювань, до яких належить і серцево-судинна патологія, то місце, роль і значення психосоціальних і психоемоційних стресорних чинників залишаються незрозумілими. Більшість дослідників вважають вагомими загально визнані чинники ризику, такі як вік, чоловіча стать, куріння, гіподинамія, надлишкова маса тіла або ожиріння, підвищений артеріальний тиск, дисліпідемія, гіперглікемія, і водночас нехтують і применшують значення психосоціальних (стрес, тривожність, депресія). Аналогічна ситуація склалася із ПТСР. Тривалий час підвищення серцево-судинного ризику в пацієнтів з ПТСР пояснювали виключно більшою частотою куріння, низькою фізичною активністю, зловживанням алкоголем, наркоманією, нераціональним харчуванням в останніх, про що свідчать результати численних досліджень. Наприклад, за результатами Австралійського національного опитування, серед осіб з ПТСР удвічі частіше

реєстрували курців, у 3,9 разу – осіб, які зловживали алкоголем та/або мали алкогольну залежність, і в 5,7 разу – одночасно з обома зазначеними шкідливими звичками, порівняно з населенням без порушень психічного стану [18]. Обстеження репрезентативної вибірки дорослого населення США на предмет зв'язку ожиріння та ПТСР показало: серед осіб зі встановленим діагнозом ПТСР протягом року перед дослідженням третина (32,6 %) страждала на ожиріння, тоді як у осіб без психічних порушень в анамнезі індекс маси тіла ≥ 30 кг/м² відзначено лише в 24,1 % випадків. При цьому доведено, що розлади харчової поведінки не опосередковують зв'язок ПТСР і ожиріння, незважаючи на часту коморбідність зазначених нозологій зі зловживанням алкоголем і розладами харчування [47]. Результати досліджень, спрямованих на вивчення фізичної активності в пацієнтів з ПТСР, неоднозначні: половина з них доводить негативний зв'язок, тоді як інші показують відсутність будь-якої асоціації [28]. Проведений у 2013 р. метааналіз засвідчив підвищення ризику виникнення ІХС та серцевої смерті на 55 % у пацієнтів з ПТСР. Зазначений зв'язок залишався значущим і після поправки на низку клінічних, демографічних і соціально-психологічних чинників. Навіть після корекції на депресію ризик залишався статистично значущим і лише зменшився до 27 %. Автори дійшли висновку, що ПТСР може бути незалежним та водночас модифікованим чинником ризику виникнення ІХС, механізм реалізації якого потребує вивчення, з одночасною розробкою лікувальних і профілактичних заходів [14].

Необхідно також розуміти, що зв'язок між ПТСР і серцево-судинною патологією є двостороннім. Технологічний прогрес у медицині та інших суміжних галузях мав наслідком збільшення виживаності пацієнтів після тяжкого ІМ, успішних реанімаційних заходів при зупинці серця тощо. Кількість хворих, які вижили і пам'ятають рятівні травматичні події, стрімко зростає. Для них характерними є розвиток повторних переживань (ретроспективні кадри медичних втручань) або уникнення спогадів пережитих подій, симптоми пробудження (акцентуація уваги на серцевому ритмі або болю, особливо в нічний час, безсоння), тобто розвиваються симптоми ПТСР. Наприклад, клінічно значущі симптоми перенесеного посттравматичного стресу діагностують у 4–20 % пацієнтів після гострого коронарного синдрому [15, 42, 51], у 20 % хворих з імплантованими кар-

діовертерами-дефібриляторами [40] та у 19–38 % осіб, що пережили зупинку серця [22, 40]. Саме з такими порушеннями психічного здоров'я в пацієнтів кардіологічного профілю доведеться мати справу частіше.

Вивченню зв'язку РА та серцево-судинної патології, можливих механізмів їх реалізації дослідники приділяють мало уваги, літературних даних обмаль. Проте, у 2015 р. у *British Medical Journal* опублікували результати першого національного датського дослідження, спрямованого на вивчення ПТСР і РА як чинників ризику виникнення основних серцево-судинних подій: ІМ, інсульту, ішемічного інсульту та венозного тромбоемболізму (ВТЕ). Виявлено асоціацію ПТСР з усіма аналізованими серцево-судинними подіями з відносним ризиком (ВР) від 1,5 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,1–1,9) для ІМ до 2,1 (95 % ДІ 1,7–2,7) для ВТЕ. Аналогічні асоціації знайдено й для РА: ВР від 1,5 (95 % ДІ 1,4–1,6) для ІМ до 1,9 (95 % ДІ 1,8–2,0) для ВТЕ. При цьому для обох нозологій найсильніший зв'язок спостерігали в молодому віці (від 16 до 39 років) з подальшим його зменшенням починаючи з 40 років. Таким чином обидва стресові розлади (а не лише ПТСР, якому приділяється більше уваги) є важливими чинниками серцево-судинного ризику [23].

Аналіз літературних джерел і результати досліджень стосовно РА та ХСК дають можливість зробити висновок, що позиція щодо розладів депресивного спектра нарешті стала чіткою та зрозумілою: депресію визнано не лише незалежним чинником серцево-судинного ризику, а й обтяжливою психопатологією [2, 13, 31]. А місце і роль тривожного синдрому в серцево-судинному континуумі залишаються мало дослідженими, незрозумілими та потребують вивчення.

У серпні 2016 р. *The American Journal of Cardiology* опублікував метааналіз, спрямований на дослідження зв'язку тривожності з серцево-судинною смертністю, основними серцево-судинними подіями (зокрема поєднання серцево-судинної смерті, інсульту, ІХС та серцевої недостатності), інсультом, ІХС, серцевою недостатністю та фібриляцією передсердь. Проаналізувавши 46 когортних досліджень (серед 2 017 276 учасників 222 253 мали тривожний синдром), автори виявили асоціацію тривожності зі значним підвищенням ризику виникнення серцево-судинної смерті (ВР 1,41; 95 % ДІ 1,13–1,76), ІХС (ВР 1,41; 95 % ДІ 1,23–1,61), інсульту (ВР 1,71; 95 % ДІ 1,18–2,50) і серцевої недостатності (ВР 1,35; 95 %

Ді 1,11–1,64) [16]. Проте залишається незрозумілим, чи лежить в основі зазначеної асоціації причинно-наслідковий зв'язок. Паралельно з цим у іншому фаховому виданні – *The British Journal of Psychiatry* – того ж року вийшов критичний огляд із метааналізом стосовно визначення та вивчення саме причинного зв'язку між тривожністю і вперше виявленими випадками серцево-судинних захворювань. Відповідно до результатів метааналізу 37 статей (загалом 1 565 699 обстежених, тривалість спостереження від 1 до 24 років) тривожний синдром сприяє зростанню серцево-судинної захворюваності на 52 % (ВР 1,52; 95 % ДІ 1,36–1,71) незалежно від традиційних чинників серцево-судинного ризику та депресії [6]. Очевидно, своєчасна діагностика та лікування РА (як депресивного, так і тривожного спектра) можуть стати дієвими інструментами профілактики.

Механізми негативного впливу постстресових розладів на виникнення та перебіг ХСК не вивчені. Досліджують багато потенційних напрямків, зокрема дисфункцію автономної нервової системи та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем, порушення нейрохімічних процесів, запалення, поведінкові розлади, генетичні й епігенетичні компоненти.

Порушення автономної нервової системи у хворих зі стресовими розладами виявляється у вигляді гіперактивації симпатичного відділу, свідченням чого є вищі частота скорочень серця й артеріальний тиск, підвищені рівні катехоламінів плазми та сечі, зниження варіабельності серцевого ритму [7, 8], а також відсутність зниження артеріального тиску в нічний час (категорія *non-dipper*), останнє спостерігали в афроамериканців із ПТСР [43]. Ще одним із потенційних механізмів активації адренергічної ланки є зниження чутливості барорецепторів, які відіграють ключову роль у контролі артеріального тиску під час психічного напруження. Аналогічні порушення функціонування барорецепторів спостерігаються і при іншій патології, зокрема в пацієнтів з ожирінням, артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю [24, 25, 45]. Досліджуючи регуляцію автономної нервової системи у хворих із розладами сну, що є обов'язковим компонентом ПТСР і часто трапляється при РА, спостерігали або превалювання симпатичної нервової системи або незначне денне зниження та підвищення її активності в нічний час. Необхідно відзначити, що зменшення активності адренергічної ланки автономної нервової системи на тлі

збільшення тривалості сну виникало лише у стресостійких осіб, тоді як у пацієнтів з ПТСР ситуація залишалася без змін [38, 43, 59]. Викладене вище доводить, що вегетативна дисфункція, порушення барорефлекторної чутливості частково можуть пояснити підвищення серцево-судинного ризику в пацієнтів із розладами, безпосередньо пов'язаними зі стресом.

Травматичний стрес має наслідком для організму активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка шляхом стимуляції ангіотензинових рецепторів 1-го типу реалізує свої серцево-судинні ефекти: вазоконстрикторний, гіпертрофічний, проліферативний, прозапальний та інші [32, 35, 52]. Роль РААС у серцево-судинному континуумі є беззаперечною. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокатори РААС (блокатори рецепторів ангіотензину II – БРА) на сьогодні є препаратами 1-ї лінії медикаментозної терапії цілої низки серцево-судинних захворювань, увійшли практично у всі чинні національні, європейські, американські рекомендації та протоколи лікування гіпертонічної хвороби, ІХС, гострого ІМ, серцевої недостатності. Кардіо-, вазо- та нефропротекторні, гемодинамічні, метаболічні ефекти зазначеної групи препаратів роблять їх перспективними терапевтичними середниками пов'язаних зі стресом патологій (ПТСР, панічних атак) [33, 37]. N.M. Khoufy та співавтори [37] показали, що терапія інгібіторами АПФ або БРА сприяла зменшенню симптомів ПТСР, чого не спостерігали в разі застосування інших груп антигіпертензивних препаратів, зокрема β -адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів та діуретиків [46], що доводить визначальну роль РААС у модулюванні стресової відповіді.

Близько 30 років знадобилося дослідникам, щоб підтвердити зміни в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, викликані стресом. Та й більшість отриманих результатів є суперечливими, а інколи й діаметрально протилежними. Наявні дослідження не дають можливості чітко відповісти на питання: підвищення чи зниження рівня кортизолу притаманно хворим, які зазнали впливу стресу. Частина авторів описують підвищений рівень кортизолу в осіб з депресивними розладами, ПТСР [11, 57]. В іншому дослідженні в пацієнтів з тривалим ПТСР отримали низькі рівні кортизолу плазми при підвищенні чутливості глюкокортикоїдних рецепторів, що в кінцевому результаті мало наслідком пригнічення функціо-

нування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та посилення симпатичної активації [55]. Нещодавній метааналіз [44] підтвердив гіпотезу порушення системи зворотного зв'язку осі гіпоталамус – гіпофіз – наднирники, що виявляється зниженням рівнів кортикотропного рилізінг-гормону та кортизолу в пацієнтів з психічними захворюваннями.

Ще одним із актуальних та дискусійних механізмів можливого зв'язку постстресорних розладів і серцево-судинної патології є дисрегуляція імунної системи. Значна кількість наукових робіт демонструють зростання рівня прозапальних цитокінів крові, зокрема інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, фактора некрозу пухлин α [17, 20, 21, 27, 29] та зниження протизапальних цитокінів – ІЛ-4 [54]. Не оминули увагою дослідники і добре знайомий та клінічно значущий для ХСК С-реактивний протеїн. У багатьох дослідженнях цей біомаркер запалення також був підвищеним [56].

Наступним моментом, на якому починають зосереджувати увагу дослідники, – стан судинного ендотелію в пацієнтів із пов'язаними зі стресом розладами. Більшість підтримують теорію виникнення ендотеліальної дисфункції в осіб із ПТСР і РА, що є черговим потенційно можливим механізмом розвитку та прогресування серцево-судинної патології. Ця головна робоча гіпотеза нещодавно підтверджена результатами клінічного дослідження. У медичному центрі для ветеранів у Сан-Франциско обстежили 214 амбулаторних хворих на предмет оцінки ендотеліальної функції. Погіршення останньої відзначено у пацієнтів з ПТСР, що виявлялося статистично значуще меншим приростом релаксації плечової артерії за даними потокозалежної вазодилатації (ПЗВД). Виявлена різниця залишалася значущою навіть після корекції на інші потенційні чинники (артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, цукровий діабет, ожиріння, куріння) і в кінцевому результаті становила 2,4 % [26]. З метааналізів [50, 60] нам відомо, що 1 % зниження ПЗВД має наслідком 10 % приріст майбутніх серцево-судинних подій та смертності. Таким чином, порушення ПЗВД може бути одним із головних зв'язкових посттравматичного стресу та підвищеного серцево-судинного ризику, в основі якого лежать зміни системи оксиду азоту.

Активно також вивчають питання генетичної схильності до виникнення розладів, безпосередньо пов'язаних зі стресом і ХСК. Опубліковані у

2016 р. результати дослідження Н. Pollard та співавторів [49] показали, що з 87 генів-кандидатів ПТСР 37 є одночасно і незалежними генами ризику для серцево-судинних захворювань. Дослідження, проведене за участі постраждалих від терористичної атаки 11 вересня, показало асоціацію одного з варіантів однонуклеотидного поліморфізму ангіотензинперетворювального ензиму з гострою реакцією на стрес та серцево-судинною патологією [30]. Подальше дослідження генетичної складової є необхідним та важливим, адже на початкових етапах це сприятиме персоналізації серцево-судинного та психічного ризиків, а надалі – дасть можливість сформувати пріоритетні напрямки профілактики та ефективного лікування.

Підсумовуючи, варто акцентувати увагу на низці моментів.

В Україні, на жаль, не приділяється належна увага психічному стану пацієнтів із соматичною патологією внаслідок стресу.

З 2014 р. нестабільна соціально-політична ситуація в країні призвела до погіршення психічного здоров'я населення та підвищення серцево-судинного ризику в значній частині населення (військовий контингент, який бере участь в АТО, а також потерпілі внаслідок бойових дій і супутніх соціальних потрясінь) за рахунок перенесеного травматичного стресу. Такі розлади не можна розглядати лише як психологічну проблему. Соціально-економічний наслідок недооцінки цих станів полягає у значному зростанні ризику виникнення ІХС, ішемічного інсульту, метаболічного синдрому, цукрового діабету саме серед працездатного населення.

На сьогодні бракує інформації стосовно патогенезу виникнення ПТСР і РА, їх можливих механізмів підвищення серцево-судинного ризику, частоти інших чинників ризику серед категорії населення, яке страждає на зазначені психічні розлади. Профілактичні заходи не розроблено.

Неможливо також відповісти і на запитання: чи вплине лікування (яке саме, якими препаратами, їх дозування) ПТСР і РА на серцево-судинний ризик. Однак терапія (немедикаментозна та медикаментозна) цих порушень значною мірою може поліпшити якість життя таких хворих, повернути їх до активного суспільного життя.

Конфлікту інтересів немає.

Огляд літератури, написання та редактування статті здійснено авторами спільно.

Література

1. Діагностика, терапія та профілактика медико-психологічних наслідків бойових дій в сучасних умовах: методичні рекомендації / Укл. П.В. Волошин, Н.О. Марута, Л.Ф. Шестопалова та ін. – Харків: ДУ «Інститут неврології психіатрії та наркології НАМН України», 2014. – 80 с.
2. Катеренчук І.П. Депресія як незалежний фактор кардіо-васкулярного ризику та її значення на різних етапах серцево-судинного континууму // Практикуючий лікар. – 2013. – № 2. – С. 52–57.
3. Чабан О.С., Франкова І.А. Современные тенденции в лечении посттравматического стрессового расстройства // Нейропсихология и нейропсихиатрия. – 2015. – № 2 (66). – С. 8–18.
4. Al-Hadeth A., Hunt N., Thomas Sh. et al. Prevalence of traumatic events and PTSD symptoms among secondary school students in Baghdad // Eur. J. Psychotraumatology. – 2014. – Vol. 5. – P. 23928.
5. Arenson M., Cohen B. Posttraumatic Stress Disorder and Cardiovascular Disease // PTSD Research Quarterly. – 2017. – Vol. 28 (1). – P. 1–9.
6. Batelaan N.M., Seldenrijk A., Bot M.B. et al. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis // British J. Psychiatry. – 2016. – Vol. 208. – P. 223–231.
7. Bedi U.S., Arora R. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder // J. Natl. Med. Assoc. – 2007. – Vol. 99. – P. 642–649.
8. Burg M.M., Soufer R. Post-traumatic Stress Disorder and Cardiovascular Disease // Curr. Cardiol. Rep. – 2016. – Vol. 18 (10). – P. 94.
9. Burri A., Maercker A. Differences in prevalence rates of PTSD in various European countries explained by war exposure, other trauma and cultural value orientation // BMC Res. Notes. – 2014. – Vol. 7 (1). – P. 407.
10. Cohen B.E., Marmar C., Ren L. et al. Association of cardiovascular risk factors with mental health diagnoses in Iraq and Afghanistan war veterans using VA health care // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 489–492.
11. Cowen P.J. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? // Br. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 180 (2). – P. 99–100.
12. Cwikel J., Abdelgani A., Goldsmith J.R. et al. Two-year follow up study of stress-related disorders among immigrants to Israel from the Chernobyl area // Environ Health Perspect. – 1997. – Vol. 105 (6). – P. 1545–1550.
13. Dhar A., Barton D. Depression and the link with cardiovascular disease // Front Psychiatry. – 2016. – Vol. 7. – P. 33.
14. Edmondson D., Kronish I.M., Shaffer J.A. et al. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: A meta-analytic review // Am. Heart J. – 2013. – Vol. 166 (5). – P. 806–814.
15. Edmondson D., Richardson S., Falzon L. et al. Posttraumatic stress disorder prevalence and risk of recurrence in acute coronary syndrome patients: A meta-analytic review // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. e38915.
16. Emdin C.A., Odutayo A., Wong C.X. et al. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease // Am. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 118 (4). – P. 511–519.
17. Fagundes C.P., Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan // Brain Behav. Immun. – 2013. – Vol. 27. – P. 8–12.
18. Forbasa M.K., Flanagan J.C., Barrett E.L. et al. Post-traumatic stress disorder, and alcohol use disorders in a nationally representative sample of Australian men and women // Elsevier. – 2015. – Vol. 156. – P. 176–183.
19. Frans Ö, Rimmö P.-A., Åberg L. et al. Trauma exposure and post-traumatic stress disorder in the general population // Acta Psychiatr. Scand. – 2005. – Vol. 111. – P. 291–299.
20. Gill J., Luckenbaugh D., Charney D. et al. Sustained elevation of serum interleukin-6 and relative insensitivity to hydrocortisone differentiates posttraumatic stress disorder with and without depression // Biol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 68. – P. 999–1006.
21. Gill J., Vythilingam M., Page G.G. Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF- α , and IL-6 in women with PTSD // J. Traum. Stress. – 2008. – Vol. 21. – P. 530–539.
22. Gamper G., Willeit M., Sterz F. et al. Life after death: Posttraumatic stress disorder in survivors of cardiac arrest – Prevalence, associated factors, and the influence of sedation and analgesia // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 378–383.
23. Gradus J.L., Körmendiné Farkas D., Svensson E. et al. Associations between stress disorders and cardiovascular disease events in the Danish population // Brit. Med. J. – 2015. – Vol. 5. – P. e009334.
24. Grassi G., Seravalle G., Cattaneo B.M. et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 3206–3211.
25. Grassi G., Seravalle G., Colombo M. et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 2037–2042.
26. Grenon S.M., Owens Chr.D., Alley H. et al. Posttraumatic stress disorder is associated with worse endothelial function among veterans // JAMA. – 2016. – Vol. 5. – P. e003010.
27. Guo M., Liu T., Guo J.C. et al. Study on serum cytokine levels in posttraumatic stress disorder patients // Asian Pac. J. Trop. Med. – 2012. – Vol. 5. – P. 323–325.
28. Hall K.S., Hoerster K.D., Yancy W.S. Post-traumatic stress disorder, physical activity, and eating behaviors // Epidemiol. Rev. – 2015. – Vol. 37. – P. 103–115.
29. Hoge E.A., Brandstetter K., Moshier S. et al. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder // Depress. Anxiety. – 2009. – Vol. 26. – P. 447–455.
30. Holman E.A. Acute stress and cardiovascular health: Is there an ACE gene connection? // J. Traumatic Stress. – 2012. – Vol. 25. – P. 592–597.
31. Huffman J., Celano Chr., Beach S. et al. Depression and Cardiac Disease: Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis // Cardiovasc. Psychiatry Neurology. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–14.
32. Johnson A.K., Grippo A.J. Sadness and broken hearts: neurohumoral mechanisms and co-morbidity of ischemic heart disease and psychological depression // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 57 (11). – P. 5–29.
33. Johnson P.L., Sajdyk T.J., Fitz S.D. Angiotensin II's role in sodium lactate-induced panic-like responses in rats with repeated urocortin 1 injections into the basolateral amygdala: amygdalar angiotensin receptors and panic // Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2013. – Vol. 44. – P. 248–256.
34. Jordan H.T., Miller-Archie S.A., Cone J.E. et al. Heart disease among adults exposed to the september 11, 2001 world trade center disaster: Results from the world trade center health registry // Prev. Med. – 2011. – Vol. 53. – P. 370–376.
35. Kanaklakshmi M., Johnson J., Peterson M.J. A review of posttraumatic stress disorder and obesity: exploring the link // Prim Care Companion CNS Disord. – 2016. – Vol. 18 (1).
36. Kessler R.C., Ormel J., Petukhova M. et al. Development of lifetime comorbidity in the world health organization world mental health surveys // Arch. Gen. Psychiatry. – 2011. – Vol. 68. – P. 90–100.
37. Khoury N.M., Marvar P.J., Gillespie C.F. et al. The renin-angiotensin pathway in posttraumatic stress disorder: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are associated with fewer traumatic stress symptoms // J. Clin. Psychiatry. – 2012. – Vol. 73. – P. 849–855.
38. Kobayashi I., Lavela J., Mellman T.A. Nocturnal autonomic balance and sleep in PTSD and resilience // J. Traum. Stress. – 2014. – Vol. 27. – P. 712–716.
39. Kubzansky L.D., Koenen K.C., Jones C. et al. A prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in women // Health Psychol. – 2009. – Vol. 28. – P. 125–130.
40. Ladwig K.-H., Baumert J., Marten-Mittag B. et al. Posttraumatic stress symptoms and predicted mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Results from the prospective living with an implanted cardioverter-defibrillator study // Arch. Gen. Psychiatry. – 2008. – Vol. 65. – P. 1324–1330.
41. Maercker A., Brewin Chr., Bryant R. et al. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals

- for ICD-11 // *World Psychiatry*.– 2013.– Vol. 12(3).– P. 198–206.
42. Marke V., Bennett P. Predicting post-traumatic stress disorder following first onset acute coronary syndrome: Testing a theoretical model // *Br. J. Clin. Psychol.*– 2013.– Vol. 52.– P. 70–81.
43. Mellman T.A., Brown D.D., Jenifer E.S. et al. Posttraumatic stress disorder and nocturnal blood pressure dipping in young adult African Americans // *Psychosom. Med.*– 2009.– Vol. 71.– P. 627–630.
44. Morris M.C., Compas B.E., Garber J. Relations among post-traumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Psychol. Rev.*– 2012.– Vol. 32.– P. 301–315.
45. Nicholls J.G., Paton J.F.R. Brainstem: neural networks vital for life // *Philos. Trans. R Soc B Biol. Sci.*– 2009.– Vol. 364.– P. 2447–2451.
46. Nylocks K.M., Michopoulos V., Rothbaum A.O. et al. An angiotensin-converting enzyme (ACE) polymorphism may mitigate the effects of angiotensin-pathway medications on post-traumatic stress symptoms // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*– 2015.– Vol. 168B.– P. 307–315.
47. Pagoto S.L., Schneider K.L., Bodenlos J.S. et al. Association of post-traumatic stress disorder and obesity in a nationally representative sample // *Obesity (Silver Spring)*.– 2012.– Vol. 20 (1).– P. 200–205.
48. Pietrzak R.H., Goldstein R.B., Southwick S.M. et al. Medical comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in us adults: Results from wave 2 of the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions // *Psychosom. Med.*– 2011.– Vol. 73 (8).– P. 697–707.
49. Pollard H.B., Shivakumar Ch., Starr J. et al. Soldier's heart: a genetic basis for elevated cardiovascular disease risk associated with post-traumatic stress disorder // *Front Mol. Neurosci.*– 2016.– Vol. 9.– P. 87.
50. Ras R.T., Streppel M.T., Draijer R. et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 168.– P. 344–351.
51. Roberge M.-A., Dupuis G., Marchand A. Post-traumatic stress disorder following myocardial infarction: Prevalence and risk factors // *Can. J. Cardiol.*– 2010.– Vol. 26.– P. e170–e175.
52. Saavedra J.M., Benicky J. Brain and peripheral angiotensin II play a major role in stress // *Stress.*– 2007.– Vol. 10.– P. 185–193.
53. Sumner J.A., Kubzansky L.D., Elkind M.S.V. et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms predict onset of cardiovascular events in women // *Circulation.*– 2015.– Vol. 132 (4).– P. 251–259.
54. Smith A.K., Conneely K.N., Kilaru V. et al. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder // *Am. J. Med. Genet.*– 2011.– Vol. 156.– P. 700–708.
55. Southwick S., Friedman M.J. Neurobiological models of posttraumatic stress disorder // *The Mental Health Consequences of Torture.*– 2001.– P. 73–87.
56. Spitzer C., Barnow S., Völzke H. et al. Association of post-traumatic stress disorder with low-grade elevation of C-reactive protein: evidence from the general population // *J. Psychiatr. Res.*– 2010.– Vol. 44.– P. 15–21.
57. Stoppelbein L., Greening L., Fite P. The role of cortisol in PTSD among women exposed to a trauma-related stressor // *J. Anxiety Disord.*– 2012.– Vol. 26 (2).– P. 352–358.
58. Van Ameringen, Mancini C., Patterson B. et al. Post-traumatic stress disorder in Canada // *CNS Neuroscience & Therapeutics.*– 2008.– Vol. 14.– P. 171–181.
59. Woodward S.H., Arsenaault N.J., Voelker K. et al. Autonomic activation during sleep in posttraumatic stress disorder and panic: a mattress actigraphic study // *Biol. Psychiatry.*– 2009.– Vol. 66.– P. 41–46.
60. Xu Y., Arora R.C., Hiebert B.M. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2014.– Vol. 15.– P. 736–746.

Надійшла 26.06.2017 р.

Стрессовые расстройства как негативный фактор влияния на развитие и течение сердечно-сосудистой патологии

В.М. Корнацкий, А.Н. Дорохина

ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Целью обзора является оценка уже имеющихся данных фундаментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что посттравматическое стрессовое расстройство и расстройства адаптации – это независимые факторы риска возникновения сердечно-сосудистой патологии. Курение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, наркомания, ожирение на фоне поведенческих расстройств питания лишь частично обуславливают повышение сердечно-сосудистого риска. Представлены основные механизмы реализации данной ассоциации. Доказана связь между психическими расстройствами и болезнями системы кровообращения за счет общих генов-кандидатов. Эти факторы необходимо учитывать при оценке персонального сердечно-сосудистого и психического рисков, а также при разработке эффективных профилактических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: стресс, сердечно-сосудистые заболевания, посттравматическое стрессовое расстройство, тревожность, депрессия.

Stress disorders as negative factor of influence on development and course of cardiovascular pathology

V.M. Kornatsky, A.M. Dorokhina

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The purpose of the review is to evaluate the available data from fundamental and clinical studies indicating that posttraumatic stress disorder and adjustment disorders are independent risk factors of cardiovascular pathology. Smoking, hypodynamia, alcohol abuse, drug addiction, obesity on the background of behavioral eating disorders partially cause an increase of the cardiovascular risk. The main mechanisms for implementing this association are discussed. The links between mental disorders and diseases of the circulatory system are confirmed by general candidate genes. These factors must be taken into account while assessing personal cardiovascular and mental risks, as well as creating effective preventive and therapeutic measures.

Key words: stress, cardiovascular diseases, posttraumatic stress disorder, anxiety, depression.

Іван Миколайович Солоненко

(до 70-річчя від дня народження)



У липні 2017 р. виповнилося 70 років від дня народження доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Івана Миколайовича Солоненка, лікаря-кардіолога, відомого вченого у галузі клінічної та профілактичної кардіології, педагога, засновника наукової школи та освітнього напрямку «Державне управління у сфері охорони здоров'я».

І.М. Солоненко у 1975 р. з відзнакою закінчив Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця (нині – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця), після чого навчався в аспірантурі Українського науково-дослідного інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска МОЗ України (нині – Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України). Захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук на тему «Вплив дозованого обмеження коронарного кровообігу на функціональний стан міокарда та гемодинаміку».

З 1978 р. до 1994 р., працюючи в НДІ кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, пройшов шлях від лікаря-кардіолога до доктора медичних наук, керівника відділу. В 1989 р. захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Дрібновогнищевий інфаркт міокарда: особливості діагностики, клінічного перебігу та прогнозування, кардіо- та гемодинаміки, лікування». У 1988 р. був обраний на посаду

керівника відділу профілактичної кардіології. Досліджував проблеми зменшення захворюваності, інвалідності та смертності від серцево-судинних захворювань в Україні. Під його керівництвом та за безпосередньої участі було здійснено наукові дослідження щодо становлення та розвитку кардіологічної служби в Україні, розроблення Національної програми профілактики серцево-судинних захворювань, а також нових методів діагностики, лікування, профілактики ускладнень інфаркту міокарда. Розроблена та впроваджена ним класифікація дрібновогнищевих інфарктів міокарда, а також метод прогнозування та попередження ускладнень перебігу вказаного захворювання (результат спільних досліджень відділу гострої коронарної недостатності НДІ кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска та Інституту біохімії НАН України) використані в підручниках і навчальних посібниках з внутрішніх хвороб та кардіології. Впровадження цих результатів дозволило вдосконалити систему надання послуг з охорони здоров'я та поліпшити окремі показники стану здоров'я населення України.

У 1994 р. І.М. Солоненко заснував та очолив першу в Україні кафедру управління охороною здоров'я для підготовки нової генерації керівників органів управління та закладів охорони здоров'я на базі магістерської програми з державного управління в Інституті державного управління і місцевого самоврядування при

Кабінеті Міністрів України (нині – Національна академія державного управління при Президентові України). З метою вивчення зарубіжного досвіду з підготовки керівників вищої кваліфікації у сфері охорони здоров'я проходив стажування у Міністерстві охорони здоров'я Канади, Університеті Каліфорнії (Лос-Анджелес, США), університетах Данії, Канади, Польщі, Словаччини, Чехії та інших країн. У 1995 р. йому присвоєне вчене звання професора.

У сферу наукових інтересів І.М. Солоненка входять актуальні питання державної політики та державного управління охороною громадського здоров'я, реформування галузі відповідно до сучасних суспільних потреб, розроблення та впровадження дієвих механізмів державного управління і місцевого самоврядування з покращення стану громадського здоров'я. Науковий доробок І.М. Солоненка та співробітників кафедри узагальнено в 20 монографіях, понад 30 навчальних посібниках та понад 500 наукових статтях і матеріалах конференцій. На кафедрі проводиться підготовка фахівців вищої кваліфікації. Зокрема підготовлено 12 докторів наук з державного управління та понад 30 кандидатів наук.

Наукові розробки І.М. Солоненка знайшли впровадження в роботі Національної ради з охорони здоров'я населення при Президентові України, Комітету Верховної Ради України з охорони здоров'я, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, місцевих органів державного управління та місцевого самоврядування.

І.М. Солоненко проводить велику науково-організаційну роботу, зокрема з підготовки наукових кадрів вищої кваліфікації, як член Експертної ради ВАК України з державного управління, голова науково-методичної комісії «Основи здоров'я» МОН України, член Експертної ради Державної акредитаційної комісії України, спеціалізованої Вченої ради із захисту дисертацій у Національній академії державного

управління при Президентові України, Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця, НДІ кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска (1989–1994), член редколегій низки фахових наукових журналів України. Він був заступником голови Національної ради з охорони здоров'я населення при Президентові України, членом Дорадчої ради при Комітеті Верховної Ради України з охорони здоров'я, робочої групи МОЗ України з розробки проектів законів України щодо покращення стану громадського здоров'я та реформування галузі.

Іван Миколайович продовжує наукову та педагогічну діяльність з актуальних питань державної політики та державного управління охороною громадського здоров'я, реформування галузі як науковий керівник Інституту розвитку громадянського суспільства.

Професор І.М. Солоненко нагороджений відзнакою «Відмінник охорони здоров'я», Почесною грамотою НДІ кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, медаллю ім. акад. М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я», Почесною грамотою Світової федерації українських лікарських товариств, Почесною відзнакою Канадської агенції міжнародного розвитку та Канадського товариства міжнародної охорони здоров'я, Почесною грамотою Національної академії державного управління при Президентові України, Подякою міського голови м. Києва, Почесною грамотою Міністра охорони здоров'я України, Почесною грамотою Кабінету Міністрів України. У 2007 р. йому присвоєне почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Асоціація кардіологів України, колектив ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал», учні та колеги щиро вітають шановного Івана Миколайовича з ювілеєм, бажають міцного здоров'я, наснаги, реалізації всіх планів і сподівань.

XVIII Національний конгрес кардіологів України

20–22 вересня 2017 року, м. Київ

Програма, що буде представлена на Конгресі, – це результат спільної праці провідних учених нашої країни. Також ми запросили поділитися досвідом учених зі США (D. Shmorgun), Франції (Patrick Goldstein), Іспанії (Alberto Cordero), Нідерландів (Peter J. Lansberg), Польщі (J.D. Kasprzak, M. Chudzik, A. Tomaszuk-Kazberuk), Словаччини (R. Ntala) та Вірменії (П.А. Зелвеян).

Засідання Конгресу проходять одночасно в 9 залах. Вони будуть присвячені найбільш актуальним питанням сучасної кардіології та зможуть зацікавити лікарів різних спеціальностей.

- Основні досягнення, висновки й результати останніх міжнародних та вітчизняних досліджень у кардіології, які будуть представлені під час пленарних і секційних засідань, науково-практичних симпозіумів, круглих столів та стендових доповідей
- Міжнародна наукова сесія кардіологів США, Франції та України, спільне засідання Асоціацій кардіологів Польщі та України, Спільне засідання Асоціації аритмологів України та Європейської асоціації ритму серця (EHRA), Спільне засідання керуючого комітету Європейської ініціативи «Stent for Life» в Україні, Асоціації інтервенційних кардіологів України та Асоціації невідкладної кардіології
- Розгляд питань коморбідності фахівцями суміжних спеціальностей: неврологами, психологами, діабетологами, нефрологами, акушерами-гінекологами
- Обмін досвідом між кардіологами, терапевтами, сімейними лікарями та кардіохірургами, інтервенційними кардіологами
- Демонстрація складних для діагностики та лікування випадків з використанням інтерактивного голосування
- Новий курс лекцій «Кардіологія для сімейних лікарів» і продовження курсу «Базисні основи аритмології» – для лікарів за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина»
- Круглий стіл: «Організаційні питання допомоги хворим на гострий коронарний синдром на догоспітальному і ранньому госпітальному етапах» за участю Patrick Goldstein (Франція) – для лікарів швидкої допомоги
- Конкурс молодих учених

Місце проведення Конгресу

НСК «Олімпійський», вул. Велика Васильківська, 55
Готель «Русь», вул. Госпітальна, 4
Прізд – станції метро «Олімпійська», «Палац спорту»

Реєстрація учасників Конгресу

20, 21, 22 вересня з 8:00 до 15:00
 – 2-й поверх **НСК «Олімпійський»**
21 вересня з 8:00 до 13:00
 – 1-й поверх **готелю «Русь»**



Робота Конгресу розпочнеться

в НСК «Олімпійський» 20 вересня о 9:00

Урочисте відкриття Конгресу відбудеться

20 вересня о 17:00 в НСК «Олімпійський»,
 вул. Велика Васильківська, 55

Зареєстровані учасники Конгресу отримають портфель делегата, в якому будуть збірник тез, програма, посібники, методичні рекомендації, сертифікат, запрошення на обід.

З повною версією наукової програми Конгресу можна ознайомитися на сайті
www.strazhesko.org.ua

Оргкомітет Конгресу:

Тел.: (044) 275-66-22, 246-87-44, факс: 275-42-09

E-mail: orgmetod2017@gmail.com

Шановні автори!

З метою підвищення оперативності розгляду та публікації статей, а також для забезпечення входження «Українського кардіологічного журналу»

до міжнародних наукометричних систем,

**всі статті обов'язково потрібно надсилати
на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua**

Крім того, статті у роздрукованому вигляді з підписами всіх авторів, офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, та візою наукового керівника потрібно надсилати на адресу редакції:

03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

При оформленні публікацій потрібно спиратися на вимоги до статей. Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Списки літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами – публікуються на сайті www.journal.ukrcardio.org

Український кардіологічний журнал

Науково-практичний журнал

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та PИHЦ, внесено до загальнодержавної повнотекстової бази даних «Наукова періодика України», реферативної бази даних «Україніка наукова», матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Редактор *Ірина Чубко*
Коректор *Людмила Сідько*
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 6.09.2017 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 16

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001 р.

03039, м. Київ, просп. Валерія Лобановського, 119, оф. 213

Тел.: (44) 221-13-82 www.4w.com.ua, e-mail: 4w@4w.com.ua