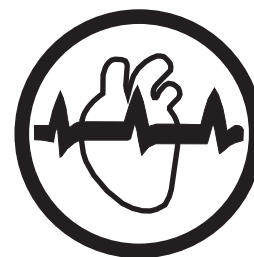


# УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

*Ukrainian Journal of Cardiology*



**1/2016**

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:** Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ)

**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), М. Т. Ватутін (Донецьк), 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 (Дніпропетровськ), 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. Яблчанський (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

*Проблемні статті / Problem articles*

- Транскатетерна імплантація протеза аортального клапана у хворих з високим хірургічним ризиком: світовий досвід та перспективи застосування в Україні  
**Є.Ю. Марушко, Н.М. Руденко, Г.Б. Маньковський, К.А. Ревенко, І.М. Ємець**
- 12** Transcatheter aortic valve implantation in patients of high surgical risk: world experience and perspective of usage in Ukraine  
**Y.Y. Marushko, N.M. Rudenko, G.B. Mankovskiy, K.A. Revenko, I.M. Yemets**

Процедура транскатетерної імплантації протеза аортального клапана (TAVI) становить альтернативу в лікуванні пацієнтів з високим операційним ризиком із вираженим симптоматичним аортальним стенозом. Незважаючи на відносно великий досвід та широке застосування TAVI в розвинених країнах, в Україні таке втручання проводять у поодиноких випадках, водночас потреба в його рутинному запровадженні, згідно з розрахованими статистичними даними, значна. Введення процедури TAVI до засобів надання медичної допомоги хворим з високим хірургічним ризиком із симптоматичним вираженим аортальним стенозом дозволить продовжити тривалість та поліпшити якість життя таких пацієнтів.

*Оригінальні дослідження / Original articles**Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease*

- Клінічні характеристики та якість життя пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, відібраних для реваскуляризаційних втручань  
**Н.Б. Іванюк, О.Й. Жарінов, К.О. Міхалев, О.А. Єпанчинцева, Б.М. Тодуров**
- 21** Clinical characteristics and quality of life of patients with ischemic cardiomyopathy selected for revascularization procedures  
**N.B. Ivaniuk, O.J. Zharinov, K.O. Mikhaliev, O.A. Epanchintseva, B.M. Todurov**

Мета – оцінити клінічні характеристики та якість життя (ЯЖ) пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю (СН) і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), підготовлених за умов реальної практики до здійснення реваскуляризації міокарда. У зрізовому одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при клініко-інструментальному обстеженні послідовно госпіталізованих 148 пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією (130 чоловіків і 18 жінок віком у середньому (62±9) років). Виконували комплекс обстежень, необхідних при відборі пацієнтів та підготовці до реваскуляризаційних втручань. Аналізували демографічні характеристики, чинники ризику, супутні хвороби, фонове лікування. Показники ЯЖ оцінювали за опитувальником SF-36 та порівнювали з такими в інших дослідженнях у пацієнтів із СН. Отримані дані свідчать про зниження ЯЖ за різними шкалами опитувальника SF-36 у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, підготовлених для реваскуляризаційних втручань. Погіршення ЯЖ загалом узгоджувалося з наявністю зниженої ФВЛШ та високою частотою виявлення супутніх хвороб. Потреба в корекції ЯЖ – один із основних аргументів на користь виконання реваскуляризації міокарда.

- Можливості диференційованого підходу до призначення кардіопротекторів у хворих з гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST з урахуванням амінокислотного спектра крові  
**О.Б. Яременко, Н.Х. Іорданова, П.Ф. Дудка, Т.М. Кучмеровська**
- 29** Possibility of differentiated approach to the usage of cardio protectors in patients with acute ST-elevation myocardial infarction taking into account the plasma amino acid spectrum  
**O.B. Yaremenko, N.Kh. Iordanova, P.F. Dudka, T.M. Kuchmerovska**

Мета – порівняти ефективність кверцетину та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, оцінити залежність розвитку позитивної відповіді на терапію від вихідного стану амінокислотного спектра плазми крові (АСП) у хворих з гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST. Обстежено 116 хворих, яких було рандомізовано в три групи: в I та II групах додатково призначали один із метаболічних кардіопротекторів – кверцетин або 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, у групі порівняння – тільки базисну терапію згідно із затвердженими стандартами. Головним критерієм відповіді на лікування вважали динаміку індексу регіональної скоротливості лівого шлуночка з 1-ї до 10-ї доби госпітального періоду. Встановлено, що ефективність метаболічних кардіопротекторів значною мірою залежить від АСП, насамперед вмісту та співвідношення амінокислот, залучених у процеси реалізації метаболічної дії препаратів. Позитивний ефект від призначення кверцетину асоціюється з меншим вихідним відношенням

фенілананін/тирозин у плазмі крові ( $\leq 2,1$ ). Призначення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату доцільне в пацієнтів з меншим вихідним відношенням гомоцистеїн/метіонін у плазмі крові ( $\leq 0,33$ ).

### Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою гіпертензією – вимога сучасності? **41** Is national registry of patients with pulmonary arterial hypertension currently required?

**I.O. Живило, Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко**

**I.O. Zhyvylo, G.D. Radchenko, Yu.M. Sirenko**

Мета – проаналізувати та висвітлити річні дані реєстру пацієнтів з різними формами легеневої гіпертензії (ЛГ). В одноцентровий реєстр за 14 міс (з травня 2014 р. до серпня 2015 р.) внесено дані 64 хворих: з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) – 22 (34,4 %) пацієнти, з ЛАГ, асоційованою із ПВС, – 23 (35,9 %), із хронічною посттромбоемболічною ЛГ – 12 (18,8 %), з ЛАГ, асоційованою із захворюваннями сполучної тканини, – 5 (7,8 %), з ЛАГ, асоційованою із портальною гіпертензією, – 2 (3,1 %). Більшість (70,3 %) пацієнтів мали вік менше 44 років. ЛГ переважно виявляли в жінок у співвідношенні 3 : 1 у всіх групах, крім пацієнтів з хронічною посттромбоемболічною ЛГ, в якій співвідношення становило 1 : 2. На момент звернення до центру стан більшості (59,38 %) хворих відповідав III функціональному класу (ФК) за класифікацією ВООЗ, при цьому II ФК був у 17 (26,56 %) пацієнтів, а IV ФК – у 9 (14,06 %). Систолічний тиск у легеневій артерії, визначений при катетеризації правих відділів серця, становив у середньому (90,80 $\pm$ 4,05) мм рт. ст. В Україні хворі на ЛГ потребують більш ранньої постановки діагнозу та адекватного призначення специфічної терапії, зокрема комбінованої, для підвищення тривалості та якості життя, зниження частоти випадків госпіталізації та смерті цієї категорії пацієнтів.

Аналіз поширеності синдрому обструктивного апное сну у хворих із резистентною артеріальною гіпертензією **47** Analysis of the occurrence of the obstructive sleep apnea syndrome in patients with resistant arterial hypertension

**Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко**

**N.A. Krushynska, Yu.M. Sirenko**

Мета – проаналізувати поширеність синдрому обструктивного апное сну (СОАС) і стан пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з резистентною артеріальною гіпертензією (АГ). У дослідження залучено 149 осіб (112 (75,2 %) чоловіків та 37 (24,8 %) жінок) віком у середньому (53,12 $\pm$ 2,43) року з рівнем артеріального тиску (АТ) у середньому (150,17 $\pm$ 5,77)/(94,43 $\pm$ 3,60) мм рт. ст. У 90 пацієнтів діагностовано резистентну АГ; у 59 хворих, які приймали 1–3 препарати, АГ була визнана як медикаментозно контрольована. СОАС діагностували у разі значення індексу апное та гіпноное  $\geq 5$  подій за 1 год, АГ визначали як резистентну при АТ  $\geq 140$  та/або 90 мм рт. ст. при прийомі трьох антигіпертензивних препаратів в оптимальних дозах, один з яких діуретик. У хворих із резистентною АГ виявлено на 22,8 % достовірно більшу поширеність СОАС порівняно з хворими з медикаментозно контрольованою АГ із переважанням СОАС середнього та тяжкого ступенів (відповідно 24,4 та 37,8 %). Хворі з резистентною АГ мають на 20,3 мм рт. ст. вищий центральний аортальний тиск ( $P < 0,0001$ ), на 13,9 % вищий індекс маси міокарда лівого шлуночка ( $P < 0,05$ ), на 1,95 м/с вищу швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу та на 1,08 м/с вищу швидкість поширення пульсової хвилі артеріями м'язового типу порівняно з хворими з контрольованою АГ, що свідчить про підвищення жорсткості артерій.

### Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Функція міокарда і якість життя в пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь **56** Myocardial function and quality of life in patients with new-onset atrial fibrillation

**О.С. Сичов, А.О. Бородай**

**O.S. Sychov, A.O. Borodai**

Мета – оцінити основні клінічні характеристики, структурно-функціональні показники міокарда та якість життя у хворих з уперше виявленою фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного походження. У зрізовому проспективному дослідженні взяли участь 322 послідовно госпіталізовані пацієнти з ФП неклапанного походження. Перший епізод аритмії реєстрували у 104 (32,3 %) хворих. Пацієнтам виконано клініко-інструментальне дослідження, трансторакальну та черезстравохідну ехокардіографію. Для оцінки тривоги й депресії використовували шкалу HADS, для оцінки якості життя – HeartQoL. Також у хворих проводили опитування стосовно прихильності до терапії. Результати дослідження порівнювали в групах пацієнтів з уперше виявленою і повторною ФП. У хворих з уперше виявленою ФП виражені ознаки тромбоемболії, систолічну дисфункцію ЛШ реєстрували з тією ж частотою, що і в пацієнтів з повторним епізодом ФП. Найбільш виражені зміни як фізичного, так і емоційного компонентів якості життя спостерігали саме у хворих з повторним епізодом аритмії, а частота виявлення значущої тривоги і депресії достовірно не відрізнялася між групами.

Изменения параметров электрокардиостимуляции у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами с разной длительностью комплекса QRS при наблюдении в течение 6 месяцев

**И.В. Шанина, Д.Е. Волков, Н.И. Яблuchанский**

Цель – оценить изменения параметров электрокардиостимуляции при разной продолжительности комплекса QRS в течение 6 месяцев наблюдения у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС). Обследованы 66 пациентов (26 женщин и 40 мужчин) в возрасте (69±7) лет с ЭКС, имплантированными по поводу атриовентрикулярной блокады 2-й и 3-й степени. Пациентов разделили на три группы в зависимости от продолжительности комплекса QRS: 1-я – с нормальной продолжительностью (до 120 мс), 2-я – с удлинённой продолжительностью (120–149 мс) и 3-я – с существенно удлинённой (150 мс и более). Базовая частота, порог стимуляции желудочков, атриовентрикулярная задержка, процент желудочковой стимуляции за 6 месяцев наблюдения не изменялись ни в одной из групп пациентов. Импеданс желудочкового электрода уменьшался, причем скорость его уменьшения с увеличением продолжительности комплекса QRS возрастала. Более высокий в начале электрокардиостимуляции процент времени фибрилляции предсердий у пациентов с продолжительностью комплекса QRS 150 мс и более со временем снижался, не достигая, однако, значений у больных с меньшей продолжительностью комплекса QRS, у которых они оставались практически на одном уровне весь период наблюдения.

**63** Changes of permanent pacing parameters in patients with implanted pacemakers depending on QRS complex duration at six months follow-up

**I.V. Shanina, D.E. Volkov, N.I. Yabluchansky**

### Серцево-судинна візуалізація / Cardiovascular visualization

Використання мультidetекторної комп'ютерної томографії для оцінки атеросклеротичного ураження вінцевих артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутніми захворюваннями

**С.В. Федьків, В.С. Танасічук**

Мета – вивчити можливості мультidetекторної комп'ютерної томографії (МДКТ) для оцінки атеросклеротичного ураження вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із супутніми цукровим діабетом (ЦД) та хронічною хворобою нирок (ХХН). Представлено результати МДКТ-дослідження, проведеного у 86 пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та стабільною стенокардією. Серед них 36 осіб мали супутні захворювання: 15 – ЦД 2-го типу, 21 – ХХН. Встановлена висока діагностична ефективність МДКТ для діагностики кальцинозу вінцевих артерій та виявлення гемодинамічно значущих стенозів вінцевих артерій, порівнянн з такою селективною коронарорентрографією (чутливість – 87,5 %, специфічність – 95,4 %, точність – 93,7 %). Виявлено значніші атеросклеротичні зміни вінцевих артерій у хворих на ІХС із супутніми ЦД 2-го типу та ХХН.

**67** Multidetector computed tomography in assessment of the coronary atherosclerotic lesions in patients with ischemic heart disease and other comorbidities

**S.V. Fedkiv, V.S. Tanasichuk**

### Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Поражение сердца при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

**О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева, Л.В. Седая, Т.Б. Бевзенко, Ж.В. Малахова**

Цель – оценить клиническое течение поражений сердца при системном васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), связей признаков патологии сердца с изменениями крупных сосудов и с экстракардиальными проявлениями заболеваний, с уровнями в крови антител к миелопероксидазе и протеиназе-3. Под наблюдением находились 129 больных (47 % мужчин и 53 % женщин) с СВ, ассоциированным с ANCA: 59 % – с микроскопическим полиангиитом (МПА), 20 % – с гранулематозным полиангиитом Вегенера (ГПА) и 21 % – с эозинофильным полиангиитом Черджа – Стросс (ЭПА). Изменения в сердце установлены у 62 % пациентов с МПА, у 50 % – с ГПА, у 52 % – с ЭПА. У 83 % больных МПА диагностировано поражение миокарда, у 64 % – эндокарда и клапанного аппарата, при ГПА – соответственно у 92 и 62 %, при ЭПА – в 86 и 64 %. Развитие патологии сердца тесно взаимосвязано с патологией суставов, легких, почек, печени и нервной системы, определяется тяжестью поражения крупных сосудов и их способностью к вазодилатации, зависит от возраста пациентов, функции почек, уровня давления в легочной артерии. Патология сердца при СВ, ассоциированном с ANCA, – одно из наиболее частых проявлений заболеваний, связана с экстракардиальными признаками МПА, ГПА и ЭПА.

**75** Heart involvement in systemic vasculitis associated with antineutrophil antibodies

**O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaieva, L.V. Seda, T.B. Bevzenko, Z.V. Malakhova**

**Огляди / Reviews**

Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии

**С. Сагаловски, Т. Рихтер**

**81** Vascular calcification and osteoporosis: from understanding common cellular and molecular mechanisms to search molecules as potential therapeutic targets

**S. Sagalovsky, T. Richter**

Представлены современные данные литературы об общности клеточно-молекулярных механизмов развития патогенеза кальцификации сосудов (атеросклероза) и остеопороза. Ключевая роль некоторых молекул клеточной сигнальной системы и их антагонистов в развитии общих механизмов кальцификации сосудов (атеросклероза) и остеопороза предопределила поиск молекул-мишеней для создания новых средств терапии. Открытие цитокиновой RANKL-RANK-OPG системы и значимой роли катепсина К в развитии процессов ремоделирования кости и кальцификации сосудов позволило разработать новые препараты – деносумаб, полностью человеческое моноклональное антитело к RANKL, и ингибитор катепсина К – оданакатиб.

**Практичні рекомендації / Practical guidelines**

Оновлені практичні настанови Європейської асоціації серцевого ритму щодо застосування вітамін К-незалежних антикоагулянтів у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. Частина 1

**H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings, M. Antz, H.-C. Diener, W. Hacke, J. Oldgren, P. Sinnaeve, A.J. Camm, P. Kirchhof**

**93** Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anti-coagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Part 1

**H. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings, M. Antz, H.-C. Diener, W. Hacke, J. Oldgren, P. Sinnaeve, A.J. Camm, P. Kirchhof**

Настанови є оновленням оригінальних практичних рекомендацій, опублікованих у червні 2013 р. Вітамін К-незалежні (нові) пероральні антикоагулянти (НОАК) – це альтернатива антагоністам вітаміну К (АВК) щодо профілактики інсульту в пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного генезу. У настановах висвітлені практичні аспекти застосування НОАК: 1) ініціювання терапії НОАК і принципи динамічного спостереження за пацієнтами; 2) визначення антикоагулянтного ефекту НОАК; 3) фармакокінетика і лікарські взаємодії НОАК; 4) перехід між різними режимами антикоагулянтної терапії; 5) дії при порушеннях режиму прийому препаратів; 6) застосування НОАК у пацієнтів з хронічною хворобою нирок; 7) дії при передозуванні препаратів; 8) ведення пацієнтів з кровотечами як ускладненням антикоагулянтної терапії; 9) принципи застосування НОАК у пацієнтів, які готуються до планових хірургічних втручань або абляції; 10) принципи застосування НОАК у пацієнтів, яким буде здійснюватися екстрене хірургічне втручання; 11) кардіоверсія в пацієнтів, які приймають НОАК; 12) вибір між НОАК та АВК у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями.

**Інформація / Information**

Перелік статей, опублікованих в «Українському кардіологічному журналі» у 2015 р.

**112** List of articles published in Ukrainian Journal of Cardiology in 2015

До відома авторів

**116** Information for authors

УДК 616.126.52-007-089(477:100)

# Транскатетерна імплантація протеза аортального клапана у хворих з високим хірургічним ризиком: світовий досвід та перспективи застосування в Україні

Є.Ю. Марушко, Н.М. Руденко, Г.Б. Маньковський, К.А. Ревенко, І.М. Ємець

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *транскатетерна імплантація протеза аортального клапана, аортальний стеноз*

Серцево-судинні хвороби упродовж багатьох десятиліть посідають провідне місце в структурі захворюваності та смертності дорослого населення всього світу. Поміж них на позиції лідера традиційно стоїть коронарогенна патологія, проте набуті клапанні вади серця беруть не меншу участь в інвалідизації та скороченні тривалості життя людей, особливо похилого віку. Із кардинальним зменшенням частоти виникнення гострої ревматичної лихоманки та збільшенням тривалості життя населення в країнах Західної Європи та Північної Америки на перше місце в структурі клапанної патології в дорослих вийшли набуті вади внаслідок дегенеративних змін клапанів. Аортальний стеноз – найбільш поширена набута клапанна вада серця в людей віком понад 75 років: поширеність у цій віковій групі вираженого стенозу аортального клапана (АК) становить 3,4 % [6]. Актуальність проблеми зумовлена несприятливим прогнозом при появі симптомів, пов'язаних із аортальним стенозом (рис. 1). Так, середня тривалість життя після появи ангінозних нападів, синкопе або серцевої слабкості в таких хворих становить лише 5, 3 та 2 роки відповідно [17].

Традиційний метод лікування симптоматичного стенозу АК – хірургічне протезування. Проте частина кандидатів для проведення цієї операції через свій вік та супутні захворювання мають високий хірургічний ризик, що робить

співвідношення користь/ризик від хірургічної заміни АК сумнівним. Більш ніж декаду тому запропоновано альтернативу для цієї категорії хворих – транскатетерну імплантацію протеза АК (transcatheter aortic valve implantation – TAVI). Це ендоваскулярне втручання, яке дозволяє уникнути використання штучного кровообігу та операції на зупиненому серці, а отже – знизити перипроцедурний ризик летальності, кровотеч та інших ускладнень. Хоча на сучасному етапі TAVI широко застосовують для лікування симптоматичного вираженого аортального стенозу в пацієнтів з високим хірургічним ризиком у країнах Європи та Північної Америки, в Україні, на жаль, таке втручання проводять лише в поодиноких випадках [1].

Слід наголосити, що актуальною проблемою на шляху впровадження TAVI є питання фінансування процедури. З огляду на те, що вартість пристрою для імплантації біопротеза, наприклад у Німеччині, становить близько 15–20 тисяч євро, а повна собівартість проведення TAVI від моменту госпіталізації до виписування – понад 38 тисяч євро, в країнах Європи та Північної Америки цю процедуру виконують за рахунок обов'язкового медичного страхування. В Україні широке впровадження TAVI потребує реформування чинної системи охорони здоров'я, можливо із впровадженням стра-

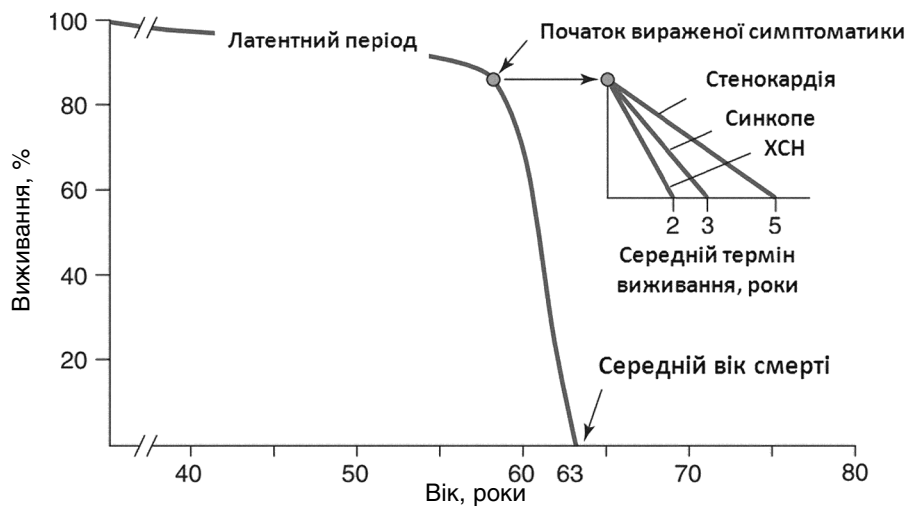


Рис. 1. Прогноз хворих із аортальним стенозом (Townsend C.M. Jr., Beauchamp R.D., Evers B.M., Mattox K.L. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. – Philadelphia: Saunders, 2008).

хової медицини або пошуком альтернативних джерел фінансування.

**Потреба в процедурі TAVI в країнах Західної Європи, Північної Америки та теоретична потреба для України.** R. Osnabrugge та співавтори [16] провели моделювання потреби в проведенні процедури TAVI у країнах Західної Європи та Північної Америки. Аналіз популяційних досліджень показав, що поширеність аортального стенозу в осіб віком понад 75 років становила 12,4 %, тоді як тяжкого стенозу АК – 3,4 %. Серед останніх у 75,6 % пацієнтів були симптоми, а отже, вони мали показання до втручання. З них 40,5 % хворих відмовлено в оперативному протезуванні клапана, а отже, вони ставали потенційними кандидатами для проведення процедури TAVI. У реальній клінічній практиці тільки 40,3 % хворих, яких скеровують на TAVI у країнах Європи, та 24,4 % – у США отримують ендovasкулярне протезування АК. Крім того, серед пацієнтів похилого віку із симптоматичним тяжким аортальним стенозом, яким проводилася хірургічна заміна АК, приблизно 5,2 % мають високий операційний ризик, які в 80 % випадків відповідають критеріям відбору пацієнтів для виконання TAVI. Поширення наведених показників на загальну популяцію в Західноєвропейських та Північноамериканських країнах показує, що приблизно 290 тисяч дорослих у наведених регіонах є потенційними кандидатами для проведення TAVI.

Якщо екстраполювати дані дослідження R. Osnabrugge та співавторів [16] на українську

популяцію людей віком понад 75 років (яких на 2013 р. було близько 3 млн), то кількість пацієнтів із симптоматичним тяжким аортальним стенозом, яких потенційно можуть розглядати як кандидатів для проведення TAVI, теоретично становить близько 14 тисяч. Наведені розрахунки підтверджують актуальність запровадження цієї методики в Україні.

**Історія процедури TAVI та сучасні аспекти її впровадження.** Історія ендovasкулярних клапанних втручань бере початок з 1985 р., коли вперше застосували балонну вальвулопластику АК. Проте невдовзі виявили високу частоту виникнення рестенозів та ятрогенної аортальної недостатності при цій процедурі, що обмежило її використання. У 1992 р. в експерименті на тваринах уперше ендovasкулярно імплантовано в аортальну позицію штучний клапан, закріплений у стенті. У 2002 р. A. Cribier та співавтори вперше провели процедуру TAVI у людини. З того часу почалися розвиток та вдосконалення різних протезів клапанів та систем їх доставки.

На сьогодні у світі найбільш широко використовуються та мають доказову базу два пристрої: Edwards Sapien (ES) та Medtronic CoreValve (MCV) (рис. 2). Edwards Sapien THV – це тристулковий клапанний біопротез із бичачого перикарда, що розташовується на циліндричному стенті та розкривається при роздуванні балоном. Доступні діаметри протеза – 23 та 26 мм із системою доставки 22 та 24 French. Протез другого покоління, Edwards Sapien XT, має доступні діаметри 20, 23, 26 та 29 мм із системами доставки

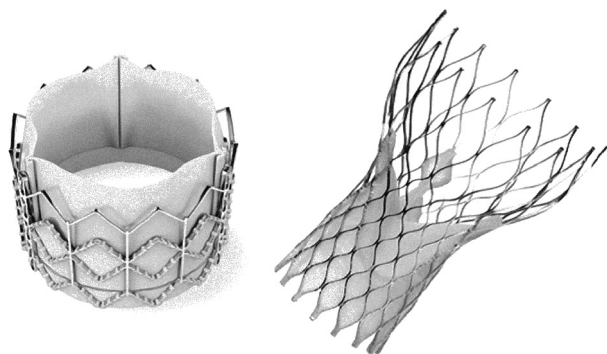


Рис. 2. Пристрої ES (зліва) та MCV (справа) [6].

16, 16, 18 та 20 French відповідно. Третє покоління пристроїв цього виробника, Edwards Sapien 3, має доступні діаметри 23, 26 та 29 мм із системами доставки 16, 16 та 18 French відповідно [6].

Пристрій MCV – це тристулковий біопротез зі свинячого перикарда, прикріплений на стенті, що розкривається самостійно. Доступні діаметри штучного клапана – 26, 29 та 31 мм із системою доставки 18 French. Модифікований Medtronic Evolute доступний у діаметрі 23 мм, сконструйований на 10 мм коротшим та за формою більш конгруентний до висхідної аорти порівняно з класичним MCV [6].

Власне процедуру проводять ендоваскулярним заведенням згорнутого стента за допомогою системи доставки через аорту (трансартеріальний доступ) або за допомогою пункції лівого шлуночка (ЛШ) у ділянці верхівки (трансапікальний доступ) поміж стулок АК. Надалі стент розкривається, відтісняючи стулки АК до стінок аорти, та встановлюється рівнем прикріпленого біопротеза приблизно в площині аортального кільця. Оскільки каркас стента може недостатньо щільно прилягати до стінки вихідного тракту ЛШ та висхідної аорти, особливо при значному кальцинозі стулок власного клапана, може спостерігатися регургітація між зовнішньою поверхнею стента над внутрішньою поверхнею кільця АК (параклапанна регургітація), в поодиноких випадках навіть дислокація та емболізація низхідної аорти протезом.

**Різні види доступів під час проведення процедури TAVI.** При проведенні процедури TAVI використовують такі доступи: черезшкірні (трансфеморальний, через підключичну або клубову артерію) та хірургічні (трансапікальний із пункцією верхівки серця через бокову міні-торакотомію та трансаортальний із пункцією висхід-

ної аорти після міні-стернотомії). В останніх двох випадках процедура називається гібридною.

Серед перелічених доступів при TAVI трансфеморальний вважають найбільш прийнятним. С. Voulet і співавтори [4] у своєму дослідженні показали, що інші доступи, крім трансфеморального, асоціювалися із підвищеною ранньою летальністю (протягом перших 30 днів після процедури). Проте на можливість застосування трансфеморального доступу значно впливає стан периферичних судин (*a. femoralis* та *a. iliaca*). Виражений атеросклероз та атерокальциноз призводять до зменшення внутрішнього діаметра судини та до неможливості використати систему доставки разом зі складеним клапанним протезом. Одним із заходів у такій ситуації є вибір іншого доступу або балонна ангіопластика уражених артерій на шляху доставки пристрою. Щодо останнього варіанта, то N. Ruparel і співавтори [18] опублікували результати балонної ангіопластики для збільшення діаметра артерії стегна у 23 кандидатів для проведення TAVI із її вихідним внутрішнім діаметром менше 5,5 мм. У 26,1 % випадків відзначено емболізацію дистальних відділів артерії, з яких лише в одному випадку було необхідно проводити хірургічну емболектомію, тоді як у інших пацієнтів екстракцію тромбу проведено ендоваскулярно. Не виявлено випадків перфорації артерії або необхідності в її стентуванні. За висновком авторів, при захворюванні периферичних судин, яке призводить до зменшення внутрішнього діаметра стегнової або клубової артерії в пацієнтів, які є кандидатами для проведення TAVI, у разі неможливості проведення процедури крізь інші доступи, балонна ангіопластика є відносно безпечною альтернативою.

Для порівняння трансапікального та транс-аортального доступів при TAVI В. Dunne та співавтори [7] провели систематичний огляд літературних джерел та метааналіз їхніх даних щодо частоти виникнення ускладнень при виборі того чи іншого варіанта. Летальність, необхідність у хірургічному протезуванні АК, частота параклапанних регургітацій та необхідність імплантації штучного водія ритму (ШВР) були однаковими для обох доступів. Однак відзначено тенденцію до нижчої частоти виникнення ішемічних інсультів при TAVI із трансаортальним доступом порівняно з трансапікальним (0,9 проти 2,1 %), проте різниця не мала статистичної достовірності. Таким чином, на сучасному етапі немає даних



доказової медицини, які б дозволили віддати перевагу конкретному доступу при гібридних операціях з протезування АК.

**Короткострокові результати проведення процедури TAVI.** Н. Eltchaninoff та співавтори [9] одними з перших опублікували результати короткострокового спостереження за хворими після TAVI. Автори використали дані французького реєстру FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards), який охопив 244 пацієнтів з вираженим аортальним стенозом, які мали високий хірургічний ризик (EuroSCORE  $\geq 20$  %, STS  $\geq 10$  % або наявність протипоказань до хірургічного протезування АК). Середній вік хворих становив (82,3 $\pm$ 7,2) року. Система вибору була ES в 68 %, MCV – в 32 % випадків. Трансартеріальний доступ використано в 71 % (65 % – трансфеморальний, 6 % – через підключичну артерію), тоді як трансапікальний – у 29 %.

За даними реєстру, успішну імплантацію протеза відзначено в 98,3 % випадків. Тридцятиденна летальність становила 12,7 %, у той час як у структурі ускладнень за частотою переважали інсульти (3,6 %), тампонада серця (2 %), гостра оклюзія вінцевих артерій (1,2 %) та ускладнення з боку периферичних судин (тромбоз, дисекція – 7,9 %). Встановлення постійного ШВР внаслідок повної атріовентрикулярної блокади потребували 11,8 % хворих. Таким чином, за даними реєстру FRANCE, ризик 30-денної летальності завдяки використанню TAVI був знижений майже вдвічі від прогнозованого на EuroScore (12,7 проти  $> 20$  %) при невисокій частоті виникнення ускладнень.

R. Zahn та співавтори [21] також представили короткострокові результати проведення процедури TAVI згідно з даними Німецького реєстру втручань з транскатетерної імплантації протеза АК (German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry). У дослідження залучено 697 пацієнтів віком (81,4 $\pm$ 6,3) року (44,2 % – чоловіки), яким проведено зазначене втручання протягом 2009 р. у різних центрах Німеччини. Критеріями відбору хворих були виражений симптоматичний аортальний стеноз із площею відкриття клапана  $\leq 1$  см<sup>2</sup> незалежно від наявності аортальної регургітації, вік від 80 років, значення EuroScore  $\geq 20$  % або  $< 20$  % за наявності цирозу печінки, дихальної недостатності (FEV<sub>1</sub>  $< 1$  л) або «порцелянової» аорти.

У 84,4 % випадках для проведення процедури TAVI використовували систему MCV, а для

інших 15,6 % процедур – ES (Edwards Lifesciences LLC або Sapien XT). Черезшкірний доступ був методом вибору в 95,6 % пацієнтів, трансапікальний – у 3,7 %, а трансаортальний – у 0,7 % хворих. Слід зазначити, що наведена різниця щодо частоти використання доступів між цим реєстром та реєстром FRANCE, коли в останньому майже у 1/3 випадків застосовували трансапікальний доступ, зумовлена різницею у виборі виду протеза та системи його доставки, оскільки у французькому дослідженні для 2/3 процедур системою вибору була ES, яка, на відміну від MCV, дозволяє провести складений стент із біопротезом через місце апікальної пункції ЛШ.

Результати статистичного аналізу даних німецького реєстру TAVI показали, що успішне проведення процедури (її закінчення та зменшення трансаортального градієнта порівняно з вихідним значенням) досягнуто у 98,4 % випадках. Згідно з даними трансезофагеальної ехокардіографії (ТЕЕ), після процедури значно знижувався середній трансклапанний градієнт з (48,7 $\pm$ 17,2) до (5,4 $\pm$ 6,2) мм рт. ст.

Госпітальна летальність у середньому становила 8,2 % (7,5 % у разі перкутанного доступу та 22,6 % – у разі гібридної процедури), найбільш частими перипроцедурними ускладненнями були тампонада серця (1,8 %) та ішемічний інсульт (2,8 %). Аналіз функції протеза безпосередньо після процедури виявив залишкову регургітацію у 72,4 % пацієнтів, проте вона була вираженою лише в 2,3 % випадків. Імплантації постійного штучного водія ритму внаслідок повної атріовентрикулярної блокади вимагали 39,3 % хворих (42,5 % при використанні MCV та 22 % при використанні ES).

У дослідженні ADVANCE [14] проаналізовано ранні результати проведення процедури TAVI із використанням самих лише систем MCV у 1015 пацієнтів із вираженим аортальним стенозом з високим прогнозованим хірургічним ризиком. Середній вік хворих становив (81,0 $\pm$ 6,0) року. Трансфеморальний доступ застосовували у 87,8 % пацієнтів, доступ через підключичну артерію – у 9,5 %, трансаортальний доступ – у 2,1 %, через *a. iliaca* – у 0,6 %.

Протягом 30 діб після процедури значущі кардіальні або цереброваскулярні події (летальність, гострий інфаркт міокарда, інсульт, повторне втручання на серці) відзначено у 8,0 % пацієнтів, загальна летальність становила 4,5 %,

летальність через серцево-судинні причини – 3,4 %, а частота виникнення інсульту – 3,0 %. Частота розвитку значущих кровотеч становила 4,0 %. При подальшому спостереженні протягом 12 міс частота виникнення значущих кардіальних та цереброваскулярних подій, загальна та кардіальна летальність, частота виникнення інсульту становили 21,2; 17,9; 11,7 та 4,5 % відповідно. Цікавим є додаткове дослідження, в якому автори вивчали загальну летальність протягом 12 міс залежно від вихідного рівня EuroScore перед проведенням процедури. Наведений показник становив 11,1; 16,5 та 23,6 % у пацієнтів з вихідним значенням EuroScore  $\leq 10$  %, EuroScore 10–20 % та EuroScore  $\geq 20$  % відповідно.

Таким чином, аналіз короткострокових результатів проведення TAVI хворим з високим операційним ризиком свідчить про високу частоту випадків успішності цієї процедури на тлі низького ризику загрозливих для життя ускладнень. Проте важливо пам'ятати, що успіх процедури прямо залежить від досвідченості інтервенційної команди. Це підтверджується дослідженням E. Grube та співавторів [12], які вивчали зміну частоти успішного виконання процедури TAVI в окремих європейських центрах із плином часу. За даними авторів, цей показник з моменту початку виконання втручання зріс від 79 до 97 % паралельно із накопиченням досвіду в інтервенціоністів та вдосконаленням клапанних протезів та систем їх доставки. Наведені дані вказують на нераціональність широкого впровадження процедури TAVI, яке призведе до розсіювання пацієнтів, тоді як централізоване скерування потоку хворих до окремих кардіохірургічних центрів дозволить перетворити її на рутинну процедуру в руках досвідчених спеціалістів.

**Віддалені результати процедури TAVI.** Як для оцінки підходів щодо відбору пацієнтів для TAVI, так і в контексті можливого розгляду розширення вікових меж кандидатів для проведення такого втручання вкрай важливий аналіз тривалих результатів процедури. На жаль, на сучасному етапі доступні дослідження з аналізом постпроцедурного спостереження тривалістю лише 5–6 років.

У 2013 р. дослідники з Канади S. Toggweiler та співавтори [20] опублікували результати 5-річного катамнезу 88 хворих, які перенесли процедуру TAVI. Протез Cribier-Edwards використано у 56 %, Sapien (Edwards Lifesciences) – у 44 % пацієнтів. Виживання серед пацієнтів упро-

довж 1, 2, 3, 4 та 5 років становило 83; 74; 53; 42 та 35 % відповідно. Наявність хронічного обструктивного захворювання легень та резидуальна параклапанна регургітація після втручання зі ступенем, більшим за невеликий, були чинниками, що негативно впливали на виживання хворих. Оцінюючи функцію штучного клапана, відзначали, що середній градієнт на протезі та площа його відкриття після процедури становили  $(10,0 \pm 4,5)$  мм рт. ст. та  $(1,67 \pm 0,41)$  см<sup>2</sup>, а через 5 років –  $(11,6 \pm 5,7)$  мм рт. ст. ( $P=0,06$ ) та  $(1,40 \pm 0,25)$  см<sup>2</sup> ( $P<0,01$ ) відповідно. Таким чином, відзначено достовірне зменшення середніх показників площі відкриття клапанного протеза протягом 5 років після TAVI. Проте розвиток значущої дисфункції протеза АК (помірна-виражена регургітація та/або помірний-виражений стеноз) спостерігали лише в 3,4 % випадків протягом 4 років катамнезу. Це вказує на відносно добре збереження функції протеза впродовж 5 років спостереження.

C. Bouletі та співавтори [4] проаналізували дані 6-річного спостереження за 123 пацієнтами, яким було проведено процедуру TAVI. Протезом вибору в 90,3 % випадків був ES, тоді як MCV – у 9,7 % процедур. Трансфеморальний доступ використовували у 68,3 % пацієнтів, транспікальний – у 30,1 %, підключичний або ретроперитонеальний – у 1,6 %. Виживання хворих протягом 6 років становило 31 %. Серед померлих летальність від серцевих причин відзначено в 33 % випадків, решта пацієнтів померли внаслідок супутньої екстракардіальної патології. Предикторами смерті протягом 6 років була наявність у пацієнтів ураження артерій нижніх кінцівок, високе значення показника Charlson comorbidity index та наявність на протезі параклапанної регургітації ступеня 2/4 і більше. Отже, зазначені дані підтверджують та доповнюють результати попереднього дослідження.

В обох наведених вище публікаціях переважав вибір систем ES, тоді як M. Barbanti та співавтори [3] дослідили 5-річний катамнез пацієнтів після процедури TAVI із використанням саме MCV. Дослідження було проспективним обсерваційним та охоплювало 353 пацієнтів віком на момент проведення процедури у середньому  $(81,5 \pm 6,3)$  року. Загальна летальність протягом 1, 2, 3, 4 та 5 років становила 21; 29; 38; 48 та 55 %, а летальність від серцево-судинних причин – 10; 14; 19; 23 та 28 % відповідно. Загальна частота виникнення неврологічних

подій (серед яких найбільш поширеним був ішемічний інсульт) протягом 5 років досягла 7,5 %, з них близько 2/3 відбулися в ранній постпроцедурний період.

Протягом 5 років зареєстровано 241 повторну госпіталізацію, з них внаслідок серцевих причин – 46 %. Серед усіх регоспіталізацій причиною були гостра серцева недостатність у 42,7 % випадків, необхідність встановлення постійного ШВР – у 17,4 % звернень.

Аналізуючи функцію протеза АК через 5 років, дослідники визначили, що середній трансклапаний градієнт становив (12,8±10,9) мм рт. ст., а дисфункцію протеза протягом зазначеного терміну спостереження реєстрували лише в 1,4 % пацієнтів. При цьому повторна TAVI valve-in-valve була необхідна в 0,6 % хворих унаслідок симптоматичного стенозу протезованого клапана. Протягом 5 років не виявлено випадків клапанного тромбозу.

Таким чином, за результатами аналізу тривалого катамнезу пацієнтів після виконання TAVI, 5-річне виживання в дослідженні, яке переважно передбачало застосування систем ES, становило близько 1/3, тоді як при використанні MCV – майже 1/2. Слід зазначити, що відносно високі наведені показники летальності хворих пов'язані, перш за все, з їх віком та значними поєднаними захворюваннями, що підтверджується меншою часткою серцево-судинної патології в структурі причин смерті пацієнтів після втручання. Оцінюючи роботу протезів клапана, автори відзначили, що MCV і ES добре зберігають функцію протягом 5–6 років із низькою частотою випадків розвитку дисфункції, повторні ендоваскулярні втручання проводили менш ніж у 1/2 хворих.

Ряд доступних літературних джерел присвячено аналізу впливу окремих прогностичних чинників на показники виживання пацієнтів після TAVI. Так, Т. Chakravarty та співавтори [5] опублікували результати метааналізу досліджень впливу наявності та ступеня мітральної регургітації перед втручанням на показники виживання хворих протягом 30 днів та 12 міс після TAVI. Отримані результати свідчать про те, що наявність помірної або вираженої вихідної мітральної недостатності та резидуальної постпроцедурної мітральної регургітації, незалежно від їх причин, асоційовані з підвищеною летальністю протягом обох термінів спостереження. Наведені дані підтверджуються результатами метааналізу

L. Nombela-Franco та співавторів [15], які також вказують на підвищення показників ранньої та пізньої летальності за наявності вихідної помірної/вираженої мітральної недостатності, а поліпшення функції мітрального клапана спостерігається лише в 1/2 випадків.

Отже, вихідна та резидуальна мітральна регургітація більшого ніж «невеликий» ступеня – це додатковий чинник несприятливого прогнозу виживання пацієнтів після TAVI. В такому випадку додаткове ендоваскулярне втручання, наприклад MitraClip або MitraLign, може в майбутньому розглядатися як захід для зменшення ступеня резидуальної мітральної недостатності, спрямований на подовження тривалості життя пацієнта після втручання.

Крім того, Y. Elhmidi та співавтори [8] провели аналіз впливу вираженої дисфункції ЛШ на виживання пацієнтів із вираженим аортальним стенозом, яким проводили втручання TAVI. Фракція викиду ЛШ < 35 % асоціювалася із удвічі вищим ризиком летальності протягом 30 днів та 6 міс після процедури. При цьому ймовірність нормалізації скоротливості серця прямо залежала від вихідних значень фракції викиду та становила лише 15 % при вираженій вихідній систолічній дисфункції ЛШ. Таким чином, систолічна функція ЛШ є незалежним предиктором прогнозу після TAVI та може бути таргетним показником для корекції з метою збільшення тривалості життя хворих після втручання.

**Тривалість перебування в стаціонарі після процедури TAVI.** Очевидно, що кількість ліжко-днів, проведених хворим у стаціонарі після втручання, залежить від кількох чинників, зокрема, наявності перипроцедурних ускладнень та виду доступу, який використовується. Крім того, не потребує роз'яснення той факт, що за інших рівних умов після гібридної процедури хворий потребує тривалішої реабілітації, ніж після використання перкутанного доступу.

Згідно з даними Німецького реєстру втручань із транскатетерної імплантації протеза АК (в якому в 95,6 % пацієнтів доступом вибору був перкутанний), середня кількість ліжко-днів, проведених пацієнтами в стаціонарі після процедури TAVI, дорівнювала (17,2±9,2) дня [21]. Проте інтерес становить сучасне дослідження M. Varganti та співавторів [2], в якому дослідники порівняли безпечність ранньої (через 72 год) виписки пацієнтів після TAVI, виконаної трансфеморальним доступом, порівняно з тактикою

більш тривалого перебування в стаціонарі. Результати роботи вказують на відсутність різниці щодо летальності, частоти виникнення кровотеч, необхідності імплантації постійного ШВР та повторної госпіталізації впродовж 30-денного терміну після виписки між пацієнтами двох груп. Проте автори акцентують увагу на тому, що у хворих з нестабільною гемодинамікою під час процедури TAVI з кровотечею в постпроцедурний період не повинно розглядатися питання раннього виписування. Цікаво, що втручання в сучасний період асоціювалися з меншою тривалістю перебування в стаціонарі порівняно з процедурами в минулому, що безперечно вказує на обернено пропорційний зв'язок між тривалістю перебування хворого в лікарні та досвідом медичного закладу в проведенні TAVI й післяопераційному веденні таких пацієнтів.

**Анестезіологічне забезпечення процедури TAVI.** Традиційно при TAVI використовують загальну анестезію, проте на сучасному етапі все більшої популярності набирає медикаментозна седація пацієнтів. Цікаві результати надало новітнє дослідження O. Gonen та співавторів [11], в якому відзначено однакові перипроцедурну летальність та тривалість перебування хворих у стаціонарі при використанні загальної анестезії та медикаментозної седації, на тлі підвищеного ризику легеневих ускладнень, пов'язаних із штучною вентиляцією легень та тривалішим терміном проведення процедури при загальній анестезії. Висновком авторів була рекомендація розглядати седацію як анестезіологічний підхід вибору при TAVI, залишаючи загальну анестезію для застосування в пацієнтів з нестабільною гемодинамікою. Проте існує кілька обмежень для такої тактики: наведений підхід автори пропонують тільки для досвідчених інтервенційних команд; медикаментозну седацію використовують тільки при перкутанному доступі під час TAVI; нарешті, враховуючи зростання популярності 3D-TEE для контролю проведення процедури, загальна анестезія може бути більш прийнятним анестезіологічним забезпеченням цього втручання. Таким чином, підхід до вибору методів анестезії повинен бути суто індивідуальним, із врахуванням клінічного стану пацієнта, прогнозованих особливостей техніки втручання та досвідченості інтервенційної команди.

Порівняння процедури TAVI та хірургічного протезування аортального клапана. Процедуру TAVI розроблено як альтернативу хірургічному

протезуванню АК у пацієнтів з високим операційним ризиком. Постає питання, чи є докази того, що TAVI змінює співвідношення користь/ризик для пацієнтів з необхідністю протезування клапана аорти порівняно з хірургічним методом? Відповідь надали H. Jilaihawi та співавтори [13], провівши метааналіз результатів досліджень частоти виникнення ускладнень у хворих після TAVI порівняно з пацієнтами, яким виконано хірургічне протезування АК. Загалом група «TAVI» нараховувала 5024 пацієнтів, тоді як група «хірургічного протезування клапана аорти» – 3512. Хоча хворі, яким проводили інтервенційне втручання, мали достовірно більшу частоту порушення функції нирок та захворювань дихальної системи до процедури, перенесеного інфаркту міокарда та вищий ризик за шкалою EuroScore, автори не виявили достовірної різниці щодо показників 30-денної летальності після втручання (9 проти 8,5 %,  $P=0,31$ ), летальності протягом 1 року (18,4 проти 22,8 %;  $P=0,65$ ), частоти виникнення інсульту протягом 30 днів після процедури (2,4 проти 2,6 %;  $P=0,72$ ), потреби в гемодіалізі (2,4 проти 4,1 %;  $P=0,7$ ) та потреби встановлення ШВР (5,9 проти 12,1 %;  $P=0,55$ ) порівняно з пацієнтами з хірургічним клапанним протезуванням. Іншими словами, в пацієнтів, які потребують заміни АК з вищим прогнозованим операційним ризиком, при виборі TAVI як альтернативи хірургічному втручання, не спостерігається різниці щодо частоти виникнення перипроцедурних та віддалених ускладнень порівняно з хворими з низьким прогнозованим операційним ризиком, яким протезування АК проводять хірургічно. Це опосередковано вказує на нівелювання підвищеного ризику втручання при наданні переваги TAVI у хворих з високим значенням показника EuroScore та тяжкими супутніми захворюваннями.

Однак на сучасному етапі пацієнти з низьким прогнозованим операційним ризиком, які потребують протезування АК, не є цільовою популяцією для проведення TAVI. Проте обнадійливі результати надало рандомізоване дослідження NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention Trial, 2015), в якому вивчали різницю щодо частоти виникнення ускладнень при проведенні TAVI та хірургічного протезування АК у 280 пацієнтів віком понад 70 років, 81,8 % з яких становили хворі з низьким прогнозованим операційним ризиком. Протягом одного року після втручання автори не виявили достовірної різниці щодо

летальності, частоти розвитку ішемічних інсультів, інфаркту міокарда та потреби в повторному втручанні на АК між групами пацієнтів. З іншого боку, при проведенні TAVI відзначали частішу потребу в імплантації ШВР та більшу частоту виникнення резидуальної аортальної регургітації, а при хірургічній заміні клапана частіше спостерігали небезпечні для життя кровотечі, кардіогенний шок, гостру ниркову недостатність та виникнення або посилення фібриляції передсердь [19]. Наведені дані можуть слугувати приводом для можливого розширення показань до процедури TAVI, залучаючи пацієнтів з низьким операційним ризиком, з огляду на меншу частоту виникнення загрозливих для життя ускладнень порівняно з хірургічним методом.

**Медикаментозна терапія після процедури TAVI.** Традиційно після імплантації біопротеза ендovasкулярним шляхом пацієнти отримують подвійну антиагрегантну терапію – комбінацію ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю. Пожиттєвий прийом ацетилсаліцилової кислоти в низьких дозах (100 мг/добу) був незмінною тактикою після TAVI в усіх дослідженнях, тоді як тривалість прийому клопідогрелю в різних роботах різна. Одні автори [21] застосували схему насичення клопідогрелем у дозі 600 мг перед процедурою та рекомендували 6–12-місячний прийом підтримувальної дози 75 мг/добу, в той час як інші дослідники обмежували прийом клопідогрелю 3 місяцями [4, 20]. Інколи подвійна антитромбоцитарна терапія доповнюється 3 місяцями прийому варфарину. Проте результати сучасного канадського дослідження S. Gandhi та співавторів [10] показали відсутність різниці щодо частоти розвитку тромбемболічних ускладнень після TAVI між пацієнтами, які використовують монотерапію, та хворими, що застосовують подвійну антитромбоцитарну терапію, при підвищенні ризику кровотеч у пацієнтів другої групи. Рекомендацією авторів було дотримуватися режиму монотерапії клопідогрелем у дозі 75 мг/добу без попереднього насичення. Проте ці висновки слід перевірити в дослідженнях з більш тривалим терміном віддаленого спостереження.

## Висновки

1. Процедура транскатетерної імплантації протеза аортального клапана становить альтернативу в лікуванні пацієнтів з високим операцій-

ним ризиком із вираженим симптоматичним аортальним стенозом.

2. В Україні транскатетерну імплантацію протеза аортального клапана проводили в поодиноких випадках, тоді як потреба в її рутинному запровадженні, згідно з розрахованими статистичними даними, значна.

3. Введення процедури транскатетерної імплантації протеза аортального клапана до засобів надання медичної допомоги хворим з високим хірургічним ризиком із симптоматичним вираженим аортальним стенозом дозволить продовжити тривалість та поліпшити якість життя таких пацієнтів.

4. Транскатетерна імплантація протеза аортального клапана – високовартісна процедура, рутинне впровадження якої в систему надання медичної допомоги в Україні потребує реформування чинної системи охорони здоров'я для забезпечення належного фінансування.

## Література

1. Аксьонов Є.В., Берестовенко В.С., Панічкін Ю.В. та ін. Перший досвід ендovasкулярного ендопротезування аортального клапана // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2013.– № 3.– С. 37–40.
2. Barbanti M., Capranzano P., Ohno Y. Early discharge after transfemoral transcatheter aortic valve implantation // Heart.– 2015.– pii: heartjnl-2014-307351.
3. Barbanti M., Petronio A., Ettore F. 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prothesis // JACC: Cardiovascular interventions.– 2015.– Vol. 10.– P. 1084–1091.
4. Bouleti C., Himbert D., Lung B. Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation // Heart.– 2015.– Vol. 101 (12).– P. 936–942.
5. Chakravarty T., Van Belle E., Jilalawi H. et al. Meta-analysis of the impact of mitral regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation // Am. J. Cardiol.– 2015.– Vol. 115 (7).– P. 942–949.
6. Collas V., Philipsen T., Rodrigus I. et al. Transcatheter aortic valve implantation: review and current state of the art // EMJ Int. Cardiol.– 2014.– Vol. 1.– P. 52–61.
7. Dunne B., Tan D., Chu D. Transapical versus transaortic transcatheter aortic valve implantation: a systematic review // Ann. Thorac. Surg.– 2015.– pii: S0003-4975 (15) 00469-5.
8. Elhmidi Y., Bleiziffer S., Deutsch M.A. Transcatheter aortic valve implantation in patients with LV dysfunction: impact on mortality and predictors of LV function recovery // J. Invasive Cardiol.– 2014.– Vol. 26 (3).– P. 132–138.
9. Eltchaninoff H. on behalf of the FRANCE Registry Investigators. FRANCE Registry: trans-catheter aortic valve implantation in France. Early results // Circulation.– 2009.
10. Gandhi G. Comparison of dual-antiplatelet therapy to mono-antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis // Can. J. Cardiol.– 2015.– Vol. 31 (6).– P. 775–784.
11. Goren O., Finkelstein A., Gluch A. Sedation or general anesthesia for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation-does it affect outcome? An observational single-center study // J. Clin. Anesth.– 2015.– Vol. 27 (5).– P. 385–390.

12. Grube E., Buellesfeld L., Mueller R. et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system // *Circ. Cardiovasc. Interv.*– 2008.– Vol. 1.– P. 167–175.
13. Jilaihawi H., Chakravarty T., Weiss R. et al. Meta-Analysis of Complications in Aortic Valve Replacement: Comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and Surgical Aortic Valve Replacement in 8,536 Patients // *Catheterization and Cardiovascular Interventions.*– 2012.– Vol. 80 (1).– P. 128–138.
14. Linke A., Wenaweser P., Gerckens U. et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study // *European Heart Journal.*– 2014.– Vol. 35.– P. 2672–2684.
15. Nombela-Franco L., Eltchaninoff H., Zahn R. Clinical impact and evolution of mitral regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis // *Heart.*– 2015.– Vol. 101 (17).– P. 1395–1405.
16. Osnabrugge R., Mylotte D., Head S. et al. Aortic stenosis in the elderly disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2013.– Vol. 62, N 11.– P. 1002–1012.
17. Ross J. Jr., Braunwald E. Aortic stenosis // *Circulation.*– 1968.– Vol. 38 (1).– P. 61–67.
18. Ruparelia N., Buzzatti N., Romano V. Transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with small diseased peripheral vessels // *Cardiovasc. Revasc. Med.*– 2015.– Vol. 16 (6).– P. 326–330.
19. Thyregod H. Transcatheter Versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial // *Am. J. Cardiology.*– 2015.– Vol. 65 (20).– P. 2184–2194.
20. Toggweiler S., Humphries K., Lee M. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2013.– Vol. 61 (4).– P. 413–419.
21. Zahn R., Gerckens U., Grube U. et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 198–204.

Надійшла 21.12.2015 р.

### Транскатетерная имплантация протеза аортального клапана у больных с высоким хирургическим риском: мировой опыт и перспективы применения в Украине

Е.Ю. Марушко, Н.Н. Руденко, Г.Б. Маньковский, Е.А. Ревенко, И.Н. Емец

*ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», Киев*

Процедура транскатетерной имплантации протеза аортального клапана (TAVI) является альтернативой для лечения пациентов с высоким операционным риском с выраженным аортальным стенозом. Несмотря на относительно большой опыт и широкое применение TAVI в развитых странах, в Украине это вмешательство проводилось только в единичных случаях, в то же время, потребность в его рутинном проведении, согласно с рассчитанными статистическими данными, является значительной. Включение процедуры TAVI в состав средств оказания медицинской помощи больным с высоким хирургическим риском с симптоматическим выраженным аортальным стенозом, которые не являются кандидатами для хирургического лечения, позволит увеличить длительность и улучшить качество жизни таких пациентов.

**Ключевые слова:** транскатетерная имплантация протеза аортального клапана, аортальный стеноз.

### Transcatheter aortic valve implantation in patients of high surgical risk: world experience and perspective of usage in Ukraine

Y.Y. Marushko, N.M. Rudenko, G.B. Mankovskyi, K.A. Revenko, I.M. Yemets

*Ukrainian Centre for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) procedure is an alternative option for high surgical risk patients with symptomatic aortic stenosis. Despite the relatively great experience and widely introduction of TAVI procedure in developed countries, in Ukraine it was performed only in selected cases. At the same time, the need for its routine administration, according to the statistical data, is significant. The inclusion of TAVI procedure into medical care of patients with symptomatic severe aortic stenosis of high surgical risk, who are not candidates for surgical treatment, will extend and improve quality of life of these patients.

**Key words:** transcatheter aortic valve implantation, aortic stenosis.

УДК 616.127-007.62-036-036.868-089

# Клінічні характеристики та якість життя пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, відібраних для реваскуляризаційних втручань

Н.Б. Іванюк<sup>1,2</sup>, О.Й. Жарінов<sup>2</sup>, К.О. Міхалев<sup>3</sup>, О.А. Єпанчинцева<sup>1,2</sup>, Б.М. Тодуров<sup>1</sup><sup>1</sup> ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ<sup>3</sup> ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічна кардіоміопатія, серцева недостатність, реваскуляризація, якість життя

Визначальна особливість сучасного ведення пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та серцевою недостатністю – збільшення кількості операцій аортокоронарного шунтування (АКШ) і стентування вінцевих артерій. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів [17] вказано, що доцільність реваскуляризаційних втручань визначається їх потенційною здатністю поліпшувати прогноз виживання та коригувати асоційовану зі станом здоров'я якість життя (ЯЖ) хворих. Відносна важливість цих завдань для прийняття клінічних рішень та вибору оптимального методу реваскуляризації безпосередньо залежить від кількості уражених вінцевих артерій, наявності систолічної дисфункції лівого шлуночка та вираженості погіршення ЯЖ. Особливо суперечливим є вибір оптимального методу корекції дво- і багатосудинних уражень вінцевих артерій у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, яку діагностують за наявності зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) ішемічної етіології [4].

Огляди клінічної практики свідчать про суттєві відмінності клініко-гемодинамічних характеристик і ЯЖ пацієнтів, відібраних для планових реваскуляризаційних втручань, у різних регіонах світу та окремих центрах [1, 3, 9, 13]. З цих позицій заслуговує на увагу оцінка вираженості сис-

толічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), виявів серцевої недостатності (СН) та змін різних компонентів ЯЖ у категорії хворих з ішемічною кардіоміопатією, відібраних для АКШ або стентування вінцевих артерій у вітчизняних клініках. Мета дослідження – оцінити клінічні характеристики та якість життя пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, підготовлених за умов реальної практики до здійснення реваскуляризації міокарда.

## Матеріал і методи

У зрізовому («крос-секційному») одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при клініко-інструментальному обстеженні 148 пацієнтів з ІХС, СН і зниженою (менше 45 %) ФВЛШ. Хворі були послідовно обстежені та відібрані для проведення АКШ або стентування вінцевих артерій на підставі даних коронарографії та інших показників клініко-інструментального обстеження, здійсненого у Київському міському центрі серця у період із січня 2011 р. до червня 2012 р. Серед обстежених пацієнтів було 130 (87,8 %) чоловіків і 18 (12,2 %) жінок віком 39–87 років (у середньому (62±9) роки). Індекс маси тіла в обстежених становив 28,3 (квартилі 26,0–

31,4) кг/м<sup>2</sup>, ожиріння відзначали у 53 (35,8 %) пацієнтів. Куріння на момент обстеження зареєстровано у 12 (8,1 %) осіб.

Діагностику стабільної ІХС здійснювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2013 р. [11]. У 145 (98,0 %) пацієнтів діагностовано стабільну стенокардію напруження: II функціонального класу (ФК) – у 20 (13,5 %) хворих, III ФК – у 96 (64,9 %), IV ФК – у 29 (19,6 %). У 128 (86,5 %) пацієнтів зареєстрували післяінфарктний кардіосклероз. Серед обстежених 41 (31,3 %) хворий переніс повторний інфаркт міокарда (ІМ), у 48 (32,4 %) виявили аневризму ЛШ. Ознаки хронічної СН відповідали у 116 (78,4 %) пацієнтів ІІА стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка і у 32 (21,6 %) – ІІБ стадії. У 22 (14,9 %) хворих були ознаки СН II ФК, 97 (65,5 %) – III ФК і 29 (19,6 %) – IV ФК за класифікацією NYHA. У 141 (95,3 %) пацієнта була гіпертонічна хвороба (ГХ), у більшості випадків – III стадії з коригованим рівнем артеріального тиску. Перенесені раніше інсульт або транзиторна ішемічна атака відзначені у 15 (10,13 %) осіб, вияви дисциркуляторної енцефалопатії – у 14 (9,45 %). Супутні хвороби аорти діагностували у 2 (1,4 %) хворих, ураження периферичних артерій – у 43 (55,7 %) із 88 пацієнтів, в яких були доступні результати ультразвукового дослідження судин.

У 27 (18,2 %) хворих зареєстровано фібриляцію передсердь (ФП): пароксизмальну – у 14, персистентну – у 3, тривало персистентну – у 1, постійну – у 9 пацієнтів. Крім того, у 2 (1,4 %) хворих виявили тріпотіння передсердь (ТП). Медіана кількості балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у пацієнтів з ФП і ТП становила 4 (квартилі 3–4) бали.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу діагностували у 33 (22,3 %) осіб. Серед них лише в одного пацієнта контроль глікемії оцінено як компенсований, у 29 – субкомпенсований, у 3 – декомпенсований. Хронічне обструктивне захворювання легень виявили у 4, бронхіальну астму – в 1 пацієнта. В обстежених хворих відзначено такі порушення щитоподібної залози: дифузний зоб – у 6 (4,05 %), вузловий зоб – в 9 (6,08 %), хронічний тиреоїдит – у 3 (2,02 %), струмектомію в анамнезі – у 3 (2,02 %). Із хвороб сечостатевої системи зареєстровані: сечокам'яна хвороба – у 33 (22,29 %), хронічний пієлонефрит – у 8 (5,04 %), полікістозна хвороба – у 7 (4,7 %) пацієнтів. Злоякісні новоутворення виявили у 5 (3,37 %)

осіб, доброякісні – у 7 (4,72 %). Крім того, зареєстрували такі супутні хвороби: псоріаз – у 2 (1,35 %) хворих, подагричний артрит – у 5 (3,37 %).

У дослідження не залучали пацієнтів з ІХС без систолічної дисфункції ЛШ, із супутніми клапанними вадами серця, протягом першого місяця після перенесених гострих коронарних синдромів, а також з будь-якими станами, які унеможлиблювали виконання ревазуляризаційних втручань.

Усім пацієнтам виконували стандартний комплекс обстежень, необхідних при відборі та підготовці до ревазуляризаційних втручань: опитування, об'єктивний огляд, антропометричні вимірювання, оцінку рівня артеріального тиску, лабораторні дослідження, ЕКГ, ехокардіографію, ультразвукове дослідження магістральних артерій і вен, коронарографію.

Лабораторне дослідження здійснювали за допомогою гематологічного автоматичного аналізатора SystexXS 500 (Японія), біохімічного автоматичного аналізатора CobasIntegra 400 (Німеччина) та аналізатора газів крові та електролітів ABL 800 Flex (Данія). Медіана рівня гемоглобіну в обстежених пацієнтів становила 143 (квартилі 130–152) г/л. У 44,8 % (47 із 105 з доступними даними) хворих рівень загального холестерину був 4,5 ммоль/л і вище. У 26,8 % (38 із 142) пацієнтів рівень глюкози натще був  $\geq 7,1$  ммоль/л; медіана рівня глюкози становила 5,9 (квартилі 5,0–7,1) ммоль/л (n=142).

Функцію нирок оцінили у всіх хворих за показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розрахованої за формулою СКД-EPI [6]. Медіана рівня креатиніну становила 102 (квартилі 89–119) мкмоль/л, ШКФ – 76 (61–99) мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>). У 13 (8,8 %) пацієнтів ШКФ була 90 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) і більше, у 78 (52,7 %) – 60–89 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>), у 57 (38,5 %) – 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) і менше.

Реєстрацію ЕКГ у 12 відведень здійснювали на апараті Innomed HS80G-L (Угорщина) зі швидкістю 50 мм/с. Ехокардіографічне дослідження виконували на ультразвуковому сканері iE 33 (Philips, Нідерланди) з ЕКГ-синхронізацією, використовуючи фазований трансдьюсер з частотою 2–4 МГц. За загальноприйнятим протоколом у M- і B-режимах, а також з використанням доплерівського методу оцінювали розміри та структурно-функціональний стан передсердь і шлуночків, наявність регіонарних порушень ско-



ротливості міокарда, функцію клапанів серця. Вимірювали товщину міжшлуночкової перегородки, задньої стінки ЛШ, кінцеводіастолічний об'єм (КДО) ЛШ і ФВЛШ.

Показник ФВЛШ становив 35 (квартилі 32–40) %. У 16 (10,8 %) пацієнтів ФВЛШ була менше 25 %, у 43 (29,0 %) – 25–34 %, у 89 (60,1 %) – 35–45 %. Показники КДО ЛШ розподілилися так:  $\leq 139$  мл – у 30 хворих (20,3 %), 140–179 мл – у 43 (29,0 %),  $\geq 180$  мл – у 75 (50,6 %).

Регургітацію на мітральному та/або трикуспідальному клапанах оцінювали за відношенням площі потоку регургітації до площі передсердя. За ступенем регургітації на мітральному клапані пацієнти розподілилися так: I (незначна, до 20 %) – у 61, II (помірна, 20–40 %) – у 47, III (значна, 40–80 %) – у 18 хворих. У 132 (89,2 %) пацієнтів зареєстрували незначний градієнт тиску на аортальному клапані. Легеневу гіпертензію діагностували за максимальним систолічним тиском у легеневій артерії, розрахованим за швидкістю регургітації на трикуспідальному клапані.

Коронарографію та вентрикулографію здійснювали у 147 (99,3 %) пацієнтів за допомогою двопланової рентгенівської ангіографічної системи з плоскими детекторами AxiomArtisDVC (Siemens, Німеччина). Гемодинамічно значущим стенозом вважали стенозування  $\geq 50$  % просвіту вінцевої артерії. У 29 (19,6 %) пацієнтів виявили гемодинамічно значуще атеросклеротичне ураження стовбура лівої вінцевої артерії (ЛВА), у 72 (48,6 %) – трьох вінцевих артерій (передньої міжшлуночкової та обвідної гілок ЛВА, правої вінцевої артерії) без значущого стенозу стовбура ЛВА, у 22 (14,9 %) – двох (без значущого стенозу стовбура ЛВА), у 25 (16,9 %) – однієї вінцевої артерії (без значущого стенозу стовбура ЛВА).

П'яти (3,37 %) пацієнтам раніше виконували операцію АКШ, 19 (12,8 %) – стентування вінцевих артерій, одному – стентування і АКШ разом з пластикою мітрального клапана і аневризмектомією, одному – операцію закриття Боталової протоки, одному – коронарну ангіопластику.

Усі хворі отримували лікування згідно з чинними узгодженими рекомендаціями [11, 17, 18]: блокатори ренін-ангіотензинової системи,  $\beta$ -адреноблокатори, антиагреганти, статини, а також інші засоби (діуретики, нітрати пролонгованої дії, серцеві глікозиди, антиаритмічні препарати), що призначалися залежно від особливих клінічних показань. Загалом на момент

передопераційного обстеження залучені в дослідження пацієнти отримували таку медикаментозну терапію: 117 (79 %) – ацетилсаліцилову кислоту та/або клопідогрель, 120 (81,1 %) –  $\beta$ -адреноблокатори, 128 (86,5 %) – статини, 86 (58,1 %) – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, 10 (6,8 %) – блокатори рецепторів ангіотензину II, 24 (16,2 %) – аміодарон, 7 (4,7 %) – дигоксин, 46 (31,1 %) – діуретики. Крім того, 17 (11,5 %) хворих приймали пероральні антикоагулянти, 14 (9,5 %) – пероральні антигіперглікемічні засоби, у 4 (0,7 %) застосовували інсулін.

Усім пацієнтам здійснили стандартизовану оцінку ЯЖ за допомогою загальномедичного опитувальника Medical Outcomes Study (MOS) 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) [12], розробленого J.E. Ware і C.D. Sherbourne у 1992 р. [16]. Цей опитувальник містить 36 запитань, які охоплюють 8 шкал, що забезпечують кількісну характеристику загального стану здоров'я: фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я; життєва активність; соціальне функціонування; рольове функціонування, зумовлене емоційним станом; психічне здоров'я.

Крім того, результати опитувальника SF-36 містять два сумарних показники: загальний показник фізичного здоров'я; загальний показник психічного здоров'я. Результат за кожною шкалою оцінюють у діапазоні від 0 до 100 балів, причому найвищий бал відображає найкращу ЯЖ.

Збір даних здійснювали за допомогою анкетування пацієнтів шляхом самостійного заповнення. Під час первинного огляду отримували інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні. Пацієнту пояснювали правила заповнення опитувальників. Далі протягом 10–15 хв українську або російську версію опитувальника SF-36 пацієнт заповнював самостійно. Щоб допомогти хворим зі зниженими навичками читання або порушеннями зору, використовували метод прямого опитування: лікар зачитував усі питання вголос, а пацієнт давав усну відповідь, яка фіксувалася в опитувальнику лікарем. Невеликий відсоток хворих здійснили цю процедуру вдома, а заповнені опитувальники повернули через кілька днів. Підрахунок результатів здійснював лікар-кардіолог після закінчення візиту, без присутності пацієнта. Результати оцінювали до виконання

Таблиця 1

Показники ЯЖ за опитувальником SF-36 порівняно з такими в інших дослідженнях у пацієнтів з ІХС та/або СН

Шкали SF-36	Оригінальне дослідження (n=148)	С. Jenkinson та співавт., 1997 (n=61)	І. Екман та співавт., 2002 (n=94)	J. Juenger та співавт., 2002 (n=205)	С. Spiraki та співавт., 2008 (n=49)
Фізичне функціонування M±CB (95 % ДІ) Me [MKI]	39,41±24,30 (35,46–43,35) 35 [20–55]	34,43±26,38 (27,81–41,05)	39,9±22,7*** (35,26–44,54)	48,3±26,9 (45,23–51,37) P=0,001	32,65**
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом M±CB (95 % ДІ) Me [MKI]	22,25±31,83* (17,08–27,42) 0 [0–25]	30,74±39,63 (20,79–40,69)	25,3±33,9 (18,37–32,23)	25,5±37,5 (21,22–29,78)	29,08**
Інтенсивність болю M±CB (95 % ДІ) Me [MKI]	36,62±24,80 (32,59–40,64) 31 [22–52]	71,77±28,15 (64,71–78,83) P<0,001	61,8±31,1 (55,45–68,15) P<0,001	63,1±31,5 (59,51–66,69) P<0,001	40,31**
Загальний стан здоров'я M±CB (95 % ДІ) Me [MKI]	39,87±16,15 (37,24–42,49) 40 [30–47]	60,84±20,35 (55,73–65,95) P<0,001	43,8±21,0 (39,51–48,09)	41,7±19,2 (39,51–43,89)	36,35**
Життєва активність M±CB (95 % ДІ) Me [MKI]	38,91±17,28 (36,10–41,71) 40 [25–50]	50,33±22,43 (44,70–55,96) P<0,001	35,4±23,7 (30,56–40,24)	42,8±21,9 (40,3–45,3)	33,98**
Соціальне функціонування M±CB (95 % ДІ) Me [MKI]	46,27±23,39 (42,47–50,07) 50 [25–63]	68,49±31,96 (60,47–76,51) P<0,001	75,4±30,1 (69,25–81,55) P<0,001	68,5±26,9 (65,43–71,57) P<0,001	55,61**
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом M±CB (95 % ДІ) Me [MKI]	33,63±38,94* (27,30–39,95) 33 [0–67]	54,64±48,7 (42,42–66,86) P=0,004	61,6±43,3 (52,75–70,45) P<0,001	49,1±46,3 (43,82–54,38) P<0,001	37,41**
Психічне здоров'я M±CB (95 % ДІ) Me [MKI]	49,53±18,20 (46,57–52,48) 52 [40–60]	72,98±19,74 (68,03–77,93) P<0,001	68,9±22,6 (64,28–73,52) P<0,001	61,2±20,8 (58,83–63,57) P<0,001	55,35**

**Примітка.** M – середнє арифметичне; CB – стандартне відхилення; Me – медіана; MKI – міжквартильний інтервал; P – статистична значущість різниці порівняно з оригінальним дослідженням; ДІ – довірчий інтервал; \* – значна варіабельність ознаки; \*\* – M; \*\*\* – дані доступні у 92 пацієнтів.

реваскуляризаційних втручань. Розраховували середні значення та стандартні відхилення для кожної із шкал обох опитувальників.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програмних пакетів Statistica v. 12.0 (StatSoftInc., США), SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США) та MedStat [2]. Центральну тенденцію та варіацію показників позначали як M±CB або 95 % ДІ, де M – середнє арифметичне, CB – стандартне відхилення, ДІ – довірчий інтервал; Me [MKI], де Me – медіана, MKI – міжквартильний інтервал (Q1 та Q3, відповідно); %±Δ % або 95 % ДІ, де % – відносна частота ознаки (відсоток), Δ % – похибка відсотка. Кількісні ознаки визначали за допомогою модуля Basic statistics/Tables (Statistica v. 12.0), а також онлайн-калькуляторів. Порівняння абсолютної та відносної (%) частот номінальних і порядкових ознак проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінкою критерію  $\chi^2$  Пірсона. За наявності статистично значущої відмінності за критерієм  $\chi^2$

парні порівняння номінальних ознак у групах здійснювали за допомогою процедури Мараскуїло – Ляха – Гур'янова [2]. Також для порівняння відносної частоти якісних ознак застосовували модуль Basicstatistics/Tables (Statistica v. 12.0). Рівень статистичної значущості становив P<0,05.

Клінічні характеристики та результати досліджень ЯЖ в обстеженій категорії хворих порівнювали з показниками, отриманими в інших когортах пацієнтів з СН і зниженою ФВЛШ. Зокрема, дані оригінального дослідження порівнювали з тими, в яких використовувався опитувальник SF-36 [5, 7, 8, 14] у Великобританії, Греції, Німеччині та Швеції.

## Результати та їх обговорення

За даними опитувальника SF-36, досліджувана когорта пацієнтів характеризувалася загально низькими показниками ЯЖ (табл. 1). Особ-

Таблиця 2

Демографічні характеристики пацієнтів з ІХС і СН порівняно з такими в інших дослідженнях ЯЖ за опитувальником SF-36

Показник	Оригінальне дослідження (n=148)	С. Jenkinson та співавт., 1997 (n=61)	I. Ekman та співавт., 2002 (n=94)	J. Juenger та співавт., 2002 (n=205)	С. Spiraki та співавт., 2008 (n=49)
Вік, роки, М±СВ (95 % ДІ) Ме [МКІ]	62±9 (61–64) 62 (57–69)	81* 82 (78–87)	80,9±5,9 (79,7–82,1) P<0,001	54±11 (53–55) P<0,001	НД
Віковий діапазон, роки	39–87	60–92	65–96	19–74	НД
Вік < 65 років % ± Δ % (95 % ДІ)	60,1±4,0 (52,1–67,9) n=89	НД	НД	88,8±2,2 (84,1–92,7) n=182, P<0,001	НД
Вік > 74 роки % ± Δ % (95 % ДІ)	7,4±2,2 (3,8–12,2) n=11	НД	НД	НД	60,0±7,0 (44,9–72,7) n=29, P<0,001
Чоловіки % ± Δ % (95 % ДІ)	87,8±2,7 (82,1–92,6) n=130	29,5±5,8 (18,6–41,7) n=18, P<0,001	55,0±5,1 (45,1–65,3) n=52, P<0,001	84,4±2,5 (79,1–89,0) n=173	57,1±7,1 (42,8–70,9) n=28, P=0,002

**Примітка.** Ме – медіана; М – середнє арифметичне; МКІ – міжквартильний інтервал; СВ – стандартне відхилення; \* – немає даних про СВ; P – статистична значущість різниці порівняно з оригінальним дослідженням; НД – немає даних.

ливо вираженим було зниження ЯЖ за шкалами інтенсивності болю, соціального функціонування, рольового функціонування, зумовленого емоційним станом, та психічного здоров'я, за якими виявлено нижчі показники ЯЖ порівняно з більшістю порівнюваних когорт осіб із СН. Наголосимо, що за жодною зі шкал опитувальника SF-36 показники ЯЖ не були кращими, ніж в інших когортах пацієнтів. І лише щодо рольового функціонування, зумовленого фізичним станом, не виявлено значущих відмінностей порівняно з когортами інших досліджень ЯЖ у хворих із СН.

Для встановлення імовірних визначальних факторів та особливостей ЯЖ у досліджуваній категорії пацієнтів доцільно порівняти демографічні параметри, характеристики вираженості СН та її лікування з такими в інших дослідженнях ЯЖ. Середній вік досліджуваної групи хворих становив 62 роки, більше 60 % пацієнтів були віком менше 65 років, а майже 88 % становили чоловіки (табл. 2). Водночас у двох із порівнюваних когорт пацієнтів із СН середній вік хворих перевищував 80 років, а в трьох із чотирьох когорт частка чоловіків була значуще меншою.

На відміну від інших порівнюваних когорт, у всіх досліджуваних пацієнтів була СН ішемічної етіології (табл. 3). Тяжкість стану хворих, підготовлених до ревазуляризації, значною мірою визначалася зниженою ФВЛШ (у середньому 35 %) та клінічними виявами СН III–IV ФК за NYHA, наявної більш ніж у 85 % пацієнтів. Водночас зміни різних компонентів ЯЖ могли бути зумовлені значною поширеністю супутніх

хвороб, детально вказаних у розділі «Матеріал і методи». Втім, для порівнюваних когорт пацієнтів відповідних даних переважно не виявлено.

Про тяжкість клінічних виявів СН у пацієнтів, підготовлених для ревазуляризаційних втручань, непрямо свідчить також застосована на момент госпіталізації в клініку медикаментозна терапія. Майже дві третини обстежених хворих отримували блокатори ренін-ангіотензинової системи, більше 80 % – β-адреноблокатори (табл. 4). Утім, лише третина пацієнтів постійно отримували діуретичну терапію, що могло свідчити про досягнення у двох третин компенсації СН перед ревазуляризаційним втручанням. Суттєві відмінності частоти використання β-адреноблокаторів і серцевих глікозидів могли бути зумовлені різними термінами порівнюваних досліджень та радикальними змінами стандартів ведення хворих із СН протягом останніх 15 років.

Поєднання стенозуювального атеросклерозу вінцевих артерій з дисфункцією міокарда лівого шлуночка є визнаним показанням для ревазуляризації міокарда [17], причому саме в пацієнтів зі зниженою ФВЛШ сприятливі прогностичні наслідки операції АКШ найбільш переконливі [19]. З іншого боку, виражене зниження ФВЛШ є чинником, який може істотно підвищувати ризик кардіохірургічних втручань. Очевидну перспективу щодо поліпшення відбору пацієнтів для хірургічного лікування ІХС за цих обставин мають дослідження життєздатності серцевого м'яза [15]. Утім, до цього часу не існує зручних критеріїв для рутинної оцінки життєздатності міокарда

Таблиця 3

Характеристики етіології та вираженості СН, ФВЛШ і супутніх хвороб порівняно з такими в інших дослідженнях ЯЖ за опитувальником SF-36

Показник	Оригінальне дослідження (n=148)	C. Jenkinson та співавт., 1997 (n=61)	I. Екман та співавт., 2002 (n=94)	J. Juenger та співавт., 2002 (n=205)	C. Spiraki та співавт., 2008 (n=49)
СН ішемічної етіології %±Δ % (95 % ДІ)	100 (98,7–100) n=148	НД	69,0±4,8 (59,4–78,1) n=65, P<0,001	25,4±3,0 (19,7–31,5) n=52, P<0,001	НД
I ФК за NYHA %±Δ % (95 % ДІ)	0 (0–1,3)	НД	НД	11,7±2,2 (7,7–16,5) n=24	НД
II ФК за NYHA %±Δ % (95 % ДІ)	14,9±2,9 (9,6–21,1) n=22	НД	НД	47,8±3,5 (41,0–54,6) n=98	НД
III ФК за NYHA %±Δ % (95 % ДІ)	65,5±3,9 (57,6–73,0) n=97	НД	НД	40,5±3,4 (33,9–47,3) n=83	НД
IV ФК за NYHA %±Δ % (95 % ДІ)	19,6±3,3 (13,0–25,7) n=29	НД	НД	0 (0–0,94) p* < 0,001	НД
ФВЛШ, % M±CB (95 % ДІ)	35±7 (34–36)	НД	40**	22±10 (21–23) P<0,001	НД
ГПМК в анамнезі, % (95 % ДІ)	10,1 (5,3–15,0)	НД	24,0 (15,4–32,6) P=0,004	НД	НД

**Примітка.** M – середнє арифметичне; МКІ – міжквартильний інтервал; СВ – стандартне відхилення; Δ % – похибка відсотка; ДІ – довірчий інтервал; НД – немає даних; p – статистична значущість різниці порівняно з оригінальним дослідженням; \* – для всього тесту; \*\* – M.

Таблиця 4

Фонове медикаментозне лікування пацієнтів з ІХС і СН порівняно з таким в інших дослідженнях ЯЖ за опитувальником SF-36

Показник	Оригінальне дослідження (n=148)	C. Jenkinson та співавт., 1997 (n=61)	I. Екман та співавт., 2002 (n=94)	J. Juenger та співавт., 2002 (n=205)	C. Spiraki та співавт., 2008 (n=49)
Бета-адреноблокатори % ± Δ % (95 % ДІ)	81,1±3,2 (74,3–87,0) n=120	НД	30,0±4,7 (20,9–39,5) n=28, P<0,001	38,0±3,4 (31,5–44,8) n=78, P<0,001	НД
Інгібітори АПФ % ± Δ % (95 % ДІ)	58,1±4,1 (50,0–66,0) n=86	100 (96,9–100) n=61, P<0,001	36,0±5,0 (26,7–46,2) n=34, P=0,015	96,0±1,4 (93,0–98,3) n=197, P<0,001	НД
Блокатори рецепторів ангіотензину II % ± Δ % (95 % ДІ)	6,8±2,1 (3,3–11,4) n=10	НД	НД	НД	НД
Діуретики %±Δ % (95 % ДІ)	31,1±3,8 (24,5–39,5) n=47	НД	НД	86,0±2,4 (80,8–90,3) n=176, P<0,001	НД
Фуросемід % ± Δ % (95 % ДІ)	4,7±1,7 (1,9–8,8) n=7	НД	94,0±3,6 (87,7–97,7) n=88, P<0,001	НД	НД
Дигоксин % (95 % ДІ)	4,7 (2,1–9,9)	НД	НД	69 (63–75)	НД

**Примітка.** Δ % – похибка відсотка; ДІ – довірчий інтервал; НД – немає даних; P – статистична значущість різниці порівняно з оригінальним дослідженням; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент.

з метою визначення доцільності операції АКШ. Водночас виражене зниження ФВЛШ у деяких центрах розцінюють як серйозний аргумент проти виконання операції з використанням штучного кровообігу.

Проведене оглядове дослідження дає змогу охарактеризувати віртуальний «портрет» пацієнта з ішемічною кардіоміопатією, відібраного та підготовленого до ревазуляризаційного втручання у високоспеціалізованій клініці, де щороку здійснюють понад 1500 операцій з використанням штучного кровообігу. Більшість цих хворих становили чоловіки похилого віку (середній вік 62 роки), в яких раніше реєстрували підвищені показники артеріального тиску, а в третині випадків був перенесений ІМ. Середній показник ФВЛШ становив 35 %, причому в 40 % осіб ФВЛШ була менше 35 %, а в кожного десятого – менше 25 %. Функціональний стан 85 % пацієнтів за даними медичної документації відповідав III або IV ФК за NYHA. Майже в 70 % хворих були стеноз стовбура ЛВА або багатосудинне ураження, що в поєднанні зі зниженням ФВЛШ вважають абсолютним показанням для операції АКШ [17]. Більш ніж у половини пацієнтів виявили ознаки атеросклерозу периферичних артерій, кожний десятий раніше переніс гостре порушення мозкового кровообігу, майже в кожного четвертого діагностували супутній цукровий діабет, значною була також поширеність ожиріння, куріння та багатьох супутніх хвороб. З іншого боку, вияви СН на момент здійснення ревазуляризації переважно були компенсовані на тлі медикаментозного лікування, яке загалом узгоджувалося з чинними рекомендаціями з лікування стабільної ІХС і СН [10, 11]. Зокрема, більше 80 % пацієнтів, підготовлених до ревазуляризаційних втручань, отримували β-адреноблокатори, близько двох третин – блокатори ренін-ангіотензинової системи, майже 80 % – антиагреганти і більше 85 % – статини. Про досягнення компенсації кровообігу свідчило те, що лише третина пацієнтів постійно отримували діуретики. Але, очевидно, найважливіша мотивація для виконання ревазуляризаційних втручань полягала у зниженні різних компонентів ЯЖ, яка виявилася гіршою порівняно з такою у хворих із СН у низці інших досліджень.

Певним обмеженням отриманих даних є виконання дослідження в одному високоспеціалізованому центрі, де для виконання ревазуляризаційних втручань концентруються найтяжчі пацієнти. Результати дослідження не можуть

поширюватися на інші категорії хворих на ІХС перед ревазуляризацією, зокрема, на пацієнтів зі збереженою ФВЛШ. Щодо оцінки ЯЖ та її порівняння з когортами хворих у розвинених країнах Західної Європи, безумовно, потрібно зважати на особливості ЯЖ в українській популяції загалом.

Таким чином, отримані дані свідчать про зниження ЯЖ за різними шкалами опитувальника SF-36 у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією, підготовлених для ревазуляризаційних втручань в українській високоспеціалізованій клініці. Погіршення ЯЖ загалом узгоджувалося з клініко-гемодинамічними характеристиками обстежених хворих, зокрема із СН зі зниженою ФВЛШ, а також високою частотою виявлення в них супутніх хвороб. Вирішення завдання корекції зниженої ЯЖ було одним з основних аргументів на користь виконання хірургічної або ендovasкулярної ревазуляризації міокарда.

## Література

1. Воронков Л.Г., Луцак О.О., Бабич П.М. та ін. Предиктори якості життя у хворих із хронічною серцевою недостатністю // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 3 (83). – Р. 86–88.
2. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом // Medstat. – 2006. – 214 с.
3. Cassar A., Holmes D.R., Rihal CS. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management // Mayo Clin. Proc. – 2009. – Vol. 84 (12). – P. 1130–1146.
4. Cotrufo M., Romano G.P., DeSanto L.S. Treatment of extensive ischemic cardiomyopathy: quality of life following two different surgical strategies // Eur. J. Cardiothoracic. Surgery. – 2005. – Vol. 27. – P. 481–487.
5. Ekman I., Fagerberg B., Lundman B. Health-related quality of life and sense of coherence among elderly patients with severe chronic heart failure in comparison with healthy controls. Heart & Lung // J. Acute Critical. Care. – 2002. – Vol. 31. – P. 94–101.
6. Eknoyan G., Lameire N. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Official J. International Society of Nephrology. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 1–150.
7. Jenkinson C., Jenkinson D., Shepperd S. Evaluation of treatment for congestive heart failure in patients aged 60 years and older using generic measures of health status (SF-36 and COOP charts) // Age and Ageing. – 1997. – Vol. 26. – P. 7–13.
8. Juenger J., Schellberg D., Kraemer S. et al. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables // Heart. – 2002. – Vol. 87. – P. 235–241.
9. Lee G.A. Coronary artery disease and quality of life. Baker IDI Heart and Diabetes Institute. – Melbourne, Australia, 2010. – Vol. 1–10.
10. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. 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. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
11. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3003.

12. Pelegrino V.M., Dantas R.A.S., Clark A.M. Health-related quality of life determinants in outpatients with heart failure // *Latino-Am. Enfermagem.* – 2011. – Vol. 19 (3). – P. 451–457.
13. Rumsfeld J.S., Alexander K.P., Goff D.C.Jr., Graham M.M. Cardiovascular health: the importance of measuring patient-reported health status: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127 (22). – P. 2233–2249.
14. Spiraki C., Kaitelidou D., Papakonstantinou V. Health-related quality of life measurement inpatients admitted with coronary heart disease and heart failure to a cardiology department of a secondary urban hospital in Greece // *Hellenic. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 241–247.
15. Velazquez E.J., Williams J.B., Yow E. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by CABG versus medical therapy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93 (2). – P. 523–530.
16. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection // *Medical. Care.* – 1992. – Vol. 30. – P. 473–483.
17. Windecker S., Kolh P., 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). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 46 (4). – P. 517–592.
18. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. e240–e327.
19. Yusuf S., Zucker D., Passamani E. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344 (8922). – P. 563–570.

Надійшла 27.07.2015 р.

### Клинические характеристики и качество жизни пациентов с ишемической кардиомиопатией, отобранных для реваскуляризационных вмешательств

Н.Б. Иванюк<sup>1, 2</sup>, О.И. Жаринов<sup>2</sup>, К.А. Михалев<sup>3</sup>, О.А. Епанчинцева<sup>1, 2</sup>, Б.М. Тодуров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

<sup>3</sup> ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев

Цель работы – оценить клинические характеристики и качество жизни (КЖ) пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), подготовленных в условиях реальной практики к осуществлению реваскуляризации миокарда. В среднем одноцентровом исследовании проанализировали данные, полученные при клинико-инструментальном обследовании последовательно госпитализированных 148 пациентов с ишемической кардиомиопатией, в том числе 130 мужчин и 18 женщин, средний возраст (62±9) года. Выполняли комплекс обследований, необходимых при отборе пациентов и подготовке к реваскуляризационным вмешательствам. Анализировали демографические характеристики, факторы риска, сопутствующие болезни, фоновое лечение. Показатели КЖ оценивали с помощью опросника SF-36 и сравнивали с таковыми в других исследованиях у пациентов с СН. Полученные данные свидетельствуют о снижении КЖ по разным шкалам опросника SF-36 у пациентов с ишемической кардиомиопатией, подготовленных для реваскуляризационных вмешательств. Ухудшение КЖ в целом согласовывалось с наличием сниженной фракции выброса левого желудочка и высокой частотой выявления сопутствующих болезней. Потребность в коррекции КЖ является одним из основных аргументов в пользу выполнения реваскуляризации миокарда.

**Ключевые слова:** ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, реваскуляризация, качество жизни.

### Clinical characteristics and quality of life of patients with ischemic cardiomyopathy selected for revascularization procedures

N.B. Ivaniuk<sup>1, 2</sup>, O.J. Zharinov<sup>2</sup>, K.O. Mikhailiev<sup>3</sup>, O.A. Epanchintseva<sup>1, 2</sup>, B.M. Todurov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Heart Institute of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the clinical characteristics and quality of life (QoL) of patients with stable coronary artery disease, heart failure (HF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), prepared under the conditions of real-life practice for myocardial revascularization procedures. The cross-sectional single-center study analyzed data obtained at clinical and instrumental examination of 148 consecutively admitted patients with ischemic cardiomyopathy, including 130 men and 18 women, mean age 62±9 years. The set of examinations required for patient selection and preparation for revascularization procedures were performed. We analyzed demographic characteristics, risk factors, concomitant diseases, background treatment. QoL was assessed by the SF-36 questionnaire and was compared with data from other studies in patients with heart failure. The data show decrease of QoL evaluated by various scales of SF-36 in patients with ischemic cardiomyopathy prepared for revascularization procedures. Deterioration of QoL was, in general, consistent with presence of reduced LVEF and a high frequency of concomitant diseases. The need for QoL improvement is one of the main reasons in favor of myocardial revascularization.

**Key words:** ischemic cardiomyopathy, heart failure, revascularization, quality of life.

УДК 616.127-005.8-036.11-031.82-085:547.466

# Можливості диференційованого підходу до призначення кардіопротекторів у хворих з гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST з урахуванням амінокислотного спектра крові

О.Б. Яременко<sup>1</sup>, Н.Х. Іорданова<sup>1</sup>, П.Ф. Дудка<sup>1</sup>, Т.М. Кучмеровська<sup>2</sup><sup>1</sup> Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup> Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, кардіопротекція, амінокислотний склад плазми крові, кверцетин, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат

Захворюваність та смертність від гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у світі залишається високою, незважаючи на застосування нових методів лікування [3, 20]. Один зі шляхів зниження летальності та поліпшення прогнозу у хворих з ГІМ – застосування засобів кардіопротекції [22], головною метою якої є запобігання клітинній смерті [6]. Серед метаболічних кардіопротекторів (МК) рослинного походження активно вивчають і застосовують у клінічній практиці флавоноїди (представники класу поліфенолів), які реалізують свою дію на молекулярному рівні через модуляцію шляхів нейрональної сигналізації [5]. Кверцетин, за даними порівняльних досліджень, характеризується більшою антиоксидантною активністю порівняно з іншими флавоноїдами [14]. Серед синтетичних МК привертає увагу група оксипіридинів. Порівняльний аналіз виявив, що похідні 3-піридинолів при взаємодії з пероксильними радикалами стійкіші до окиснення порівняно з фенолами і також характеризуються геропротекторною та протиішемичною дією [10, 24]. Цитопротекторні властивості одного з найвідоміших представників цієї групи – 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сук-

цинату – обумовлені, по-перше, наявністю в його складі сукцинату. Останній здатен підтримувати активність сукцинатоксидазного ФАД-залежного енергетичного ланцюга циклу Кребса, пригнічення якого в умовах гіпоксії відбувається пізніше, ніж НАД-залежної ланки. З 3-оксипіридином у складі 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату пов'язані антиоксидантні властивості останнього. Завдяки своїм протирадикальним властивостям 3-оксипіридин стабілізує біомембрани і відновлює функціональну активність клітин [7].

У клінічних дослідженнях обидва МК продемонстрували здатність зменшувати вогнище некрозу в міокарді та позитивно впливали на скоротливу здатність і електричну активність міокарда при ГІМ [8, 9, 13, 25]. Терапевтична ефективність МК залежить не лише від віку, статі та наявності коморбідної патології у хворого, а й від індивідуального стану ендогенних механізмів кардіопротекції [23], від утворення активних метаболітів, з якими пов'язані кардіопротекторні властивості препаратів [32]. Своєю чергою активність перебігу процесів метилювання, глюкуронідації, сульфонування та окиснення препара-

тів з утворенням активних метаболітів залежить від амінокислотного спектра, який є як субстратом, так і регулятором активності ферментів [17]. Аналіз та інтерпретація всього спектра амінокислот у фізіологічних рідинах є особливо важливими, якщо виявляється, що пацієнт не відповідає на стандартну терапію, як це очікувалося, і виникає потреба змінювати лікування [15]. Крім впливу на фармакодинаміку і фармакокінетику МК, доведено роль амінокислот у патогенезі ГІМ. Вони обумовлюють розвиток ендотеліальної дисфункції, міокардіального фіброзу, гіпертрофії кардіоміоцитів, патологічного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) і, як наслідок, виникнення діастолічної та систолічної (СДЛШ) дисфункції ЛШ [26, 38].

Враховуючи зазначене вище, є підстави припускати, що від амінокислотного спектра плазми крові (АСП) може залежати ефективність застосування різних за хімічною будовою МК у хворих з ГІМ, проте публікацій про такі дослідження нами не знайдено.

Мета роботи – порівняти ефективність кверцетину та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, оцінити залежність розвитку позитивної відповіді на терапію від вихідного стану амінокислотного спектра плазми крові у хворих з гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST.

## Матеріал і методи

Робота базується на проспективному обстеженні 116 хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST віком 34–74 роки (середній вік  $(59,4 \pm 9,1)$  року), серед яких було 78 (67,2 %) осіб чоловічої статі. Всі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській клінічній лікарні № 3 у період з жовтня 2006 р. до червня 2011 р. Діагноз ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріїв згідно із «Протоколом надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q)» [11] і рекомендацій Європейської асоціації кардіологів [36]. Час від появи перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації становив у середньому  $(13,0 \pm 8,8)$  год, тривалість стаціонарного лікування – в середньому  $(22,1 \pm 8,1)$  доби.

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були підтверджені діагноз ГІМ зі стій-

кою елевацією сегмента ST у перші 3 доби від появи перших симптомів, вік менше 74 років, відсутність ознак спонтанної ревазуляризації вінцевої артерії, що зумовлює інфаркт, та письмова інформована згода пацієнтів на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення пацієнтів у дослідження були проведення ревазуляризаційної терапії, наявність постійної форми фібриляції передсердь, гемодинамічно значущих вад клапанів серця, гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) IV класу за класифікацією Т. Killip і J. Kimball (1969) у день госпіталізації, хронічної серцевої недостатності (ХСН) IIБ–III стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка, цукрового діабету (ЦД) 1-го типу або тяжкої форми ЦД 2-го типу в стадії декомпенсації, хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми, хронічної супутньої патології інших внутрішніх органів в стадії декомпенсації, рівень гемоглобіну  $< 100$  г/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 30$  мл/хв.

Усі хворі з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST отримували медикаментозне лікування згідно із затвердженими стандартами: ацетилсаліцилову кислоту, нефракціонований гепарин, низькомолекулярні гепарини,  $\beta$ -адреноблокатори, нітрати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), статини. Для усунення больового синдрому застосовували ненаркотичні та наркотичні анальгетики. Пацієнтам з ГЛШН II–III класу додатково призначали сечогінні засоби та інфузію нітрогліцерину, а при ГЛШН III класу за потребою – допамін у діуретичній дозі або добутамін. При лікуванні порушень ритму застосовували аміодарон, лідокаїн.

Стандартне лабораторне обстеження передбачало загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів кардіоспецифічних ферментів та/або тропоніну I, коагулограму, розрахунок ШКФ за формулою Кокрофта – Голта (1976).

Ступінь ішемічного пошкодження міокарда визначали за сумою підйомів і знижень сегмента ST на ЕКГ та сумарною кількістю відведень (з 12 стандартних), в яких спостерігали зміщення сегмента ST від ізолінії (в точці J) понад 1 мм: 1) сума підйомів сегмента ST  $\geq 1$  мм у 12 стандартних відведеннях, крім aVR ( $\Sigma$ ел.) у мм; 2) кількість стандартних відведень з підйомом сегмента ST  $\geq 1$  мм (Nел.); 3) сума підйомів і знижень сегмента ST  $\geq 1$  мм у 12 стандартних від-



веденнях, крім aVR ( $\Sigma$  ел./д.) у мм; 4) кількість стандартних відведень з підйомом і зниженням сегмента ST  $\geq 1$  мм (N ел./д.).

Порушення серцевого ритму і провідності реєстрували шляхом приліжкового кардіомоніторингу. Особливо оцінювали наявність життєво небезпечних аритмічних ускладнень (шлуночкової екстрасистоїї високих градацій (III–V класи) за класифікацією B. Lowy, епізодів шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків (ФШ)).

Усім хворим у день госпіталізації та на 10-ту добу проводили ехокардіографію з використанням ультразвукової системи Aloka SSD 1700 (Японія) за загальноприйнятою методикою [12]. Визначали кінцеводіастолічний розмір (КДР) і об'єм (КДО) ЛШ, кінцевосистолічний розмір (КСР) і об'єм (КСО) ЛШ, розраховували кінцеводіастолічний (КДІ), кінцевосистолічний (КСІ), ударний (УІ) і серцевий (СІ) індекс, фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ). При ФВЛШ  $\leq 40$  % діагностували СДЛШ. Порушення регіональної скоротливості оцінювали кількісно за індексом регіональної скоротливості ЛШ (ІРСЛШ). Для оцінки діастолічної функції ЛШ в імпульсному доплерівському режимі визначали показники трансмітрального потоку: максимальну швидкість ранньої фази (VE) та передсердної фази діастолічного наповнення ЛШ (VA), а також їх відношення (VE/VA), прискорення сповільнення (DecRateE) і час сповільнення (DecTE) раннього діастолічного наповнення ЛШ.

У всіх хворих досліджено вміст вільних амінокислот у плазмі венозної крові в день госпіталізації методом іонообмінної рідинно-колонкової хроматографії з використанням автоматичного амінокислотного аналізатора моделі AAA-339 (Mikrotechna, Чехія) за класичною методикою Штейна і Мура [4].

Нормативні величини інструментальних і лабораторних показників отримано при обстеженні 17 практично здорових осіб, зіставних з хворими за віком і статтю.

Пацієнтів рандомізовано за принципом послідовності госпіталізації в дві групи, в яких призначали один із МК, та групу порівняння. Сформовані групи не відрізнялися за вихідними демографічними, клініко-анамнестичними та лабораторно-інструментальними даними, а також за частотою призначення базових медикаментозних засобів (табл. 1).

У I групу ввійшли хворі (n=51), яким, крім стандартної медикаментозної терапії, додатково

призначали внутрішньовенну форму інгібітора 5-ліпоксигенази кверцетину (корвітин, ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) за схемою: початкову дозу – 0,5 г препарату, розчиненого в 50 мл 0,9 % розчину NaCl, вводили внутрішньовенно крапельно впродовж 30–45 хв, далі інфузію повторювали через 2 і 12 год у тій самій дозі. На другу і третю добу препарат вводили інфузійно по 0,5 г з інтервалом 12 год, на четверту та п'яту добу – в дозі 0,5 г з інтервалом 24 год. До II групи ввійшли хворі (n=31), яким, крім стандартної медикаментозної терапії, додатково призначили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (мексикор, ФГУП «Гос. ЗМП», Росія) у дозі 2–3 мг/кг маси тіла пацієнта у вигляді внутрішньовенної крапельної інфузії (препарат розводили в 100–150 мл 0,9 % розчину NaCl) тричі на добу з інтервалом 8 год впродовж 5 діб. Далі препарат вводили внутрішньом'язово в тій самій дозі згідно з інструкцією. Групу порівняння становили 34 хворих, яким було призначено лише стандартну медикаментозну терапію.

Головним критерієм відповіді на лікування вважали зміну маси життєздатного міокарда – динаміку ІРСЛШ з першої (ІРСЛШ1) до десятої доби госпітального періоду (ІРСЛШ10):  $\Delta$ ІРСЛШ = ІРСЛШ1 – ІРСЛШ10. Зменшення ІРСЛШ на десятю добу на мінімальну величину  $\Delta$ ІРСЛШ = 1/16 (=0,0625) означало перехід мінімум одного акінетичного сегмента ЛШ у стан гіпокінезу або одного гіпокінетичного сегмента у стан нормокінезу. Показник  $\Delta$ ІРСЛШ  $\geq 0,0625$  оцінювали як маркер позитивної відповіді на лікування. Пацієнти з позитивною відповіддю на лікування отримали умовну назву – відповідачів. Хворі з  $\Delta$ ІРСЛШ  $< 0,0625$ , тобто без динаміки або негативною динамікою ІРСЛШ, сформували підгрупи так званих невідповідачів.

Статистичну обробку даних виконано з використанням пакетів статистичних програм StatSoft, Inc. (2004) Statistica 7.0. та MedCalc Statistical Software version 12.7.8. Кількісні показники представлено у вигляді середнього арифметичного та його стандартного квадратичного відхилення ( $M \pm \sigma$ ), категоріальні показники – у вигляді частот і відсотків (n, %). Достовірність розбіжностей середніх у незалежних сукупностях оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна – Уїтні для кількісних ознак та критерію  $\chi^2$  (з поправкою Йетса, коли очікувані частоти показників були  $\leq 5$ ) для ознак, виміряних за номінальною шка-

Таблиця 1

Демографічні, клініко-анамнестичні, лабораторно-інструментальні дані на час госпіталізації та базисне лікування хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST

Показник	Група порівняння (n=34)	I група (n=51)	II група (n=31)
Вік, роки, M±σ	62,1±8,4	58,8±9,1	57,4±9,3
Чоловіча стать, n (%)	20 (58,8 %)	39 (76,5 %)	19 (61,3 %)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±σ	27,7±2,9	27,4±3,4	27,9±3,2
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	7 (20,6 %)	11 (21,6 %)	7 (22,6 %)
Стенокардія напруження в анамнезі, n (%)	21 (61,8 %)	25 (49,0 %)	16 (51,6 %)
Попередня нестабільна стенокардія, n (%)	17 (50,0 %)	28 (54,9 %)	19 (61,3 %)
ГІМ в анамнезі, n (%)	5 (14,7 %)	7 (13,7 %)	4 (12,9 %)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	29 (85,3 %)	46 (90,2 %)	25 (80,7 %)
ХСН I-IIA стадії, n (%)	18 (52,9 %)	29 (56,9 %)	16 (51,6 %)
Куріння, n (%)	17 (50,0 %)	28 (54,9 %)	14 (45,2 %)
ЦД, n (%)	3 (8,82 %)	3 (5,88 %)	4 (12,9 %)
ГІМ передньої локалізації, n (%)	16 (47,1 %)	29 (56,9 %)	18 (58,1 %)
Час від перших симптомів до моменту госпіталізації, год, M±σ	14,3±8,4	11,6±9,4	14,1±8,0
ГЛШН, n (%)	15 (44,1 %)	29 (56,9 %)	12 (38,7 %)
ФШ, n (%)	0	2 (3,92 %)	0
Σел., мм, M±σ	8,09±8,98	9,82±10,94	7,97±7,98
Нел., п, M±σ	3,76±2,54	3,96±2,37	3,67±1,83
Σел./д., мм, M±σ	12,2±10,0	15,3±12,2	10,2±8,0
Нел./д., п, M±σ	6,42±2,97	6,82±2,98	5,37±4,33
Гемоглобін, г/л, M±σ	130,4±16,1	134,4±16,8	137,7±12,4
Лейкоцити, · 10 <sup>9</sup> /л, M±σ	9,38±4,18	9,72±2,23	9,72±1,99
Глюкоза, ммоль/л, M±σ	6,05±2,34	5,80±2,36	6,56±2,38
ШКФ, мл/хв, M±σ	75,7±25,9	86,1±35,1	85,2±29,8
Інгібітори АПФ, n (%)	18 (52,9 %)	27 (52,9 %)	16 (51,6 %)
Бета-адреноблокатори, n (%)	30 (88,2 %)	46 (90,2 %)	25 (80,7 %)
Нефракціонований гепарин, n (%)	24 (70,6 %)	33 (64,7 %)	21 (67,74 %)
Низькомолекулярний гепарин, n (%)	21 (61,8 %)	35 (68,6 %)	21 (67,7 %)
Тіенопіридины, n (%)	12 (35,3 %)	19 (37,3 %)	12 (38,7 %)
Ацетилсаліцилова кислота, n (%)	32 (94,1 %)	48 (94,1 %)	31 (100,0 %)
Статини, n (%)	27 (79,4 %)	47 (92,2 %)	27 (87,1 %)

**Примітка.** ІМТ – індекс маси тіла.

лою. Взаємозв'язок між розвитком позитивної відповіді на лікування та потенційними предикторами вивчали за допомогою методу бінарної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Для виявлення амінокислотного показника, який міг би бути незалежним предиктором розвитку позитивної відповіді на лікування, проводили покроковий логістичний регресійний аналіз багатофакторних моделей, які включали кожну амінокислоту та демографічні, анамнестичні, клініко-інструментальні та лабораторні фактори ризику. Аналіз якості кожної регресійної моделі, оцінку її чутливості та специфічності проводили шляхом Receiver Operator Characteristic (ROC) аналізу з визначенням

площі під ROC-кривою (AUC). Різницю показників вважали достовірною при P<0,05.

## Результати та їх обговорення

Застосування МК (n=82) порівняно зі стандартною терапією (n=34) асоціювалося з меншою частотою стійкої/пізньої (на десятю добу госпітального періоду) СДЛШ (8 (9,76 %) проти 9 (26,5 %), P=0,024). При цьому частота СДЛШ у день госпіталізації була однаковою в обох групах (17 (20,7 %) проти 9 (26,5 %), P=0,328). Частота інших ускладнень (госпітальна летальність, стійка/пізня лівошлуночкова недостатність (ЛШН), синдром Дреслера, рання післяінфарктна стенокардія (РПС), рецидив ГІМ, аневризми ЛШ, арит-

Таблиця 2

Динаміка індексу регіональної скоротливості ЛШ на десяту добу госпітального періоду

Показник	Група порівняння (n=34)	Хворі, які отримували МК		
		I група (n=51)	II група (n=31)	Всі хворі (n=82)
ΔІРСЛШ, бали (M±σ)	0,007±0,295	0,078±0,234*	0,063±0,212*	0,072±0,225*
ΔІРСЛШ				
Позитивна динаміка (≥ 0,0625), n (%)	13 (38,2 %)	31 (60,8 %)*	22 (71,0 %)*	53 (64,6 %)*
Негативна динаміка (<0), n (%)	10 (29,4 %)	6 (11,8 %)	5 (16,1 %)	11 (13,4 %)
Без динаміки, n (%)	11 (32,4 %)	14 (27,5 %)	4 (12,9 %)	18 (22,0 %)

**Примітка.** \* – різниця показників достовірна порівняно з такими в осіб групи порівняння (P<0,05).

мії) в групі хворих, терапія яких передбачала МК, достовірно не відрізнялася від групи порівняння. Статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів, які отримували кверцетин і 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, не було.

Аналіз динаміки ІРСЛШ показав, що застосування обох МК супроводжувалося збільшенням маси життєздатного міокарда: в I та II групах достовірно частіше спостерігали позитивну динаміку ΔІРСЛШ порівняно з групою порівняння (табл. 2). При цьому не було суттєвих відмінностей щодо частоти досягнення позитивного результату при застосуванні кверцетину та 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, близько третини хворих не відповіли на лікування позитивними змінами ІРСЛШ.

Аналіз демографічних та анамнестичних даних у підгрупах залежно від відповіді на лікування виявив, що у відповідачів I групи значно рідше відзначали в анамнезі ХСН порівняно з невідповідачами цієї групи (відповідно 14 (45,2 %) та 15 (75,0 %), P<0,05). Куріння в анамнезі значно частіше реєстрували серед невідповідачів II групи порівняно з відповідачами цієї групи (відповідно 7 (77,8 %) та 7 (31,8 %), P<0,05). В групі порівняння відповідачі та невідповідачі за демографічними та анамнестичними даними достовірно не відрізнялися.

Ефективність застосування МК суттєво не залежала від строків госпіталізації і, відповідно, часу ініціації цієї терапії протягом першої доби. Так, серед хворих I групи, які відповіли на лікування, було 20 (64,6 %) пацієнтів, госпіталізованих у перші 12 год від моменту виникнення перших симптомів захворювання, серед невідповідачів – 14 (70,0 %) осіб (P=0,685). У II групі таких хворих було відповідно 13 (59,1 %) і 5 (55,6 %) (P=0,826), у групі порівняння – 6 (46,2 %) і 12 (57,1 %) осіб (P=0,533). Також не виявлено статистично значущих відмінностей за кількістю осіб, госпіталізованих у ранні строки, між підгру-

пами відповідачів та невідповідачів, які отримували різне лікування.

Аналіз клінічних даних показав, що в день госпіталізації у невідповідачів I групи достовірно частіше спостерігали ознаки ГЛШН (16 (80,0 %)) порівняно з відповідачами цієї групи (12 (38,7 %), P<0,01) та з невідповідачами II групи (3 (33,3 %), P<0,05). Підгрупи відповідачів та невідповідачів в I та II групах і групі порівняння не відрізнялися за частотою передньої локалізації ГІМ, частотою призначення наркотичних засобів у день госпіталізації, часом від виникнення перших симптомів захворювання до моменту госпіталізації, величинами систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ), частотою випадків синусової тахікардії.

За частотою реєстрації порушень ритму та провідності у день госпіталізації не виявлено статистично значущих відмінностей між відповідачами та невідповідачами як у межах однієї групи, так і при порівнянні підгруп хворих різних груп. За ЕКГ-показниками пошкодження міокарда в день госпіталізації підгрупи невідповідачів і відповідачів в групах з однаковим лікуванням також не відрізнялися. Проте у невідповідачів I групи показник Σел./д. на момент госпіталізації був достовірно більшим порівняно з невідповідачами II групи ((15,1±10,2) проти (8,88±9,39) мм, P<0,05). Враховуючи порівняно більше пошкодження міокарда ЛШ, про яке свідчить величина зазначеного вище показника ЕКГ, очікувано є виявлена відмінність щодо частоти ГЛШН у день госпіталізації між невідповідачами I і II груп, як зазначено вище.

Аналіз перебігу госпітального періоду ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST показав, що в підгрупі відповідачів I групи рідше діагностували стійку/пізню ЛШН (4 (12,9 %)), а також рідше призначали наркотичні препарати після дня госпіталізації та рідше формувалася аневризма ЛШ (жодного хворого) порівняно з невідповідачами

Таблиця 3

Вихідні рівні амінокислот у плазмі крові хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST залежно від відповіді на лікування

Амінокислоти, мг/дл	Здорові особи	Група порівняння		I група		II група	
		Відповідачі (n=13)	Невідповідачі (n=21)	Відповідачі (n=31)	Невідповідачі (n=20)	Відповідачі (n=22)	Невідповідачі (n=9)
Гомоцистеїн	0,061±0,059	0,075±0,051	0,079±0,061	0,085±0,095	0,052±0,021	0,085±0,070	0,212±0,188 <sup>oo&amp;</sup>
Лізин	2,113±0,633	3,787±0,941 <sup>ooo</sup>	2,411±1,566	2,474±1,516 <sup>##</sup>	2,496±0,750	2,432±1,199 <sup>##</sup>	2,183±0,623
Гістидин	1,188±0,330	1,949±0,600 <sup>ooo</sup>	1,080±0,669	1,182±0,593 <sup>##</sup>	1,187±0,195	1,217±0,665 <sup>##</sup>	1,262±0,436
Аргінін	1,663±0,399	2,072±0,868 <sup>**</sup>	0,899±0,572 <sup>ooo</sup>	1,195±0,879 <sup>##ooo</sup>	1,474±0,751 <sup>#</sup>	1,287±0,900 <sup>*</sup>	0,533±0,304 <sup>ooo&amp;&amp;&amp;#</sup>
Орнітин	0,969±0,508	2,467±0,737 <sup>ooo</sup>	1,747±1,234	1,667±0,989 <sup>°</sup>	1,413±0,399 <sup>°</sup>	1,588±0,904 <sup>°</sup>	1,326±0,743
Аспарагінова кислота	0,686±0,353	1,118±0,291 <sup>°</sup>	0,722±0,599	0,718±0,500 <sup>#</sup>	0,857±0,402	0,647±0,344 <sup>##</sup>	0,469±0,244 <sup>&amp;#</sup>
Треонін	1,287±0,385	1,858±0,367 <sup>oo</sup>	1,209±0,839	1,223±0,647 <sup>#</sup>	1,127±0,405	1,183±0,574 <sup>#</sup>	1,074±0,293
Серин	1,342±0,423	2,664±0,545 <sup>oooo</sup>	1,642±1,082	1,563±0,884 <sup>##</sup>	1,629±0,407	1,696±0,745 <sup>#</sup>	1,406±0,409 <sup>z</sup>
Глутамінова кислота	2,767±2,556	5,452±2,585 <sup>°</sup>	3,304±1,812	4,626±3,244 <sup>°</sup>	4,048±1,720	3,750±2,373 <sup>o#</sup>	2,395±1,354 <sup>&amp;##</sup>
Пролін	0,937±0,374	1,920±0,749 <sup>ooo</sup>	1,451±1,845	1,239±1,021 <sup>#</sup>	1,385±0,878	1,073±0,862 <sup>##</sup>	0,645±0,122 <sup>oo&amp;&amp;</sup>
Гліцин	2,345±1,596	3,384±1,094 <sup>*o</sup>	2,134±1,248	2,259±1,299 <sup>#</sup>	2,136 ± 0,629	2,304±1,264 <sup>#</sup>	1,948±0,786
Аланін	2,841±1,138	6,029±2,051 <sup>ooo</sup>	3,550±2,367	4,071±2,602 <sup>#</sup>	4,110±0,712 <sup>°</sup>	4,209±2,332 <sup>o##</sup>	3,236±1,363 <sup>&amp;#</sup>
Цистеїн	0,364±0,202	0,239±0,153	0,525±0,470	0,616±0,354 <sup>##ooo</sup>	0,534±0,264	0,482±0,292	0,513±0,382
Валін	2,155±0,605	3,948±0,816 <sup>oooo</sup>	2,263±1,571	2,716±1,848 <sup>#</sup>	2,467±0,830	2,332±1,321 <sup>##</sup>	1,876±0,415 <sup>z</sup>
Метіонін	0,274±0,086	0,483±0,087 <sup>oooo</sup>	0,294±0,194	0,321±0,200 <sup>#</sup>	0,295±0,106	0,328±0,171 <sup>##</sup>	0,233±0,108 <sup>z</sup>
Ізолейцин	0,682±0,254	1,164±0,336 <sup>°</sup>	0,752±0,601	0,823±0,645	0,772±0,281	0,773±0,433 <sup>#</sup>	0,631±0,142 <sup>z</sup>
Лейцин	1,497±0,574	3,334±0,723 <sup>oooo</sup>	1,850±1,320	2,103±1,444 <sup>#</sup>	1,911±0,584	1,839±1,058 <sup>###</sup>	1,468±0,315 <sup>z&amp;&amp;</sup>
Тирозин	0,845±0,134	1,640±0,452 <sup>oooo</sup>	0,955±0,540	0,956±0,576 <sup>##</sup>	0,750±0,494 <sup>°</sup>	0,915±0,529 <sup>##</sup>	0,862±0,223
Фенілаланін	1,180±0,416	2,955±1,167 <sup>oooo</sup>	1,435±1,084	1,600±1,233 <sup>#</sup>	1,560±0,536 <sup>°</sup>	1,568±1,278 <sup>##</sup>	0,938±0,674 <sup>o&amp;&amp;&amp;</sup>
Глутамін	3,203±1,756	6,198±2,129 <sup>oo</sup>	5,107±4,005	5,116±3,234	5,844±3,242 <sup>°</sup>	3,819±1,996 <sup>###</sup>	3,657±1,315 <sup>z</sup>
Разом	28,339±8,307	52,662±13,531 <sup>oooo</sup>	33,329±21,511	36,469±19,502 <sup>#</sup>	35,996±9,845	33,444±16,877 <sup>##</sup>	26,656±7,499 <sup>z&amp;</sup>

**Примітка.** Різниця показників достовірна: \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$  порівняно з невідповідачами цієї ж групи; #  $P < 0,05$ , ##  $P < 0,01$  порівняно з хворими з такою ж відповіддю на лікування в групі порівняння; &  $P < 0,05$ , &&  $P < 0,01$  порівняно з хворими з такою ж відповіддю на лікування в I групі; °  $P < 0,05$ , oo  $P < 0,01$ , ooo  $P < 0,001$ , oooo  $P < 0,0001$  порівняно зі здоровими особами.

цієї групи (відповідно 13 (65,0 %),  $P < 0,001$ ; 7 (35,0 %),  $P < 0,01$ ; та 4 (20,0 %),  $P < 0,05$ ). Підгрупи невідповідачів та відповідачів у II групі та групі порівняння достовірно не відрізнялися між собою.

Міжгруповий аналіз виявив, що за частотою стійкої/пізньої ЛШН відповідачі I групи достовірно відрізнялися від відповідачів групи порівняння (відповідно 4 (12,9 %) проти 7 (53,9 %),  $P < 0,05$ ). У підгрупі невідповідачів II групи достовірно частіше спостерігали неускладнений перебіг госпітального періоду (5 (55,6 %) хворих) та рідше виявляли стійку/пізню ЛШН (відповідно 1 (11,1 %) порівняно з невідповідачами I групи (2 (10,0 %),  $P < 0,05$  та 13 (65,0 %),  $P < 0,05$ ). У відповідачів групи порівняння частіше розвивалися життєво небезпечні аритмічні ускладнення в госпітальний період (4 (30,8 %), у відповідачів II групи – жодного випадку,  $P < 0,05$ ). Наведені дані про гірший клінічний перебіг ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST у невідповідачів у групі, в якій призначали кверцетин, можуть свідчити про

недоцільність призначення цього препарату певній категорії хворих і, відповідно, про необхідність розробки методів передбачення результатів такої фармакотерапії.

За даними порівняльного аналізу АСП у день госпіталізації (табл. 3) у невідповідачів II групи та групи порівняння реєстрували достовірно нижчі вихідні рівні аргініну порівняно зі здоровими особами (відповідно на 67,9 та 45,9 %). При цьому в невідповідачів II групи гіпоаргінінемія була найвираженішою (на 41,4 % порівняно з відповідачами своєї групи, а також на 63,8 і 40,5 % відповідно порівняно з невідповідачами I групи та групи порівняння). Крім того, у невідповідачів II групи виявлено найвищий вихідний рівень гомоцистеїну (в 3,5 разу порівняно зі здоровими особами та в 4,1 разу порівняно з невідповідачами I групи). Невідповідачі та відповідачі I групи достовірно не відрізнялися між собою за вихідними рівнями окремих амінокислот. Невідповідачі II групи відрізнялися від невідповідачів I групи нижчим сумарним вмістом амінокислот у

плазмі крові (на 26,9 %) за рахунок менших рівнів аспарагінової кислоти (на 45,3 %), серину (на 13,7 %), глутамінової кислоти (на 48,2 %), проліну (на 53,4 %), аланіну (на 21,3 %), валіну (на 23,9 %), метіоніну (на 21,0 %), ізолейцину (на 81,7 %), лейцину (на 23,2 %), фенілаланіну (на 39,8 %) і глутаміну (на 28,5 %). Відповідачі групи порівняння відрізнялися найбільш вираженою сумарною гіпераміноацидемією за рахунок достовірно вищих рівнів більшості амінокислот плазми крові порівняно зі здоровими особами, а також порівняно з відповідачами I і II груп.

Аналіз амінокислотних співвідношень (в яких числівник і знаменник були представлені вихідним субстратом та кінцевим продуктом однієї хімічної реакції або в яких амінокислоти були пов'язані конкурентними взаємовідносинами за систему транспорту в клітину) виявив, що у відповідачів I групи порівняно зі здоровими особами були значно вищими вихідні відношення глутамін/аргінін (відповідно  $5,52 \pm 4,34$  і  $2,19 \pm 1,45$ ,  $P < 0,001$ ) і глутамінова кислота/аспарагінова кислота ( $7,78 \pm 4,13$  і  $3,62 \pm 1,57$ ,  $P < 0,001$ ), тоді як у невідповідачів цієї групи різниці зі здоровими особами не було. У невідповідачів II групи були достовірно вищими вихідні значення відношень гомоцистеїн/метіонін та лейцин/фенілаланін порівняно зі здоровими особами (відповідно  $1,01 \pm 0,88$  проти  $0,24 \pm 0,17$ ,  $P < 0,01$  і  $1,85 \pm 0,53$  проти  $1,28 \pm 0,33$ ,  $P < 0,05$ ) та відповідачами II групи (відповідно  $0,35 \pm 0,45$ ,  $P < 0,01$ , і  $1,34 \pm 0,53$ ,  $P < 0,05$ ).

При проведенні субаналізу АСП залежно від часу госпіталізації встановлено, що в I, II групах та групі порівняння рання госпіталізація ( $\leq 12$  год) асоціювалася з тенденцією до меншої сумарної аміноацидемії за рахунок менших абсолютних концентрацій майже всіх амінокислот порівняно з пізньою госпіталізацією ( $> 12$  год). При цьому статистично значущими були такі відмінності: в I групі – рівнів аргініну ( $(1,236 \pm 0,768)$  мг/дл у хворих з ранньою госпіталізацією проти  $(2,058 \pm 0,951)$  мг/дл у пацієнтів з пізньою госпіталізацією,  $P = 0,015$ ), орнітину (відповідно  $(1,574 \pm 0,930)$  проти  $(2,182 \pm 0,748)$  мг/дл,  $P = 0,041$ ) та аланіну ( $(4,149 \pm 2,270)$  проти  $(5,897 \pm 2,492)$  мг/дл,  $P = 0,028$ ), в II групі – рівнів лізину ( $(2,056 \pm 1,026)$  проти  $(2,780 \pm 0,993)$  мг/дл,  $P = 0,016$ ) та орнітину ( $(1,280 \pm 0,806)$  проти  $(1,833 \pm 0,850)$  мг/дл,  $P = 0,038$ ). У групі порівняння всі відмінності рівнів амінокислот були статистично незначущими. В I групі відповідачі, госпі-

талізовані в ранні строки, відрізнялися меншими рівнями аргініну ( $(1,003 \pm 0,680)$  мг/дл), серину ( $(1,370 \pm 0,711)$  мг/дл) і проліну ( $(0,910 \pm 0,717)$  мг/дл), а також меншою величиною відношення фенілаланін/тирозин ( $1,48 \pm 0,63$ ) порівняно з невідповідачами, госпіталізованими в такий самий часовий період (відповідно  $(1,555 \pm 0,796)$  мг/дл,  $P = 0,027$ ;  $(2,000 \pm 0,722)$  мг/дл,  $P = 0,041$ ;  $(2,152 \pm 1,805)$  мг/дл,  $P = 0,009$ ; та  $(2,23 \pm 0,55)$  мг/дл,  $P = 0,009$ ). В II групі та групі порівняння відповідачі та невідповідачі, госпіталізовані в ранні строки, не мали достовірних відмінностей за вихідними значеннями показників АСП, так само як і відповідачі та невідповідачі різних груп, госпіталізовані пізніше ніж через 12 год.

За даними логістичного регресійного аналізу позитивну відповідь на лікування в I групі з більшою ймовірністю спостерігали у хворих без ХСН в анамнезі (ВШ=3,64 (95 % ДІ 1,03–12,92),  $P = 0,03$ ), без ознак ГЛШН у день госпіталізації (ВШ=6,33 (95 % ДІ 1,64–24,33),  $P = 0,003$ ), з меншими вихідними значеннями КДІ (ВШ=1,06 (95 % ДІ 1,01–1,11),  $P = 0,001$ ), КСІ (ВШ=1,07 (95 % ДІ 1,01–1,12),  $P = 0,003$ ), ІРСЛШ (ВШ=5,88 (95 % ДІ 1,29–26,74),  $P = 0,011$ ) та DecRateE (ВШ=1,81 (95 % ДІ 1,11–2,96),  $P = 0,007$ ).

За результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу з покроковим виведенням показників та ROC-аналізу вихідне відношення фенілаланін/тирозин виявилось єдиним амінокислотним маркером, який корелював з результатом лікування хворих I групи незалежно від наявності інших чинників, за якими достовірно відрізнялися підгрупи відповідачів і невідповідачів цієї групи (табл. 4).

ROC-аналіз виявив добру якість логістичної регресійної моделі з уведенням відношення фенілаланін/тирозин для прогнозування позитивної відповіді на лікування в I групі (див. табл. 4). Значення відношення фенілаланін/тирозин  $\leq 2,06$  (95 % ДІ 1,29–2,06) у плазмі крові в день госпіталізації характеризувалося чутливістю 81,8 % і специфічністю 71,4 % у прогнозуванні позитивної відповіді у хворих, які отримують кверцетин (рис. 1).

С. Мурт та співавтори виявили достовірно більші величини відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові хворих з великовогнищевим ГІМ порівняно з пацієнтами з дрібновогнищевим ГІМ і кореляцію величини співвідношення з ІМТ, систолічним та діастолічним АТ і ШКФ [29]. У клінічних дослідженнях останніх років зростання

Таблиця 4

Результати багатofакторного логістичного регресійного і ROC-аналізу розвитку позитивної відповіді на лікування у хворих I групи залежно від вихідного відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові

Показник	ВШ (95 % ДІ)	AUC±SE (95 % ДІ)	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
Фенілаланін/тирозин (модель 1)	0,303 (0,104–0,883)	0,745±0,089 (0,573–0,875)	0,006	0,014	0,028
Фенілаланін/тирозин (модель 2)	0,301 (0,099–0,913)	0,797±0,074 (0,630–0,912)	–	0,003	0,034
Фенілаланін/тирозин (модель 3)	0,211 (0,064–0,691)	0,885±0,055 (0,734–0,967)	–	0,0002	0,010
Фенілаланін/тирозин (модель 4)	0,317 (0,109–0,920)	0,740±0,084 (0,564–0,873)	–	0,019	0,035
Фенілаланін/тирозин (модель 5)	0,275 (0,084–0,897)	0,849±0,070 (0,672–0,953)	–	0,003	0,032

**Примітка.** SE – стандартна похибка показника AUC; P<sup>1</sup> – достовірність відмінності AUC від 0,5; P<sup>2</sup> – достовірність для коефіцієнта  $\chi^2$  відповідної моделі логістичної регресії; P<sup>3</sup> – достовірність для коефіцієнта відношення фенілаланін/тирозин у логістичній регресійній моделі; модель 1 – однофакторна логістична регресійна модель з уведенням лише амінокислотного показника; модель 2 – багатofакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові в день госпіталізації, стенокардії напруження, ХСН, перенесеного ГІМ, ЦД в анамнезі, куріння; модель 3 – багатofакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові в день госпіталізації, віку, статі, локалізації ГІМ, часу від початку симптомів до моменту госпіталізації, ознак ГЛШН II–III класу в день госпіталізації; модель 4 – багатofакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові, рівня лейкоцитів і ШОЕ в крові, рівня загального білка в плазмі крові в день госпіталізації; модель 5 – багатofакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові в день госпіталізації, ХСН в анамнезі, ознак ГЛШН II–III класу та СДЛШ у день госпіталізації, вихідних ШКФ та рівня сечовини в плазмі крові.

відношення фенілаланін/тирозин розглядали як маркер зниження активності фенілаланінгідроксилази та дефіциту її кофактора – тетрагідробіоптерину (BH4) [27, 29]. Проте BH4 також є кофактором NO-синтази (NOS), активність якої залежить від його біодоступності [16, 27]. Дефіцит BH4 та інактивація NOS асоціюються з продукцією супероксиданіону і обумовленою останнім вазоконстрикторною дією в умовах

нестачі NO, що посилює ішемічно-реперфузійне пошкодження [19, 33].

Як відомо, кверцетин реалізує один з найважливіших своїх кардіопротекторних ефектів через запобігання зниженню активності ендотеліальної та нейрональної NOS, що супроводжується зменшенням ендотеліальної та міокардіальної дисфункції в умовах оксидантного стресу [18]. Виходячи з наведеного вище, пацієнти з вищим вихідним відношенням фенілаланін/тирозин у плазмі ймовірно мають дефіцит BH4, в умовах якого кверцетин не може реалізувати свій вплив на активність NOS повною мірою. В такій ситуації аргінін метаболізується переважно через посередництво аргінази з продукцією сечовини та через посередництво протеїн-аргінін-метилтрансферази з продукцією метильованих дериватів, зокрема, асиметричного диметиларгініну (АДМА), який посилює оксидантний стрес [16, 34]. У клінічних дослідженнях виявлено зв'язок між рівнем АДМА в плазмі крові та розвитком ускладнень і смертністю у хворих з ГІМ [30, 37]. Відомо, що кверцетин здатен пригнічувати активність аргінази в умовах ГІМ [6, 28]. Отже, можна припустити, що призначення кверцетину в ситуації дефіциту BH4 може погіршувати оксидантний стрес через різке підвищення концентрації АДМА, оскільки за умов зниження активності обох ферментів – NOS і аргінази – метаболізм аргініну відбувається переважно шляхом утворення метильованих дериватів. Підтверджен-

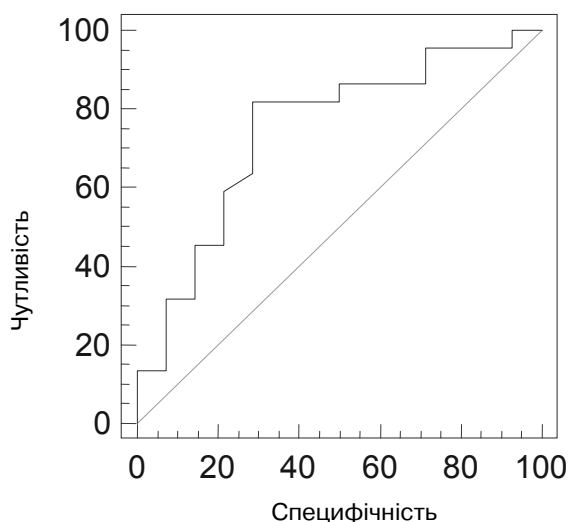


Рис. 1. ROC-крива залежності позитивної відповіді на лікування кверцетином від вихідного відношення фенілаланін/тирозин у плазмі крові хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST.

Таблиця 5

Результати багатофакторного логістичного регресійного і ROC-аналізу розвитку позитивної відповіді на лікування у хворих II групи залежно від вихідного АСП

Показник	ВШ (95 % ДІ)	AUC±SE (95 % ДІ)	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
Гомоцистеїн (модель 1)	0,0002 (0,000–0,715)	0,725±0,110 (0,536–0,869)	0,042	<0,05	<0,05
Гомоцистеїн/метіонін (модель 1)	0,223 (0,057–0,873)	0,790±0,092 (0,607–0,915)	0,002	<0,05	<0,05
Гомоцистеїн/метіонін (модель 2)	0,223 (0,057–0,873)	0,790±0,092 (0,607–0,915)	0,002	0,01	0,03
Лейцин/фенілаланін (модель 1)	0,164 (0,031–0,865)	0,765±0,101 (0,579–0,898)	0,008	0,02	0,03
Лейцин/фенілаланін (модель 2)	0,164 (0,031–0,865)	0,765±0,101 (0,579м0,898)	0,008	0,02	0,03

**Примітка.** SE – стандартна похибка показника AUC; P<sup>1</sup> – достовірність відмінності AUC від 0,5; P<sup>2</sup> – достовірність для коефіцієнта  $\chi^2$  відповідної моделі логістичної регресії; P<sup>3</sup> – достовірність для коефіцієнта амінокислотного показника в багатофакторній моделі логістичної регресії; модель 1 – однофакторна логістична регресійна модель з уведенням лише амінокислотного показника; модель 2 – багатофакторна логістична регресійна модель з уведенням відношення гомоцистеїн/метіонін у плазмі крові, ХСН в анамнезі, куріння.

ням цього припущення можна вважати наші дані про гірший клінічний перебіг захворювання в осіб, яких вважали невідповідачами на лікування кверцетином.

За даними логістичного регресійного аналізу, розвиток позитивного ефекту у відповідь на лікування із додаванням 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату був достовірно асоційованим з відсутністю куріння в анамнезі (ВШ=7,5 (95 % ДІ 1,13–49,56), P=0,017) і меншим вихідним КДО ЛШ (ВШ=1,06 (95 % ДІ 1,01–1,11), P=0,005).

У групі II позитивна відповідь на лікування достовірно корелювала з нижчим рівнем гомоцистеїну в плазмі крові (табл. 5). Рівень гомоцистеїну  $\leq 0,10$  мг/дл (95 % ДІ 0,06–0,31) характеризувався високою чутливістю – 86,4 %, проте був недостатньо специфічним (55,6 %) для прогнозування розвитку позитивної відповіді на лікування. Відношення гомоцистеїн/метіонін  $\leq 0,33$  (95 % ДІ 0,12–0,33) (рис. 2) і відношення лейцин/фенілаланін  $\leq 1,40$  (95 % ДІ 0,82–1,73) характеризувалися приблизно однаковими показниками чутливості (відповідно 77,3 та 72,7 %) і значно вищими, порівняно з рівнем гомоцистеїну, показниками специфічності (77,8 % для обох відношень).

AUC була більшою в логістичній регресійній моделі (як однофакторній, так і багатофакторній) з уведенням відношення гомоцистеїн/метіонін, що свідчить про її кращу якість порівняно з логістичною регресійною моделлю із відношенням лейцин/фенілаланін (див. табл. 5).

Отже, наші результати демонструють, що вихідний стан метаболізму сірковмісних амінокислот – гомоцистеїну та метіоніну – є визначальним для прогнозування позитивної відповіді на лікування у хворих II групи.

Відомо, що 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат належить до групи похідних 3-гідроксипіридину, які є структурними аналогами сполук групи вітаміну B6 (піридоксол, піридоксаль, піридоксамін) [2], дефіцит якого асоціюється з гіпергомоцистеїнемією. Своєю чергою активна форма вітаміну B6 (піридоксаль-5-фосфат) є складовою частиною понад 60 ензимів, які залучені в метаболізм амінокислот (зокрема, аланін- і аспартатамінотрансферази, цистеїнсинтетази, цистатіонін- $\beta$ -синтази, цистатіонінази), ліпідів та імунну відповідь [31]. Дефіцит вітаміну B6 є незалежним фактором ризику розвитку судинних захворювань [31]. Нижча вихідна концентрація гомоцистеїну і відношення гомоцистеїн/метіонін, ймовірно, свід-

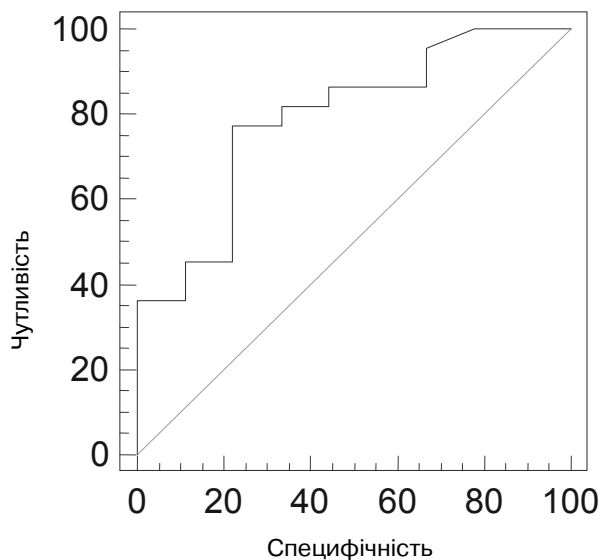


Рис. 2. ROC-крива залежності позитивної відповіді на лікування 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом від вихідного відношення гомоцистеїн/метіонін у плазмі крові хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST.

чать про активність ферментативної системи, відповідальної за метаболізм сірковмісних амінокислот, за якої зберігається можливість реалізації позитивного впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату як попередника піридоксальфосфату.

## Висновки

1. Додавання метаболічних кардіопротекторів (кверцетин, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат) до стандартної фармакотерапії у хворих з гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST супроводжується збільшенням маси життєздатного міокарда – зменшенням індексу регіональної скоротливості лівого шлуночка впродовж десятиденного періоду в 61–71 % пацієнтів, що в 1,7 разу частіше порівняно з лікуванням без метаболічних кардіопротекторів.

2. Ефективність кардіопротекторної терапії значною мірою залежить від амінокислотного спектра плазми крові, насамперед вмісту та співвідношення амінокислот, залучених у процеси реалізації метаболічної дії препаратів. Позитивний ефект від призначення кверцетину асоціюється з меншим вихідним відношенням фенілаланін/тирозин у плазмі крові ( $\leq 2,1$ ). У хворих, які не відповідають зазначеному критерію, від призначення кверцетину слід утримуватися з метою уникнення можливого погіршення клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST.

3. Призначення 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату доцільне у пацієнтів з меншим вихідним відношенням гомоцистеїн/метіонін у плазмі крові ( $\leq 0,33$ ).

## Література

1. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У. и др. Аминокислоты в медицине. – К.: Здоров'я, 1982. – 200 с.
2. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М. и др. Липидснижающее и антиоксидантное действие мексикора у больных сахарным диабетом // *Терапевт. архив.* – 2006. – № 8. – С. 26–29.
3. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу: динаміка та аналіз (Аналітико-статистичний посібник). – К., 2013. – 240 с.
4. Козаренко Т.Д. Ионообменная хроматография аминокислот. – Новосибирск: Наука, 1975. – 134 с.
5. Максютин Н.П., Мойбенко А.А., Мохорт Н.А. и др. Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцетин, корвитин, кватрин / Под ред. А.А. Мойбенко. – К.: Наукова думка, 2012. – 274 с.
6. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. – К.: Наукова думка, 2008. – 520 с.
7. Мурашко Н.К., Галуша А.И., Попов О.В. Нові можливості та перспективи метаболічного кардіоцитопротектора в лікуванні різних форм порушень мозкового кровообігу // *Ліки України.* – 2011. – № 4 (150). – С. 96–100.
8. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Кардиозащитное действие блокатора липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца // *Укр. терапевт. журн.* – 2004. – № 2. – С. 48–55.
9. Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Іркін О.І. та ін. Нові можливості фармакологічного впливу на прогноз у хворих на інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та гострою серцевою недостатністю // *Укр. мед. часопис.* – 2010. – № 4 (78). – С. 34–37.
10. Пашкевич И.В., Букаева Е.О., Плотникова Н.А. Динамика показателей перекисного окисления липидов в сыворотке крови под влиянием производных 3-оксипиридина при индуцированных и перевиваемых неоплазиях // *СТМ.* – 2011. – № 3. – С. 110–112.
11. Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією ST (інфарктом міокарда з зубцем Q) / Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6057>
12. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. – 5-е изд. / Под ред. В.В. Митькова. – М.: Видар. – 1999. – 512 с.
13. Шлякто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. и др. Возможности метаболической терапии больных с ишемическими желудочковыми аритмиями // *Вестник аритмологии.* – 2006. – № 44. – С. 5–11.
14. Akhlaghi M., Bandy B. Preconditioning and acute effects of flavonoids in protecting cardiomyocytes from oxidative cell death // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2012. – Vol. 2012, Article ID 782321, 9 pages – doi:10.1155/2012/782321
15. Bachmann C. Interpretation of plasma amino acids in the follow-up of patients: the impact of compartmentation // *J. Inher. Metab. Dis.* – 2008. – Vol. 31 (1). – P. 7–20.
16. Bendall J.K., Douglas G., McNeill E. et al. Tetrahydrobiopterin in Cardiovascular Health and Disease (review) // *Antioxid. Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20, N 18. – P. 3040–3077.
17. Bernini R., Crisante F., Ginnasi M.C. A Convenient and safe O-methylation of flavonoids with dimethyl carbonate (DMC) // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16. – P. 1418–1425.
18. Challa S.R., Akula A., Metla S. et al. Partial role of nitric oxide in infarct size limiting effect of quercetin and rutin against ischemia-reperfusion injury in normal and diabetic rats // *Indian J. Exp. Biol.* – 2011. – Vol. 49, N 3. – P. 207–210.
19. Cunnington C., Channon K.M. Tetrahydrobiopterin: pleiotropic roles in cardiovascular pathophysiology // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. – P. 1872–1877.
20. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. e28–e292.
21. Go Y.-M., Jones D.P. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – February 15. – Vol. 50 (4). – P. 495–509.
22. Hausenloy D.J., Bøtker H.E., Condorelli G. et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology // *Cardiovasc. Research.* – 2013. – Vol. 98. – P. 7–27.
23. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic // *Lancet.* – 2013. – Vol. 281 (Issue 9861). – P. 166–175.
24. Kutanovas S., Rutkienė R., Urbelis G. et al. Bioconversion of methylpyrazines and pyridines using novel pyrazines-degrading



- microorganisms // *Chemija*.– 2013.– Vol. 24.– № 1.– P. 67–73.
25. Malishevskaja I.V., Ilashchuk T.A., Okipniak I.V. Therapeutic efficacy of quercetin in patients with is ischemic heart disease with underlying metabolic syndrome // *Georgian Med. News*.– 2013.– Vol. 225.– P. 67–71.
26. Mangoni A.A., Zinellu A., Carru C. et al. Serum thiols and cardiovascular risk scores: a combined assessment of transsulfuration pathway components and substrate/product ratios // *J. Translational. Medicine*.– 2013.– Vol. 11.– P. 99.
27. Mangge H., Schnedl W.J., Schröcksnadel S. et al. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with elevated phenylalanine to tyrosine ratios // *Pteridines*.– 2013.– Vol. 24.– P. 51–55.
28. Manjolin L.C., Goncalves dos Reis M.B., do Carmo Maquiaveli C. et al. Dietary flavonoids fisetin, luteolin and their derived compounds inhibit arginase, a central enzyme in *Leishmania (Leishmania) amazonensis* infection // *Food Chemistry*.– 2013.– Vol. 141.– P. 2253–2262.
29. Murr C., Grammer T.B., Meinitzer A. et al. Immune activation and inflammation in patients with cardiovascular disease are associated with higher phenylalanine to tyrosine ratios: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study // *J. Amino Acids*.– 2014.– Vol. 2014, Article ID 783730, 6 pages.– Режим доступу до журн.: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/783730>
30. Nicholls S.J., 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.– P. 2315–2324.
31. Obeid O.A. Plasma amino acid concentrations in patients with coronary heart disease: a comparison between UK Indian Asian and Caucasian men // *Int. J. Vitam. Nutr. Res*.– 2005.– Vol. 75 (4).– P. 267–273.
32. Perez-Vizcaino F. Duarte J., Jimenez R. et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin (review) // *Pharmacological Reports*.– 2009.– Vol. 61.– P. 67–75.
33. Rochette L., Lorin J., Zeller M. et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets? // *Pharmacol. Ther.* – 2013.– Vol. 140, N 3.– P. 239–257.
34. Vanhoutte P.M. Arginine and arginase: endothelial NO synthase double crossed? // *Circulation Research*.– 2008.– Vol. 102.– P. 866–868.
35. Van Oijen M.G., Claessen B.E., Clappers N. et al. Prognostic value of free plasma homocysteine levels in patients hospitalized with acute coronary syndrome // *Am. J. Cardiol.* – 2008.– Vol. 102, N 2.– P. 135–139.
36. Van de Werf F., Bax C.J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 2909–2945.
37. Visser M., Paulus W. J., Vermeulen M.A.R. et al. The Role of asymmetric dimethylarginine and arginine in the failing heart and its vasculature // *Eur. J. Heart Fail.*– 2010.– Vol. 12, N 12.– P. 1274–1281.
38. Wang X., Cui L., Josepha J. et al. Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 2012.– Vol. 52, N 3.– P. 753–760.

Надійшла 16.10.2015 р.

## Возможности дифференцированного подхода к назначению кардиопротекторов у больных с острым инфарктом миокарда со стойкой элевацией сегмента ST с учетом аминокислотного спектра плазмы крови

О.Б. Яременко<sup>1</sup>, Н.Х. Иорданова<sup>1</sup>, П.Ф. Дудка<sup>1</sup>, Т.М. Кучмеровская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

<sup>2</sup> *Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, Киев*

**Цель работы** – сравнить эффективность кверцетина и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, оценить зависимость развития положительного ответа на лечение от исходного состояния аминокислотного состава плазмы крови (АСП) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) со стойкой элевацией сегмента ST.

**Материал и методы.** Обследовано 116 больных, рандомизированных в три группы: в I и II группах дополнительно назначали один из метаболических кардиопротекторов (МК) – кверцетин или 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, в группе сравнения – только базисную терапию согласно утвержденным стандартам. Обследование включало регистрацию ЭКГ, эхокардиографию, определение лабораторных показателей и АСП. Главным критерием ответа на лечение считали динамику индекса региональной сократимости ЛЖ (ДИРСЛЖ) с первого по десятый день госпитального периода. Уменьшение ДИРСЛЖ на величину  $\geq 0,0625$  было маркером положительного ответа на лечение.

**Результаты.** Добавление МК к стандартной фармакотерапии ОИМ со стойкой элевацией сегмента ST сопровождалось увеличением массы жизнеспособного миокарда – уменьшением ИРСЛЖ у 61–71 % больных, что в 1,7 раза чаще по сравнению с лечением без МК. Не отвечавшие на терапию в I группе имели достоверно большую частоту возникновения осложнений, в частности устойчивой/поздней левожелудочковой недостаточности, в госпитальный период заболевания по сравнению с отвечавшими на лечение I группы и не отвечавшими II группы. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа и ROC-анализа исходное отношение фенилаланин/тирозин в плазме крови коррелировало с результатом лечения больных I группы независимо от наличия других факторов (отношение шансов 0,30;  $P=0,014$ ). Отношение фенилаланин/тирозин  $\leq 2,06$  было высокочувствительным (81,8 %) и специфичным (71,4 %) показателем прогнозирования положительного ответа на лечение кверцетином. Во II группе с развитием положительного ответа коррелировало исходное отношение гомоцистеин/метионин независимо от других факторов (отношение шансов 0,22;

$P=0,002$ ). Значение этого отношения  $\leq 0,33$  в день госпитализации было высокочувствительным (77,3 %) и высокоспецифичным (77,8 %) для прогнозирования положительного ответа на лечение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинатом.

**Выводы.** Эффективность МК в значительной степени зависит от АСП, прежде всего – содержания и соотношения аминокислот, задействованных в процессы реализации метаболического действия препаратов. Положительный эффект от назначения кверцетина ассоциируется с меньшим исходным отношением фенилаланин/тирозин в плазме крови ( $\leq 2,1$ ). Назначение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината целесообразно у больных с меньшим исходным отношением гомоцистеин/метионин ( $\leq 0,33$ ).

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, кардиопротекция, аминокислотный состав плазмы крови, кверцетин, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат.

## Possibility of differentiated approach to the usage of cardio protectors in patients with acute ST-elevation myocardial infarction taking into account the plasma amino acid spectrum

O.B. Iaremenko<sup>1</sup>, N.Kh. Iordanova<sup>1</sup>, P.F. Dudka<sup>1</sup>, T.M. Kuchmerovska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to compare the effectiveness of a water soluble form of quercetin (corviten) and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (mexicor), to estimate the dependence of a positive outcome effect of treatment on the baseline amino acid content of plasma (AACP) in pts with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

**Material and methods.** 116 pts with STEMI were prospectively examined and randomized into three groups: the group I and group II included the treatment by one of the metabolic cardio protectors (MC) (corviten or mexicor) in addition to the basic therapy, the control group – only the basic therapy according to the clinical guidelines. The examination of pts included ECG, laboratory tests, echocardiography and AACP analysis on the first and tenth day of hospital period. The outcome treatment effect was measured as a minimal change of wall motion score index ( $\Delta$ WMSI) by 0.0625. The decrease  $\Delta$ WMSI by value  $\geq 0.0625$  was a criterion of positive outcome treatment effect.

**Results.** The usage of MC for pts with STEMI resulted in increase in viable mass of myocardium and decrease in WMSI in 61–71 % of pts (versus 38 % in pts without MC prescription). Non-responders in group I were characterized by significantly higher rate of complicated STEMI, such as persistent/late (on the third day and later) heart failure during the hospital period, compared with responders of group I and non-responders of group II. The results of multivariate logistic regression analysis and ROC-analysis demonstrated that baseline plasma phenylalanine/tyrosine ratio was an independent predictor of positive outcome effect of quercetin treatment (OR=0.30;  $P=0.014$ ). The sensitivity and specificity of baseline value of phenylalanine/tyrosine ratio  $\leq 2.06$  were 81.8 % and 71.4 % respectively. The baseline plasma homocysteine/methionine ratio was an independent predictor of positive outcome effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate treatment (OR=0.22;  $P=0.002$ ). The sensitivity and specificity of baseline value of homocysteine /methionine ratio  $\leq 0.33$  were 77.3 % and 77.8 % respectively.

**Conclusions.** The efficacy of MC largely depends on baseline AACP parameters involved in metabolic action of drugs. The positive effect of quercetin treatment is associated with the lower baseline plasma phenylalanine/tyrosine ratio ( $\leq 2,1$ ), as well as for 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate effect the most important is lower ratio homocysteine /methionine ( $\leq 0.33$ ).

**Key words:** acute myocardial infarction with ST-elevation, cardio protection, amino acid content of plasma, quercetin, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.

УДК 616.12-008.331-02:616.2(088:27)

# Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою гіпертензією – вимога сучасності?

І.О. Живило, Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** легенева гіпертензія, реєстр пацієнтів, катетеризація правих відділів серця, тиск у легеневій артерії

Згідно з визначенням Європейського товариства кардіологів (ЄТК, 2015), легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – це гемодинамічний та патофізіологічний стан, який характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) понад 25 мм рт. ст. у стані спокою та оцінюється за даними катетеризації правих відділів серця [5]. Це група рідкісних захворювань, злов'язних за характером, які без лікування швидко призводять до летального наслідку [2]. В Україні даних про поширеність і смертність від легеневої гіпертензії (ЛГ) та різних її форм немає. Тому назріла проблема створення єдиного реєстру хворих із ЛГ.

Як уже зазначалося, ЛАГ належить до рідкісних захворювань, а її діагностика та лікування дорого коштують, тому пацієнти з таким діагнозом мають спостерігатися у спеціалізованих центрах. Значна частина хворих з ЛАГ має так звані орфанні захворювання: ідіопатичну ЛАГ (ІЛАГ), ЛАГ унаслідок природжених вад серця (ПВС). У травні 2014 р. на базі відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України створено експертний консультативно-діагностичний та лікувальний центр з ЛАГ. Від цього часу в центрі велася реєстрація хворих з ЛГ в електронній таблиці Microsoft Excel. У грудні 2014 р. Благодійною організацією «Благодійний фонд «Життя в усій красі» створено онлайн-реєстр хворих, який функціонує і зараз. Він дає можливість вносити відомості щодо кожного окремого візиту пацієнта до лікаря з урахуванням динаміки параметрів перебігу хвороби.

За даними інших закордонних реєстрів, на ЛАГ хворіють молоді люди працездатного віку, переважно жінки [3, 8, 11]. Відомо, що у хворих, які не отримують адекватного та своєчасного лікування, медіана виживання становить приблизно 2,0–2,5 року.

Мета роботи – проаналізувати та висвітлити річні дані реєстру пацієнтів з різними формами легеневої гіпертензії.

## Матеріал і методи

В одноцентровий реєстр за 14 міс (з травня 2014 р. до серпня 2015 р.) внесено дані 64 хворих: з ідіопатичною ЛАГ – 22 (34,4 %) пацієнти, з ЛАГ, асоційованою із ПВС, – 23 (35,9 %), із хронічною посттромбоемболічною ЛГ – 12 (18,8 %), з ЛАГ, асоційованою із захворюваннями сполучної тканини, – 5 (7,8 %), з ЛАГ, асоційованою із портальною гіпертензією, – 2 (3,1 %). Серед пацієнтів було 48 жінок та 16 чоловіків. Вік хворих – 18–78 років (у середньому (39,67±1,97) року).

Критеріями залучення пацієнтів до реєстру були: вік понад 18 років, середній тиск у ЛА понад 25 мм рт. ст. у спокої за даними катетеризації правих відділів серця або доплерехокардіографії. До критеріїв вилучення відносили ЛГ, асоційовану з ураженням лівої половини серця та захворюваннями легень або гіпоксією, а також ЛГ з невідомими або багатофакторними механізмами.

Згідно з протоколом пацієнтам проведено такі дослідження: збір анамнезу, вимірювання маси тіла та зросту, об'єктивне обстеження, тест

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів з ЛГ

Показник	ЛАГ (n=22)	ЛАГ, пов'язана із захворюваннями сполучної тканини (n=5)	ЛАГ, пов'язана з портальною гіпертензією (n=2)	ЛАГ, пов'язана з ПВС (n=23)	Хронічна посттромбоемболічна ЛГ (n=12)	Усі форми ЛГ (n=64)
Вік, роки, M±m	41,3±3,2	41,40±4,73	30±9	30,78±2,39	54,67±4,30	39,67±1,97
Жінки, n (%)	17 (77,27 %)	5 (100 %)	2 (100 %)	20 (86,96 %)	4 (33,33 %)	48 (75 %)
Чоловіки, n (%)	5 (22,73 %)	0	0	3 (13,04 %)	8 (66,67 %)	16 (25 %)
Зріст, см, M±m	166±2	165±3	173±3	161±1	174±2	166±1
Маса тіла, кг, M±m	65,16±2,27	60,38±1,63	69,5±0,5	55,08±2,66	80,58±3,44	64,51±1,82
Поява скарг, міс, M±m	46,67±14,54	29,50±8,82	30±5	98,56±26,80	55,00±11,68	46,39±8,73
Час від встановлення діагнозу ЛАГ, міс, M±m	27,00±9,92	10,75±6,05	26,5±5,5	190,0±27,1	44,92±12,69	30,80±6,77*

**Примітка.** \* Крім пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ПВС.

із 6-хвилинною ходьбою, доплерехокардіографію, катетеризацію правих відділів серця та ЛА, визначення рівня N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NTpro-BNP), а також насичення змішаної (центральної венозної) крові киснем. Хворим з ІЛАГ під час катетеризації за показаннями виконували вазореактивний тест.

Тест із 6-хвилинною ходьбою проводили в ранковий час у прямому коридорі з доріжкою довжиною 30 м відповідно до рекомендацій робочої групи з легеневих гіпертензій [1]. Оксиметрію здійснювали до та після проби, пацієнт оцінював задишку за шкалою G. Borg (1982), також вимірювали пройдену відстань з точністю до 1 м. Функціональний стан хворих оцінювали за класифікацією ВООЗ [5].

Ехокардіографічне дослідження проводили відповідно до рекомендацій Американської асоціації фахівців з ехокардіографії в М- та В-режимі на апараті ультразвукової системи Toshiba Artida (Японія) [9]. Вивчали такі показники: систолічний тиск у ЛА (СТЛА), врахуваний за швидкістю регургітації на тристулковому клапані, діаметр ЛА, площу правого передсердя, діаметр нижньої порожнистої вени та її колабування, TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion).

Катетеризацію правих відділів серця та ЛА проводили в рентгеноопераційній з використанням катетерів Свана – Ганца за загальноприйнятим протоколом [10]. Для вимірювання тиску та розрахунку показників гемодинаміки використовували гемодинамічний монітор «ЮТАС» (Україна). Вивчали такі показники гемодинаміки:

СТЛА, діастолічний тиск у ЛА, середній тиск у ЛА, хвилинний об'єм крові, серцевий індекс, ударний викид, ударний індекс, тиск у правому шлуночку та у правому передсерді, тиск заклинювання в ЛА, легеневий судинний опір. Серцевий викид визначали методом термодилуції. Проводили забір змішаної венозної крові з ЛА та артеріальної крові для встановлення газового складу і кислотно-лужного балансу.

Рівень NTpro-BNP оцінювали стандартним хемілюмінесцентним методом у лабораторії «ДІЛА».

На момент написання статті в онлайн-реєстр були залучені пацієнти одного центру. Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері шляхом експорту даних онлайн-реєстру в електронну таблицю Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів розраховували за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel.

## Результати та обговорення

Привертає увагу приблизно однакова кількість хворих з ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ПВС (відповідно 22 та 23). У реєстрі не було пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з прийомом ліків або токсинів та ВІЛ-інфекцією. Більшість (70,3 %) хворих становили молоді люди віком менше 44 років. Хворі з хронічною посттромбоемболічною ЛГ були значно старшими за інших пацієнтів ((54,67±4,30) року). На ЛГ переважно страждали жінки у співвідношенні 3 : 1 в усіх групах, окрім пацієнтів з хронічною посттромбоемболічною ЛГ, у яких співвідношення становило 1 : 2 (табл. 1).

Час від появи симптомів захворювання до внесення в реєстр у хворих усіх груп, за винятком пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ПВС, становив у середньому  $(46,39 \pm 8,73)$  міс. Але час від встановлення діагнозу до внесення в цей реєстр у хворих усіх груп, за винятком пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ПВС, становив у середньому  $(30,8 \pm 6,77)$  міс (див. табл. 1).

На момент звернення до центру стан більшості (59,38 %) хворих відповідав III ФК за класифікацією ВООЗ, при цьому II ФК був у 17 (26,56 %) пацієнтів, а IV ФК – у 9 (14,06 %). Порівнянне співвідношення відзначали у хворих з різними формами ЛГ (табл. 2). Пацієнти з III та IV ФК становили 73 %. Ці дані такі ж самі, як і отримані у хворих з ЛГ у США у реєстрі REVEAL FCC (73 %) [3], у французькому реєстрі (75 %) [7], та дещо більші, ніж у реєстрі в Данії (61 %) [8].

При проведенні тесту із 6-хвилинною ходьбою відстань, пройдена пацієнтом, у середньому становила  $(353,97 \pm 13,85)$  м. Найбільшу відстань пройшли хворі з ЛАГ, асоційованою з портальною гіпертензією ( $(413 \pm 25)$  м) та з ПВС ( $(391,35 \pm 21,95)$  м). Насичення крові киснем у середньому дорівнювало  $(91,65 \pm 1,11)$  % на початку тесту та  $(85,85 \pm 2,10)$  % у кінці. Задишку за шкалою G. Borg (1982) оцінили як  $(3,95 \pm 0,25)$  бала (див. табл. 2).

СТЛА, визначений за допомогою ехокардіографії, у пацієнтів з усіма формами ЛГ становив у середньому  $(92,58 \pm 3,10)$  мм рт. ст. Вищі показники СТЛА були в групі ІЛАГ та у групі ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією. Середній тиск у ЛА становив  $(60,62 \pm 2,06)$  мм рт. ст. (див. табл. 2).

СТЛА, визначений при проведенні катетеризації правих відділів серця, в середньому у всіх хворих становив  $(90,80 \pm 4,05)$  мм рт. ст. У однієї пацієнтки діагноз ЛГ не підтверджено після проведення катетеризації. Пацієнтку не залучили в реєстр. Вищі показники СТЛА визначалися при ЛАГ, асоційованій з ПВС, та у групі хронічної посттромбоемболічної ЛГ. Середній тиск у ЛА у хворих з ЛГ усіх форм становив  $(63,05 \pm 3,36)$  мм рт. ст. (див. табл. 2). Вазореактивний тест з ілопростом проведено 16 пацієнтам, у 4 (25 %) була позитивна відповідь. Подібну частоту позитивного вазореактивного тесту (20 %) спостерігали у хворих з ЛАГ за даними швейцарського реєстру [12].

Враховуючи велику кількість неоперованих пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ПВС, середній тиск у ЛА у хворих з ЛГ усіх форм становив 63 мм

рт. ст., що було вищим, ніж у французькому реєстрі (55 мм рт. ст.) [7] та реєстрі REVEAL FCC у США (51 мм рт. ст.) [3].

Для оцінки ступеня ЛГ при всіх формах використовували рекомендації ВООЗ (2003) з виділенням трьох ступенів підвищення тиску в ЛА. Виражений ступінь підвищення тиску в ЛА відзначено в більшості пацієнтів – 41 (64,06 %), середній – у 19 (29,69 %).

Рівень NTpro-BNP виявився значно підвищеним і в середньому становив  $(1914,94 \pm 338,67)$  пг/мл (норма менше 125 пг/мл). Найбільші концентрації NTpro-BNP були в пацієнтів з хронічною посттромбоемболічною ЛГ, а найменші – у хворих з ЛАГ, асоційованою з ПВС (див. табл. 2).

При оцінці ризиків (оцінка 1-річної смертності) у пацієнтів з ІЛАГ використовували такі дані: клінічні симптоми серцевої недостатності та їх прогресування, наявність синкопальних станів, функціональний клас за ВООЗ, рівень NT-proBNP, дані ехокардіографії та гемодинамічні показники, отримані під час катетеризації правих відділів серця. Ризик виявився помірним (5–10 %) у 14 (63,63 %) хворих, високим (> 10 %) – у 5 (22,73 %) та низьким (< 5 %) – у 3 (13,64 %) [5].

Монотерапію призначили більшості (67,19 %) пацієнтів. Монотерапію у вигляді інгібіторів фосфодіестерази-5, а саме силденафілу, призначили 35 (54,69 %) хворим, найбільше у групі ІЛАГ, хронічної посттромбоемболічної ЛАГ та ЛАГ, асоційованої з ПВС. Ілопрост як монотерапію призначено 1 (1,56 %) пацієнту, антагоніст кальцію – 7 (10,94 %) хворим на ЛАГ.

Комбіновану двокomпонентну терапію призначили 21 (32,81 %) пацієнту з ЛГ. Перевагу віддавали комбінації антагоністів кальцію із силденафілом (26,56 %). Дещо рідше (6,25 %) при первинному огляді призначали комбінацію силденафілу з ілопростом (табл. 3).

Легенева ендартеректомія – хірургічне втручання для лікування пацієнтів з хронічною посттромбоемболічною ЛГ. У тих хворих, яким не показана операція, або із залишковою ЛГ після легеневої ендартеректомії, специфічне лікування може поліпшити симптоми і підвищити виживаність [4, 6]. За цей час одному пацієнту нашого центру виконано легеневу ендартеректомію із задовільним результатом (зниження тиску в ЛА з 71 до 20 мм рт. ст. та поліпшення ФК з III до I).

Тривалість життя після встановлення діагнозу ЛГ у середньому становила  $(12,14 \pm 6,38)$  міс. Загальна смертність у пацієнтів з ЛГ протягом

Таблиця 2

Клінічні, інструментальні та лабораторні показники в пацієнтів з різними формами ЛГ

Показник	ІЛАГ (n=22)	ЛАГ, пов'язана із захворюваннями сполучної тканини (n=5)	ЛАГ, пов'язана з портальною гіпертензією (n=2)	ЛАГ, пов'язана з ПВС (n=23)	Хронічна посттромбоемболічна ЛГ (n=12)	Усі форми ЛГ (n=64)
Ступінь ЛАГ, n (%)						
Легкий	1 (4,55 %)	1 (20 %)	0	1 (4,35 %)	1 (8,33 %)	4 (6,25 %)
Середній	9 (40,91 %)	2 (40 %)	0	4 (17,39 %)	4 (33,33 %)	19 (29,69 %)
Виразений	12 (54,54 %)	2 (40 %)	2 (100 %)	18 (78,26 %)	7 (58,33 %)	41 (64,06 %)
ФК за ВООЗ, n (%)						
II	4 (18,18 %)	3 (60 %)	2 (100 %)	6 (26,09 %)	2 (16,67 %)	17 (26,56 %)
III	15 (68,18 %)	–	–	15 (65,22 %)	8 (66,66 %)	38 (59,38 %)
IV	3 (13,64 %)	2 (40 %)	–	2 (8,69 %)	2 (16,67 %)	9 (14,06 %)
Тиск у ЛА за даними ехокардіографії, мм рт. ст., M±m						
Систолічний	93,55±5,03	89,75±7,09	95±20	92,48±5,51	92,92±8,40	92,58±3,10
Середній	59,68±3,19	57,75±4,48	64±9	61,64±3,99	59,08±5,11	60,62±2,06
Тиск у ЛА за даними катетеризації, мм рт. ст., M±m						
Систолічний	83,35±6,40	80,00±6,79	106	107,82±5,02	91,00±14,37	90,80±4,05
Діастолічний	39,00±4,42	25,20±3,76	45	54,18±4,65	36,00±7,71	41,30±2,93
Середній	57,16±4,98	52,25±8,17	70	77,73±4,34	59,75±12,28	63,05±3,36
Дистанція 6-хвилинної ходьби, м, M±m	357,59±28,67	278,50±66,22	413±25	391,35±21,95	291,00±31,95	353,97±13,85
SpO <sub>2</sub> , %, M±m						
На початку	94,85±0,86	95	96,5±0,5	88,43±2,22	90,82±2,72	91,65±1,11
В кінці	91,44±2,35	73±21	98±1	80,67±4,06	86,82±3,93	85,85±2,10
Задишка за G. Borg, бали, M±m	3,84±0,38	5,50±1,26	3±3	3,68±0,27	4,29±0,77	3,95±0,25
NTpro-BNP, пг/мл, M±m	2405,19±534,99	2731,00±1856,79	–	399,53±186,17	2901,5±788,83	1914,94±338,67
Насичення змішаної венозної крові киснем, %, M±m	61,41±3,55	60,9	–	–	65,85±14,65	61,97±3,56

Таблиця 3

Медикаментозна терапія у пацієнтів з різними формами ЛГ, n (%)

Лікування	ІЛАГ (n=22)	ЛАГ, асоційована із захворюваннями сполучної тканини (n=5)	ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією (n=2)	ЛАГ, асоційована з ПВС (n=23)	Хронічна посттромбоемболічна ЛГ (n=12)	Усі форми ЛГ (n=64)
Монотерапія	13 (59,09 %)	2 (40 %)	1 (50 %)	16 (69,56 %)	11 (91,67 %)	43 (67,19 %)
Антагоністи кальцію	3 (13,64 %)	1 (20 %)	–	3 (13,04 %)	–	7 (10,94 %)
Силденафіл	10 (45,45 %)	1 (20 %)	1 (50 %)	12 (52,17 %)*	11 (91,67 %)	35 (54,69 %)
Ілопрост	–	–	–	1 (4,35 %)	–	1 (1,56 %)
Комбінована терапія	9 (40,91 %)	3 (60 %)	1 (50 %)	7 (30,44 %)	1 (8,33 %)	21 (32,81 %)
Антагоністи кальцію та силденафіл	7 (31,82 %)	3 (60 %)	1 (50 %)	5 (21,74 %)	1 (8,33 %)	17 (26,56 %)
Силденафіл та ілопрост	2 (9,09 %)	–	–	2 (8,7 %)	–	4 (6,25 %)

Примітка. \* Один із цих пацієнтів приймав тадалафіл.

періоду спостереження (14 міс) становила 10,94 %. Основна причина смерті – декомпенсація серцевої недостатності.

Обмеження дослідження: на момент написання статті дані реєстру базувалися на спостереженні в одному центрі, інші центри поки що не приєдналися до реєстру; короткий період спостереження на момент написання статті (14 міс).

Враховуючи, що це перший досвід функціонування такого реєстру в Україні, та з огляду на можливість подальшого аналогічного спостереження маємо надію на отримання в майбутньому більш об'єктивної інформації щодо цього захворювання.

## Висновки

1. В Україні хворі на легеневу гіпертензію потребують більш ранньої постановки діагнозу та адекватного призначення специфічної терапії, зокрема комбінованої, для підвищення тривалості та якості життя, зниження частоти випадків госпіталізації та смерті цієї категорії пацієнтів.

2. Ведення всеукраїнського онлайн-реєстру хворих на легеневу гіпертензію дозволить встановити справжню захворюваність і поширеність цього стану, оцінити реальну потребу в специфічному лікуванні, вирішити питання допомоги хворим на загальнодержавному рівні.

## Література

1. Конопльова Л.Ф., Коваленко В.М., Амосова К.М. та ін. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легневих гіпертензій // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Додаток № 3. – С. 3–39.

2. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension // Ann. Intern. Medicine. – 1991. – Vol. 115 (5). – P. 343–349.

3. Frost A.E., Badesch D.B., Barst R.J. et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US contemporary registers // Chest. – 2011. – Vol. 139 (1). – P. 128–137.

4. Galić 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 (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. Galić N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Respiratory J. – 2015. – Vol. 46 (4). – P. 903–975.

6. Galić N., Manes A., Negro L. M. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30 (4). – P. 394–403.

7. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // Amer. J. Respiratory and Critical Care Medicine. – 2006. – Vol. 173 (9). – P. 1023–1030.

8. Korsholm K., Andersen A., Kirkfeldt R.E. et al. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark // Pulmonary Circulation. – 2015. – Vol. 5 (2). – P. 364–369.

9. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Amer. Society Echocardiography. – 2015. – Vol. 28. – P. 1–39.

10. Mann D.L., Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. – 10th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. – 2040 p.

11. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // Eur. Respiratory J. – 2007. – Vol. 30. – P. 104–109.

12. Tueller C., Stricker H., Soccia P. et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry // Swiss Medical Weekly. – 2008. – Vol. 138 (25–26). – P. 379–384.

Надійшла 3.11.2015 р.

## Создание государственного реестра больных с легочной гипертензией – требование современности?

И.А. Живилю, А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко

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

**Цель работы** – проанализировать годовые данные реестра пациентов с различными формами легочной гипертензии (ЛГ).

**Материал и методы.** С мая 2014 г. по август 2015 г. в реестр были внесены данные 64 больных: с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) – 22 (34,4 %) пациента, с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, – 23 (35,9 %), с хронической посттромбоэмболической ЛГ – 12 (18,8 %), с ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, – 5 (7,8 %), с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, – 2 (3,1 %).

**Результаты.** Большинство (70,3 %) пациентов составили молодые люди в возрасте менее 44 лет. ЛГ преимущественно выявляли у женщин в соотношении 3 : 1 во всех группах, кроме пациентов с хронической пост-тромбоэмболической ЛГ, в которой соотношение составило 1 : 2. На момент обращения в центр состояние большинства (59,38 %) больных соответствовало III функциональному классу (ФК) по классификации ВОЗ, при этом II ФК был у 17 (26,56 %) пациентов, а IV ФК – у 9 (14,06 %). Систолическое давление в легочной артерии, определяемое при проведении катетеризации правых отделов сердца, в среднем у всех пациентов составило  $(90,80 \pm 4,05)$  мм рт. ст.

**Выводы.** В Украине больные с ЛГ требуют более ранней постановки диагноза и более адекватного назначения специфической терапии, в том числе комбинированной, для повышения длительности и качества жизни, снижения количества случаев госпитализации и смерти этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, реестр пациентов, катетеризация правых отделов сердца, давление в легочной артерии.

## Is national registry of patients with pulmonary arterial hypertension currently required?

I.O. Zhyvylo, G.D. Radchenko, Yu.M. Sirenko

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

**The aim** – to analyze one-year data from registry of patients with different forms of pulmonary arterial hypertension (PAH).

**Material and methods.** The data of 64 patients with PAH were registered from May 2014 to August 2015: idiopathic PAH – 22 patients (34.4 %), PAH associated with congenital heart diseases – 23 (35.9 %), chronic thromboembolic PAH – 12 (18.8 %), PAH associated with connective tissue diseases – 5 (7.8 %), PAH associated with portal hypertension – 2 (3.1 %).

**Results.** The majority of patients were young subjects < 44 years (70.3 %). Women had PH more often than men (with ratio of 3 : 1) in all groups, except patients with chronic thromboembolic PAH (with ratio 1 : 2). During treatment in the center, the condition of most of the patients (59.38 %) complied to III functional class (FC) according to the WHO classification, 17 patients had FC II (26.56 %), 9 (14.06 %) – FC IV. PA systolic pressure determined by right heart catheterization was in average  $90.8 \pm 4.05$  mm Hg.

**Conclusions.** Taking into account one-year data of a single center registry of patients with PAH, we can conclude that in Ukraine, patients with PAH require earlier diagnosis and more adequate specific therapy, including combined one, to improve quality of life, decrease hospitalizations and mortality.

**Key words:** pulmonary hypertension, registry, right heart catheterization, pulmonary arterial pressure.



УДК 616.12-008.331.1+616.8-009.832

# Аналіз поширеності синдрому обструктивного апное сну у хворих із резистентною артеріальною гіпертензією

Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко

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

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** синдром обструктивного апное сну, резистентна артеріальна гіпертензія, артеріальна жорсткість, швидкість поширення пульсової хвилі, центральний аортальний тиск, гіпертрофія лівого шлуночка

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) – це стан, що характеризується наявністю повторних епізодів обструкції верхніх дихальних шляхів під час сну, що виникають внаслідок ослаблення м'язів верхніх дихальних шляхів та спричинюють часткове (гіпопное) або повне (апное) перекриття повітряного потоку, в результаті чого розвиваються кисневі десатурації та фрагментація сну. Клінічними виявами СОАС є надлишкова денна сонливість, хропіння, порушення уваги та когнітивних функцій.

СОАС, особливо тяжкий, пов'язаний із фатальними та нефатальними серцево-судинними подіями, розвитком та прогресуванням застійної серцевої недостатності, дорожніми пригодами та смертністю від усіх причин [53]. Із урахуванням субклінічного ураження органів-мішеней, СОАС незалежно асоціюється із серцевими (гіпертрофія та дисфункція лівого шлуночка (ЛШ)) [13], судинними (потовщення комплексу інтима – медіа, підвищена артеріальна жорсткість, ендотеліальна дисфункція) [11] та нирковими ускладненнями (підвищення екскреції альбуміну з сечею).

Артеріальна гіпертензія визначається як резистентна до лікування, коли терапевтичні стратегії, які передбачають відповідні заходи з модифікації способу життя в комбінації з лікуванням діуретиком та двома іншими антигіпертензивними препаратами, що належать до різних

класів, в адекватних дозах (у схемі не обов'язково має бути антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), не забезпечують зниження систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску (АТ) менше ніж 140 і 90 мм рт. ст. відповідно [31].

Існує значна доказова база стосовно того, що хворі з резистентною АГ мають значно вищий ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда, інсульту, застійної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок порівняно з пацієнтами із фармакологічно керованою АГ [8, 43].

Низка досліджень вказує на СОАС як на важливий чинник ризику розвитку резистентної АГ, причому виявлено зв'язок між тяжкістю СОАС та рівнем підйому АТ. Також показано, що АГ, яка виникає у пацієнтів із СОАС, є більш тяжкою, резистентною до лікування та асоціюється з несприятливими змінами добового профілю АТ (нічна АГ за даними добового моніторингу АТ) [4, 48].

Головними патогенетичними механізмами, які пов'язують резистентну АГ та СОАС, вважають:

- гіперальдостеронізм. Резистентна АГ високо корелює із гіперальдостеронізмом, який сприяє накопиченню рідини на внутрішній поверхні ший і таким чином може погіршувати СОАС. У дослідженні M.N. Pratt-Ubunama та спі-

вавторів [44] виявлено позитивну кореляцію між рівнем альдостерону та тяжкістю СОАС, що спостерігалася лише у хворих із резистентною АГ та не була вираженою в осіб з нормальним АТ. Також є свідчення того, що блокада альдостерону у хворих із резистентною АГ може також поліпшувати тяжкість апное одночасно зі зниженням АТ [14, 44];

- спричинене епізодами апное сну підвищення симпатичної активності, яке зберігається навіть удень та супроводжується прискоренням частоти скорочень серця. Можливим механізмом цього є підвищення хеморецепторної активності, навіть під час нормоксії. Порівняно з пацієнтами, зіставними за масою тіла, хворі з СОАС мають знижену варіабельність серцевого ритму та підвищену варіабельність АТ. У Framingham Heart Study встановлено, що низька варіабельність серцевого ритму – це передумова розвитку АГ у майбутньому, [47], а підвищена варіабельність АТ збільшує ризик ураження органів-мішеней у хворих на АГ;

- спричинені СОАС інтермітивні гіпоксії, які супроводжуються вивільненням ендотеліну та інших вазоактивних речовин, що спричинюють вазоконстрикцію. Викликані гіпоксіями циклічні зміни рівня ендотеліну протягом ночі при СОАС призводять до розвитку резистентної АГ [26];

- ожиріння [23]. Ожиріння є значним чинником ризику як для резистентної АГ, так і для СОАС [4, 15, 43], а також частою характеристикою таких хворих [4]. Можливими механізмами спричиненої ожирінням АГ є зменшення екскреції натрію, підвищення симпатичної активності, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [4].

Резистентна гіпертензія в пацієнтів із СОАС є переважно систолічною і більш вираженою у нічний час [28, 29]. Оскільки нічний САТ – більш вагомий предиктор серцево-судинної захворюваності та смертності, ніж денний, нічні підвищення САТ при СОАС можуть приєднуватися до несприятливих впливів рефрактерної АГ. Пацієнти зі зменшенням нічного зниження АТ (non-dipper) частіше мають СОАС.

Залежно від дослідженої популяції та застосованих медичних критеріїв, поширеність резистентної АГ становить 5–30 % від загальної популяції хворих з АГ [9, 16]. Справжня поширеність резистентної АГ практично невідома через те, що значна частина резистентності виникає через неприхильність або неадекватне лікування

хворих. Так, у популяційному дослідженні понад 16 000 дорослих у США поширеність резистентної АГ становила 8,9 % серед осіб із АГ та 12,8 % серед осіб, які приймають антигіпертензивну терапію [43]. Поєднання СОАС та АГ дуже часте. Більше ніж 50 % хворих на СОАС мають АГ [46], і принаймні 30 % хворих на АГ мають СОАС, часто не діагностований [17, 52].

Враховуючи вкрай несприятливе поєднання АГ, особливо резистентної, та СОАС, важливим є вивчення частоти поєднання цих станів. Популяційних досліджень щодо асоціації СОАС та резистентної АГ недостатньо, а в численних дослідженнях на базі клінік дані про асоціацію між резистентною АГ та СОАС існують значні розбіжності [5, 10, 28, 43]. В Україні таких досліджень немає.

Мета роботи – проаналізувати поширеність синдрому обструктивного апное сну і стан пружно-еластичних властивостей артерій у хворих з резистентною артеріальною гіпертензією.

## Матеріал і методи

Обстежено хворих на АГ, які отримують антигіпертензивну терапію. У дослідження залучено 149 осіб (112 (75,2 %) чоловіків та 37 (24,8 %) жінок) віком у середньому (53,12±2,43) року з рівнем АТ у середньому (150,17±5,77)/(94,43±3,60) мм рт. ст. У 90 пацієнтів діагностовано резистентну АГ; у 59 хворих, які приймали 1–3 препарати, АГ була визнана як медикаментозно контрольована.

Критерії вилучення з дослідження: вік менше 20 та більше 80 років; симптоматична АГ; синдром нічного апное центрального характеру (за даними сомнологічного дослідження); груба патологія верхніх дихальних шляхів; хронічна серцева недостатність ІІА стадії і вище; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда, перенесені менш як 3 місяці тому; декомпенсований цукровий діабет; постійна або персистентна фібриляція передсердь; швидкість клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв; психічні розлади, залежності.

Характеристику груп пацієнтів наведено в табл. 1.

Згідно з протоколом дослідження, СОАС діагностували за допомогою приладу Somnocheck micro (Weinmann, Німеччина), з використанням індексів апное та гіпноное (apnea and hypopnea index, AHI) або індексу респіраторних розладів

Таблиця 1  
Характеристики пацієнтів, залучених у дослідження (M±m)

Показник	Контрольована АГ (n=59)	Резистентна АГ (n=90)
Вік, роки	46,80±2,76	54,08±2,31*
Зріст, м	1,75±0,02	1,73±0,02
Маса тіла, кг	100,31±4,76	106,66±5,25
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	32,78±1,52	35,37±1,55
САТ, мм рт. ст.	133,90±2,79	160,84±5,98***
ДАТ, мм рт. ст.	85,98±2,44	99,97±3,71**
Добовий САТ, мм рт. ст.	131,88±2,85	143,26±4,30*
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	79,10±1,90	85,50±3,19

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з контрольованою АГ: \* – P<0,05; \*\* – P<0,005; \*\*\* – P<0,001.

(respiratory disturbance index, RDI). Автоматично, за допомогою програмного забезпечення апарата, розраховували індекси центральних та обструктивних респіраторних подій. СОАС діагностували при АНІ > 5 подій за 1 год [15].

Пружно-еластичні властивості артерій, згідно з протоколом дослідження, оцінювали методом апланаційної тонометрії за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor, Medical Pty Ltd., Австралія), з'єданого з персональним комп'ютером. Дослідження проводили за рекомендованою методикою, з автоматичним розрахунком швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типу, індексу аугментації (Aix) [50].

Пацієнтам виконували ехокардіографічне дослідження за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція). Ультразвукове дослідження серця, згідно з протоколом дослідження, проводили в М- та В-режимах за стандартним протоколом [25]. Визначали розмір лівого передсердя, кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри ЛШ, фракцію викиду ЛШ. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства з ехокардіографії [25]:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 (1,04 [(КДР + ТЗС + ТМШП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6.$$

де КДР – кінцеводіастолічний розмір ЛШ; ТЗС – товщина задньої стінки ЛШ; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; 1,04 та 0,8 – розрахункові коефіцієнти.

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) вираховували за формулою:

Таблиця 2  
Розподіл СОАС за ступенями тяжкості у хворих з резистентною та медикаментозно контрольованою АГ

Показник	Контрольована АГ (n=59)	Резистентна АГ (n=90)
Нормальна сомнограма	20 (33,9 %)	10 (11,1 %)**
СОАС	39 (66,1 %)	80 (88,9 %)**
Легкий	14 (28,8 %)	24 (26,7 %)
Середній	9 (15,3 %)	22 (24,4 %)
Тяжкий	13 (22 %)	34 (37,8 %)*

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з контрольованою АГ: \* – P<0,05; \*\* – P<0,005.

$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / \text{площа поверхні тіла}.$

Гіпертрофію ЛШ діагностували за такими ехокардіографічними критеріями: ІММЛШ для чоловіків > 115 г/м<sup>2</sup>, для жінок > 95 г/м<sup>2</sup> [31].

Денну сонливість визначали методом опитування за шкалою Epworth Sleepiness Scale і оцінювали залежно від відповідей за балами: 0 – ніколи не засну; 1 – низька ймовірність заснути; 2 – середня ймовірність заснути; 3 – висока ймовірність заснути. Ймовірність наявності СОАС залежно від результатів тестування пацієнтів за цією шкалою оцінювали таким чином: відсутність СОАС – (8,0±3,5) бала; СОАС легкого ступеня тяжкості – (11,0±4,2) бала; СОАС середнього ступеня тяжкості – (13,0±4,7) бала; СОАС важкого ступеня – (16,2±3,3) бала [1].

Добове моніторування АТ (ДМАТ), згідно з протоколом дослідження, здійснювали за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартною методикою [36]. Критеріями АГ вважали 24-годинний САТ ≥ 130 мм рт. ст. та/або 24-годинний ДАТ ≥ 80 мм рт. ст.

Результати обробляли за допомогою програм Windows Office та SPSS. Дані представлені у вигляді M±m. Різницю показників вважали достовірною при P<0,05.

## Результати та їх обговорення

Показники поширеності та розподіл СОАС за ступенями тяжкості у хворих з резистентною та медикаментозно контрольованою АГ наведено в табл. 2, 3.

За показниками сомнографії у хворих з резистентною АГ достовірно (P<0,05) вищою була поширеність СОАС важкого ступеня та достовірно (P<0,005) меншою була частка осіб з нормальною сомнограмою порівняно з хворими з медикаментозно контрольованою АГ (див. табл. 2).

Таблиця 3

Результати обстеження пацієнтів ( $M \pm m$ )

Показник	Контрольована АГ (n=59)	Резистентна АГ (n=90)
АНІ, подій за 1 год	22,79±6,43	32,31±6,48
SpO <sub>2</sub> , %	78,25±2,86	75,00±2,60
Оцінка за шкалою ESS, бали	7,95±1,02	8,99±1,21
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	100,06±5,43	123,98±8,30*
ШППХе, м/с	9,98±0,50	11,93±0,65*
ШППХм, м/с	8,45±0,32	9,53±0,40*
Aix, %	13,83±2,60	18,30±2,29
Центральний АТ, мм рт. ст.	119,10±1,90	139,40±5,56**
Кількість антигіпертензивних препаратів	1,84±0,17	3,72±0,20**

**Примітка.** SpO<sub>2</sub> – мінімальна сатурація крові киснем; ESS – шкала Epworth Sleepiness Scale. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з контрольованою АГ: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,0001$ .

Виявлено, що хворі з резистентною АГ достовірно старші, мають вищі показники добового САТ та вищі значення офісного САТ і ДАТ. Серед хворих із резистентною АГ поширеність СОАС була достовірно вищою (88,9 проти 66,1 %,  $P < 0,005$ ) порівняно з хворими з медикаментозно контрольованою АГ. При цьому АНІ у хворих з резистентною АГ мав тенденцію до вищих значень.

Встановлено, що ІММЛШ у хворих з резистентною АГ був достовірно вищим порівняно з хворими з медикаментозно контрольованою АГ ( $P < 0,05$ ).

Достовірно вищою були показники ШППХе та ШППХм, що свідчило про підвищення жорсткості артерій у хворих із резистентною АГ порівняно з хворими з медикаментозно контрольованою АГ ( $P < 0,05$ ). Також виявлено тенденцію до збільшення індексу аугментації у хворих із резистентною АГ (див. табл. 3).

У хворих з резистентною до лікування АГ виявлено достовірно вищі показники центрального АТ порівняно з хворими з медикаментозно контрольованою АГ ( $P < 0,0001$ ).

A.G. Logan та співавтори виявили, що в пацієнтів із рефрактерною до лікування АГ вірогідність СОАС, який діагностують при АНІ  $\geq 10$  подій за 1 год, досягає 83 % [28]. Усім учасникам проводили полісомнографію (ПСГ) та ДМАТ. Дослідники дійшли висновку, що СОАС відіграє роль у розвитку резистентності АГ.

L. Grote та співавтори провели сомнологічне дослідження у 599 пацієнтів з документованим

анамнезом АГ та/або попередньо початою антигіпертензивною терапією. Встановлено, що RDI був достовірно вищим у хворих із неконтрольованою гіпертензією (АТ  $\geq 160/95$  мм рт. ст.,  $n=463$ ) –  $34,0 \pm 26,8$  проти  $27,0 \pm 23,5$  ( $P < 0,01$ ). Вірогідність неконтрольованої АГ збільшувалася приблизно на 2 % на кожен одиницю RDI ( $B=0,019$ ,  $P=0,006$ ) [20]. У результаті дослідження СОАС визнано незалежним предиктором неконтрольованої гіпертензії в пацієнтів віком понад 50 років.

У дослідженні S.C. Gonçalves та співавторів СОАС виявлено у 71 % пацієнтів з резистентною АГ та у 38 % осіб групи контролю [18]. Зроблено висновок, що СОАС має незалежний зв'язок із резистентною АГ (відношення шансів 4,8; 95 % довірчий інтервал 2,0–11,7).

У дослідженні M. Gus та співавторів [21] виявлено, що ризик СОАС, оцінений за допомогою Берлінського опитувальника, був достовірно вищим у хворих із резистентною АГ порівняно з хворими з медикаментозно контрольованою АГ. У дослідження залучено 63 пацієнтів із резистентною АГ (САТ  $\geq 140$  мм рт. ст. та/або ДАТ  $\geq 90$  мм рт. ст. при використанні мінімум трьох антигіпертензивних препаратів, включаючи діуретик). Групу контролю становили 63 пацієнти з медикаментозно контрольованою АГ. Усім хворим проводили ДМАТ та сомнологічне дослідження за допомогою портативного монітора. Між групами порівнювали поширеність високого ризику СОАС за Берлінським опитувальником та шкалою ESS ( $> 10$ ). Поширеність високого ризику в обох групах становила 44 % за ESS. За допомогою Берлінського опитувальника виявлено більшу поширеність високого ризику СОАС у групі резистентної АГ (78 проти 48 %,  $P < 0,001$ ). Встановлено, що ризик СОАС незалежно асоціювався із резистентною АГ. Чутливість та специфічність для діагностики СОАС становили відповідно 85,5 та 65 %.

У подібному дослідженні D.A. Calhoun та співавторів [5] у 63 % хворих з резистентною АГ при використанні Берлінського опитувальника виявлено високий ризик СОАС.

В обсерваційному дослідженні 125 пацієнтів віком у середньому ( $52 \pm 10$ ) років (43 % чоловіки, АТ ( $176 \pm 31$ )/( $107 \pm 19$ ) мм рт. ст.) СОАС, який діагностували при АНІ  $> 15$  подій за 1 год, визначено найчастішим станом, асоційованим із резистентною АГ (64 %), після нього – первинний альдостеронізм (5,6 %), стеноз ниркових артерій

(2,4 %), захворювання паренхіми нирок (1,6 %) та порушення функції щитоподібної залози (0,8 %) [42].

У нашому дослідженні виявлено вищий на 22,7 % показник поширеності СОАС у групі хворих з резистентною АГ, який досягає 88,9 % (проти 66,1 %,  $P < 0,005$ ). І хоча АНІ достовірно не відрізнявся між групами пацієнтів із резистентною та медикаментозно контрольованою АГ, виявлено достовірно вищу (на 15,8 %,  $P < 0,005$ ) поширеність тяжкого СОАС у групі хворих із резистентною АГ.

У дослідженні С.М. Chung та співавторів [7] зареєстровано збільшення плечо-гомількової ШППХ у хворих із резистентною АГ порівняно з особами з контрольованою АГ та пацієнтами з нормальним АТ ( $(19,51 \pm 4,13)$ ,  $(17,37 \pm 3,82)$  та  $(15,59 \pm 3,04)$  м/с відповідно,  $P < 0,05$ ) та достовірно більшу частку пацієнтів із гіпертрофією ЛШ (15,6 % при резистентній АГ, 9,8 % у хворих з контрольованою АГ та 6,2 % у пацієнтів з нормальним АТ ( $P = 0,018$ ); ІММЛШ в осіб з нормальним АТ становив  $(58,0 \pm 55,9)$  г/м<sup>2</sup>, у хворих з контрольованою АГ –  $(103,2 \pm 71,6)$  г/м<sup>2</sup> та  $(112,9 \pm 51,2)$  г/м<sup>2</sup> у групі резистентної АГ ( $P < 0,001$ ).

У нашому дослідженні також виявлено достовірно вищі показники жорсткості артерій та більшу частку пацієнтів із гіпертрофією ЛШ у хворих із резистентною АГ порівняно з хворими з медикаментозно контрольованою АГ.

Системний огляд проведених досліджень свідчить про незалежний вплив СОАС на артеріальну жорсткість, яка може робити додатковий внесок у підвищення АТ та розвиток резистентної АГ [11, 38, 45]. Ряд досліджень вказують на доказове підвищення каротидно-феморальної ШППХ, яка є золотим стандартом вимірювання аортальної жорсткості, в пацієнтів із СОАС порівняно зі здоровими особами [11, 49]. Відомо, що підвищення ШППХ безпосередньо пов'язане з тяжкістю захворювання і є більшим у осіб із СОАС та асоційованою АГ або при наявності інших чинників серцево-судинного ризику [12]. Навіть якщо порівняння проводять між особами з СОАС та без СОАС без інших серцево-судинних чинників ризику, все одно виявляється незалежний вплив СОАС на артеріальну жорсткість [34]. Більше того, в рандомізованих інтервенційних дослідженнях показано, що ефективно лікування СОАС за допомогою СРАР-терапії (Continuous Positive Airway

Pressure) асоціюється з доказовим зменшенням артеріальної жорсткості [12, 24].

Артеріальна жорсткість є результатом структурних змін білків сполучної тканини із внутрішньої поверхні ендотелію та посмугованих м'язових клітин середньої оболонки артеріальної стінки, яка пов'язана із ризиком розвитку та прогресування атеросклерозу, АГ і супроводжується низкою несприятливих ефектів, асоційованих із ендотеліальною дисфункцією [27]. Це зумовлює розвиток зачарованого кола, коли незначні ушкодження спричинюють підвищення САТ, що призводить до подальшого погіршення стану аорти [30, 37] з наступним помірним підвищенням САТ і подальшим прогресуванням ізольованої систолічної АГ та розвитком резистентної АГ [32, 51]. Погано контрольована АГ сприяє прогресуванню судинного ушкодження. Так формується зачароване коло, коли артеріальна жорсткість призводить до підвищення АТ і, таким чином, прогресування АГ. Останні дані підтримують гіпотезу, що прогресування жорсткості великих артерій супроводжується прогресуванням від легкої до тяжкої стадії АГ з розвитком важко контрольованої АГ [32].

У дослідженні S.L. Daugherty та співавторів [8] показано, що хворі з резистентною АГ мають вищий ризик серцево-судинних подій (таких як смерть, інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт, хронічна хвороба нирок). Із 250 750 пацієнтів із АГ у 1,9 % розвинулася резистентна АГ у середньому впродовж 1,5 року від початку лікування. Хворі з резистентною АГ були старшими, частіше чоловічої статі, частіше мали цукровий діабет, ніж пацієнти без резистентної АГ. Частота розвитку серцево-судинних подій у хворих із резистентною АГ була достовірно вищою порівняно з хворими без резистентної АГ (18 проти 13,5 % відповідно; відносний ризик 1,47; 95 % ДІ 1,33–1,62;  $P < 0,001$ ) після стандартизації за клінічними характеристиками пацієнтів. Встановлення цього прогресування клінічно важливе, оскільки дозволяє шляхом визначення артеріальної жорсткості виявляти на ранньому етапі пацієнтів з ризиком розвитку резистентної АГ [7] та вчасно застосовувати заходи з модифікації способу життя та чинників ризику, таких як СОАС.

Так, у дослідженні з вивчення ефективності СРАР-терапії саме у хворих із резистентною АГ доведено її ефективність щодо контролю АТ [29].

У дослідженні М.А. Martinez-Garcia та співавторів показано, що в 33 пацієнтів із резистентною АГ прихильність до СРАР-терапії зумовлювала зменшення САТ, особливо вночі, та нормалізацію нічного профілю АТ [33].

У дослідженні Т.А. Dernaika та співавторів за участю пацієнтів із СОАС і резистентною АГ (42 особи) та контрольованою АГ (56 осіб) використання СРАР-терапії дозволяло зменшити кількість антигіпертензивних препаратів у 71 % осіб із резистентною АГ та суттєво не вплинуло на режим антигіпертензивної терапії у контрольній групі [10].

Результати цих досліджень свідчать, що лікування СОАС за допомогою СРАР-терапії у хворих із резистентною АГ приводить до помірного зниження АТ. Це дуже значущий результат, адже зниження АТ навіть на кілька мм рт. ст. зумовлює значне зниження серцево-судинного ризику [6].

Враховуючи високий серцево-судинний ризик, пов'язаний із СОАС та резистентною АГ, наявні настанови із ведення АГ відносять СОАС до модифікованих причин, які мають бути скориговані в осіб із резистентною АГ для належного ведення обох цих станів [6, 31]. Тому підтвердження діагнозу СОАС у хворих із резистентною АГ потребує застосування специфічних лікувальних стратегій [41], зокрема лікування за допомогою СРАР-терапії.

Діагностика СОАС заснована на комплексі симптомів, клінічних даних та нічному записі параметрів сну та дихання [40]. Структуроване опитування або спеціальні опитувальники можуть бути корисними для оцінювання клінічних симптомів СОАС у пацієнтів із АГ [22, 35], але їхня чутливість та специфічність для денної оцінки СОАС та надмірної денної сонливості недостатні [2]. Точну діагностику здійснюють за допомогою приладів, таких як полісомнографи, портативні монітори. Оскільки на сьогодні немає досліджень, які підтверджують економічну доцільність систематичного проведення ПСГ усім хворим із резистентною АГ, згідно з рекомендаціями Європейського респіраторного товариства / Європейського товариства з гіпертензії [39], її проведення показане всім особам із високою передтестовою ймовірністю СОАС, визначеною за допомогою опитувальників (шкали ESS, Берлінського опитувальника).

Враховуючи значну поширеність СОАС, хворі з резистентною АГ мають пройти скринінг на СОАС. Альтернативою ПСГ може бути викорис-

тання портативних моніторів, що є економічно доступним методом діагностики СОАС та може бути рекомендованим для рутинного використання при обстеженні хворих на АГ, особливо резистентну, та відбору хворих для проведення полісомнографічного дослідження.

## Висновки

1. У хворих із резистентною артеріальною гіпертензією виявлено на 22,8 % достовірно більшу поширеність синдрому обструктивного апное сну порівняно з хворими з медикаментозно контрольованою артеріальною гіпертензією із переважанням синдрому обструктивного апное сну середнього та важкого ступенів (відповідно 24,4 та 37,8 %).

2. У хворих із резистентною артеріальною гіпертензією поширеність синдрому обструктивного апное сну важкого ступеня на 15,8 % більша, ніж у хворих з медикаментозно контрольованою артеріальною гіпертензією.

3. Хворі з резистентною артеріальною гіпертензією мають на 20,3 мм рт. ст. вищий центральний аортальний тиск порівняно з хворими з контрольованою артеріальною гіпертензією ( $P < 0,0001$ ).

4. Хворі з резистентною артеріальною гіпертензією мають на 13,9 % вищий індекс маси міокарда лівого шлуночка порівняно з хворими з контрольованою артеріальною гіпертензією ( $P < 0,05$ ).

5. Хворі з резистентною артеріальною гіпертензією мають на 1,95 м/с вищу швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу та на 1,08 м/с вищу швидкість поширення пульсової хвилі артеріями м'язового типу порівняно з хворими з контрольованою артеріальною гіпертензією, що свідчить про підвищення жорсткості артерій.

6. Враховуючи високу поширеність синдрому обструктивного апное сну у хворих на артеріальну гіпертензію, особливо резистентну, доцільним є використання портативних моніторів з метою скринінгової діагностики та відбору пацієнтів для проведення розширеного полісомнографічного дослідження.

## Література

1. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджений Наказом МОЗ № 384 від 24.05.2012 р. – К., 2012. – 108 с.

2. Abrishami A., Khajehdehi A., Chung F. A systemic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea // *Can. J. Anaesth.*– 2010.– Vol. 57.– P. 427–438.
3. Ben-Dov I.Z., Kark J.D., Ben-Ishay D. et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep // *Hypertension.*– 2007.– Vol. 49.– P. 1235–1241.
4. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education of the Council for High Blood Pressure Research // *Hypertension.*– 2008.– Vol. 51.– P. 1897–1904.
5. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A. et al. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea // *Chest.*– 2004.– Vol. 125.– P. 112–117.
6. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA.*– 2003.– Vol. 289.– P. 2560–2572.
7. Chung C.M., Cheng H.W., Chang J.J. et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patients // *Clin. Interv. Aging.*– 2014.– Vol. 9.– P. 495–502.
8. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation.*– 2012.– Vol. 125.– P. 1635–1642.
9. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring // *Hypertension.*– 2011.– Vol. 57.– P. 171–174.
10. Dernaika T.A., Kinasewich G.T., Tawk M.M. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea // *J. Clin. Sleep. Medicine.*– 2009.– Vol. 5 (2).– P. 103–107.
11. Doonan R.J., Scheffler P., Lalli M. et al. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systemic review // *Hypertens. Res.*– 2011.– Vol. 34.– P. 23–32.
12. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C. et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2007.– Vol. 176.– P. 706–712.
13. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C. et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodelling // *Chest.*– 2007.– Vol. 131.– P. 1379–1386.
14. Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone // *J. Hum. Hypertens.*– 2012.– Vol. 26 (5).– P. 281–287.
15. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults // *J. Clin. Sleep Med.*– 2009.– Vol. 5 (3).– P. 263–276.
16. Fagard R.H. Resistant hypertension // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 254–261.
17. Fletcher E.C., DeBehnke R.D., Lovoi M.S. et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension // *Ann. Intern. Med.*– 1985.– Vol. 103.– P. 190–195.
18. Gonçalves S.C., Martinez M., Gus et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study // *Chest.*– 2007.– Vol. 132.– P. 1858–1862.
19. Gonzaga C.C., Gaddam K.K., Ahmed M.I. et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension // *J. Clin. Sleep Medicine.*– 2010.– Vol. 6 (4).– P. 363–368.
20. Grote L., Hedner J., Peter J.H. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension // *J. Hypertens.*– 2000.– Vol. 18.– P. 679–685.
21. Gus M., Gonçalves S.C., Martinez M. et al. Risk for obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study // *Amer. J. Hypertension.*– 2008.– Vol. 21 (7).– P. 832–835.
22. Johns M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale // *Chest.*– 1993.– Vol. 103.– P. 30–36.
23. Khan A., Patel N.K., O'Hearn D.J. et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea // *Intern. J. Hypertension.*– 2013.– Vol. 201.
24. Kohler M., Pepperell J.C., Casadei B. et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS // *Eur. Respir. J.*– 2008.– Vol. 32.– P. 1488–1496.
25. Lang R.M., Bierig M., Devreux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2006.– Vol. 7.– P. 79–108.
26. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder // *Sleep Med. Rev.*– 2003.– Vol. 7.– P. 35–51.
27. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 2588–2605.
28. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A.C. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension // *J. Hypertens.*– 2001.– Vol. 19.– P. 2271–2277.
29. Logan A.G., Tkacova R., Perlikowski S.M. et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex // *Eur. Respir. J.*– 2003.– Vol. 21.– P. 241–247.
30. London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. et al. Pannier B. Arterial stiffness: pathophysiology and clinical impact // *Clin. Exp. Hypertens.*– 2004.– Vol. 26.– P. 689–699.
31. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 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.
32. Martins L.C., Figueiredo V.N., Quinaglia T. et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness // *J. Hum. Hypertens.*– 2011.– Vol. 25.– P. 632–653.
33. Martinez-Garcia M.A., Gomez-Aldavari R., Soler-Cataluna J.J. et al. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension // *Eur. Respiratory J.*– 2007.– Vol. 29 (5).– P. 951–957.
34. Nagahama H., Soejima M., Uenomachi H. et al. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome patients // *Intern. Med.*– 2004.– Vol. 43.– P. 184–188.
35. Netzer N.C., Stoohs R.A., Netzer C.M. et al. Using the Berlin Questionnaires to identify patients at risk for the sleep apnea // *Ann. Intern. Med.*– 1999.– Vol. 131.– P. 485–491.
36. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al.; the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31.– P. 1731–1767.
37. O'Rourke M.F. Clinical assessment of arterial stiffness // *Am. J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 20.– P. 839.
38. O'Rourke M.F., Nichols W.W. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension // *Hypertension.*– 2005.– Vol. 45.– P. 652–658.
39. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea // *J. Hypertens.*– 2012.– Vol. 30.– P. 633–646.

40. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. ERS/ESH Task force report // Eur. Resp. J.– 2013.– Vol. 41.– P. 523–538.
41. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G. et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension // Hypertension Research.– 2014.– Vol. 37.– P. 601–613.
42. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension // Hypertension.– 2011.– Vol. 58 (5).– P. 811–817.
43. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 // Hypertension.– 2011.– Vol. 57.– P. 1076–1080.
44. Pratt-Ubunama M.N., Nishizaka M.K., Boedefeld R.L. et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension // Chest.– 2007.– Vol. 131.– P. 453–459.
45. Schillaci G., Bilo G., Pucci G. et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases // Hypertension.– 2012.– Vol. 60.– P. 369–377.
46. Silverberg D.S., Oksenberg A., Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.– 1998.– Vol. 7.– P. 353–357.
47. Singh J.P., Larson M.G., Tsuji H. et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study // Hypertension.– 1998.– Vol. 32.– P. 293–297.
48. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from American heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Educational Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institute of Heart ) // Circulation.– 2008.– Vol. 118.– P. 1080–1111.
49. Tsioufis C., Thomopoulos K., Dimitriadis K. et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects // J. Hypertens.– 2007.– Vol. 25.– P. 141–146.
50. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // J. Hypertens.– 2012.– Vol. 30.– P. 445–448.
51. Williams B. The aorta and resistant hypertension // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 53.– P. 452–454.
52. Williams A.J., Houston D., Finberg S. et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension // Am. J. Cardiol.– 1985.– Vol. 55.– P. 1019–1022.
53. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort // Sleep.– 2008.– Vol. 31 – P. 1071–1078.

Надійшла 1.11.2015 р.

## Анализ распространенности синдрома обструктивного апноэ сна у больных с резистентной артериальной гипертензией

Н.А. Крушинская, Ю.Н. Сиренко

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

**Цель работы** – проанализировать распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и состояние упруго-эластических свойств артерий у больных с резистентной артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** В исследование включено 149 пациентов с АГ в возрасте в среднем (53,12±2,43) года (112 (75,2 %) мужчин, 37 (24,8 %) женщин), которые были разделены на две группы: 90 больных с резистентной АГ и 59 больных с медикаментозно контролируемой АГ.

**Результаты.** СОАС определялся при индексе апноэ и гипопноэ  $\geq 5$  событий в 1 ч, АГ определяли как резистентную при АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. при приеме трех антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, один из которых диуретик. Сделаны выводы, что у больных с резистентной АГ распространенность СОАС достигает 88,9 % (против 66,1 % при медикаментозно контролируемой АГ,  $P < 0,005$ ), при этом преобладает СОАС средней и тяжелой степени (соответственно 24,4 и 37,8 %). Выявлено, что больные с резистентной АГ имеют достоверно более высокие показатели жесткости артерий (скорость распространения пульсовой волны по волокнам эластического ((11,93±0,65) м/с) и мышечного ((9,98±0,50) м/с) типов по сравнению с (9,53±0,40) и (8,45±0,32) м/с соответственно), достоверно больший индекс массы миокарда левого желудочка ((123,98±8,30) г/м<sup>2</sup> по сравнению с (100,06±5,43) г/м<sup>2</sup>,  $P < 0,05$ ), а также более высокое центральное аортальное давление ((139,40±5,56) по сравнению с (119,10±1,90) мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ), чем при медикаментозно контролируемой АГ.

**Выводы.** У больных с резистентной АГ наблюдается достоверно большая распространенность СОАС, что вносит свой вклад в развитие резистентности к лечению у больных с АГ и необходимости жесткого контроля АГ для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, резистентная артериальная гипертензия, артериальная жесткость, скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление, гипертрофия левого желудочка.



## Analysis of the occurrence of the obstructive sleep apnea syndrome in patients with resistant arterial hypertension

N.A. Krushynska, Yu.M. Sirenko

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

**The aim** – to assess occurrence of the obstructive sleep apnea (OSA) syndrome in patients with resistant arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** One hundred forty nine consecutive hypertensive patients (average age  $53.12 \pm 2.43$  years) were enrolled in the study and divided into resistant hypertension group ( $n=90$ ) and controlled blood pressure (BP) group ( $n=59$ ). They underwent clinical and ambulatory blood pressure measurements, echocardiography, unattended somnography by dual-channel portable monitor device, applanation tonometry and estimation of daily sleepiness by Epworth Sleepiness Scale. Carotid-femoral (PWVcf) and carotid-radial (PWVcr) pulse wave velocity, central aortic pressure (CAP), left ventricular hypertrophy, blood pressure data and level of daily sleepiness were assessed.

**Results.** In subjects with resistant AH higher prevalence of OSA was founded ( $88.9$  vs  $66.1$  %,  $P < 0.005$ ) with domination of moderate and severe degree OSA ( $24.4$  and  $37.8$  % respectively). Compared to patients with drug controlled AH, resistant hypertensive patients had higher PWVcf ( $11.93 \pm 0.65$  vs  $10.18 \pm 0.44$  m/s,  $P < 0.02$ ), PWVcr ( $9.98 \pm 0.50$  vs  $8.45 \pm 0.32$  m/s,  $P < 0.05$ ), central aortic pressure ( $139.40 \pm 5.56$  vs  $119.10 \pm 1.90$  mm Hg,  $P < 0.0001$ ) and left ventricular mass index ( $123.98 \pm 8.30$  vs  $100.06 \pm 5.43$  g/m<sup>2</sup>,  $P < 0.05$ ).

**Conclusion.** Patients with resistant hypertension have higher prevalence of OSA and elevated arterial stiffness compared to the controlled hypertension group. OSA makes contribution to the development of drug resistance in hypertensive patients. Strict BP control is necessary to prevent severe vascular changes in the course of hypertensive disease.

**Key words:** obstructive sleep apnea, resistant arterial hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity, central aortic pressure, left ventricular hypertrophy.

УДК 616.12-008.313+616.127]-036.868

# Функція міокарда і якість життя в пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь

О.С. Сичов, А.О. Бородай

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *вперше виявлена фібриляція передсердь, тромб, сладж, якість життя, тривога, депресія*

Фібриляція передсердь (ФП) – найчастіша аритмія у світі з поширеністю в загальній популяції 1–2 %. Дані епідеміологічних досліджень засвідчують подальше зростання частоти виникнення і поширеності ФП [2]. Ця аритмія становить серйозну проблему для громадського здоров'я, значуще впливає на якість життя і підвищує ризик госпіталізації, втрати роботи і виникнення смерті. Симптомами ФП є втома, серцебиття, задишка, запаморочення і біль за грудниною [2]. У багатьох дослідженнях вивчали негативний вплив психічних розладів у хворих з ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю й інфарктом міокарда (ІМ), не приділяючи достатньої уваги ФП [8]. Водночас уже перший епізод аритмії може значно змінювати морфофункціональні показники міокарда і впливати на якість життя. Тому питання якості життя, емоційного стану і морфофункціональних характеристик у пацієнтів з уперше виявленою ФП є актуальними.

Мета роботи – оцінити основні клінічні характеристики, структурно-функціональні показники міокарда та якість життя у хворих з уперше виявленою фібриляцією передсердь неклапанного походження.

## Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 322 послідовно госпіталізовані пацієнти з ФП неклапанного походження. Перший епізод аритмії виявлено у 104 (32,3 %) випадках. Чоловіків було 223 (69,3 %), жінок – 99 (30,7 %). У більшості хворих була пер-

систентна форма аритмії (229 (71,1 %)), 31 (9,6 %) хворий мав тривалу персистентну форму ФП з тривалістю епізоду більше року, 29 (9,0 %) пацієнтів – постійну, а 33 (10,3 %) – пароксизмальну форму аритмії. Анамнез аритмії в середньому тривав (3,9±4,8) року, а середня тривалість епізоду – (4,5±8,1) міс. Супутнє тріпотіння передсердь було у 76 (33,7 %) пацієнтів. Основними захворюваннями були ішемічна хвороба серця (у 204 (63,3 %) осіб), гіпертонічна хвороба (у 72 (22,4 %)), міокардіофіброз (у 30 (9,3 %)), метаболічна кардіоміопатія (у 6 (1,9 %)), гіпертрофічна кардіоміопатія (у 10 (3,1 %)). Супутню артеріальну гіпертензію реєстрували у 259 (80,7 %) хворих, а хворих з офісним систолічним артеріальним тиском (САТ)  $\geq 160$  мм рт. ст. було 31 (10,1 %). Середній вік становив (60,9±9,6) року, а хворих віком  $\geq 65$  років було 122 (38,1 %). ІМ в анамнезі відзначено у 23 (7,2 %) хворих. Цукровий діабет зареєстровано у 53 (16,5 %). Хворих з індексом маси тіла (ІМТ)  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> було лише 13 %. Середня сума балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc дорівнювала 2,20±1,35, а пацієнтів із сумою балів  $\geq 2$  було 218 (67,7 %). Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) становило в середньому 1,6±0,6. Важливо, що 19,9 % хворих мали III–IV функціональний клас (ФК) за NYHA, а повідомлений хворими III–IV клас за EHRA мали 56,3 % осіб. Усім хворим виконано клінічне дослідження, ЕКГ, біохімічне дослідження крові, трансторакальну ехокардіографію.

Емоційний стан оцінювали за допомогою внутрішньогоспітальної шкали тривоги і депресії HADS у 285 хворих, а якість життя – за допомо-

Бородай Артем Олександрович, к. мед. н., наук. співр.  
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
Тел./факс +380 (44) 275-42-09. E-mail: aborodai@yahoo.com

гою інструменту HeartQoL (HQ) у 283 пацієнтів. При оцінці за допомогою HADS за підшкалою тривоги 45,3 % хворих мали бал  $\geq 7$ , а за підшкалою депресії таку суму балів мали 25,3 % осіб. За шкалою HeartQoL низький показник фізичного благополуччя мали 54,1 % хворих, а емоційного – 33,6 %. У межах дослідження 230 хворих були опитані стосовно прихильності до терапії.

Критеріями вилучення з дослідження були: гострий ІМ, нестабільна стенокардія, пухлини серця, виражений клапанний стеноз або виражена клапанна недостатність дегенеративного або запального походження, відмова від участі у дослідженні, виражена ниркова недостатність з кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв, підвищення рівня печінкових ферментів більш як утричі.

Усім хворим проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвукових апаратах Toshiba apollo XG та Phillips HD 11 XE з використанням мультипланових черезстравохідних датчиків 5 МГц та 2–7 МГц за загальноприйнятою методикою з одночасним моніторингом ЕКГ. Під час дослідження виконували двомірне сканування вушка лівого передсердя (ВЛП) з реєстрацією у двох взаємно перпендикулярних площинах: поперечній та поздовжній. Оцінювали середню швидкість вигнання з ВЛП (СШВЛП), ступінь феномена спонтанного контрастування та наявність тромбів у ВЛП. Для вимірювання швидкості спорожнення ВЛП використовували імпульсно-хвильову доплерографію з розміщенням контрольного об'єму в усті ВЛП, як середнє значення вимірювань швидкостей 6 послідовних кардіоциклів на кривій спектра. Тромбом вважали помірно- або гіперехогенне утворення різної щільності, форми, розмірів та рухливості, яке визначалося в порожнині ВЛП більше ніж в одній проекції протягом усього кардіоциклу.

Показники трансторакальної ехокардіографії отримано з апікальної та парастернальної позицій у режимі 2D згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії [7]: індекс об'єму лівого передсердя (ЛП), діаметр ЛП, індекс кінцеводіастолічного об'єму (КДО) лівого шлуночка (ЛШ) бі-план, індекс кінцевосистолічного об'єму (КСО) ЛШ бі-план та фракція викиду (ФВ) ЛШ, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за методом площа – довжина, товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу. Індокси об'ємів розраховували шляхом ділення зазначених об'ємів порожнин на площу поверхні

тіла. Для оцінки наповнення ЛШ використовували імпульсну доплерографію в апікальній 4-камерній позиції (визначали ранню швидкість наповнення ЛШ – хвиля Е) та тканинну доплерографію для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі ( $E_m$ ) на латеральному і медіальному сегментах кільця мітрального клапана. За допомогою тканинної доплерографії також оцінювали систолічну хвилю ( $S_m$ ) на тих самих сегментах мітрального клапана з метою додаткового дослідження систолічної функції ЛШ [9].

Для оцінки якості життя пацієнтів використовували HeartQoL, який є генеричним психометричним інструментом оцінки якості життя з валідацією та надійністю, доведеною в міжнародній когорті хворих зі стенокардією, ІМ, серцевою недостатністю ішемічного походження. Він складається з 14 пунктів, 10 з яких оцінюють фізичне функціонування, а 4 – емоційне. Підрахунок здійснюється від 0 (погана якість життя) до 3 (найкращий стан якості життя) з можливою оцінкою глобального показника [10].

Шкала HADS показала добру внутрішню узгодженість і зовнішню валідність у різних дослідженнях з оцінки тяжкості симптомів та відповідності тривожним розладам і депресії у соматичних, психіатричних стаціонарах на рівні первинної медичної допомоги й у загальній популяції [3]. Вона складається із 14 запитань, сім із яких належать до тривоги, а інші – до депресії, а підрахунок здійснюється від 0 (відсутність симптомів) до 3 (найбільш виражені симптоми).

Також хворих просили самостійно оцінити ступінь впливу симптомів аритмії на їх повсякденну активність згідно з класифікацією EHRA. Шкала EHRA розроблена для оцінки симптомів, пов'язаних із ФП. За нею визначають 4 класи: від 1 (відсутність симптомів) до 4 (симптоми інвалідизації, які унеможливають звичайну щоденну активність). Ця шкала охоплює лише ті симптоми, які стосуються ФП та які зникають або зменшуються після відновлення синусового ритму або на тлі ефективного контролю частоти скорочень серця (ЧСС) [2].

Для вивчення прихильності до антикоагулянтної терапії (АКТ) 230 хворих давали відповіді на такі запитання: «Чи знаєте ви, що таке варфарин?», «Як довго ви приймаєте варфарин?», «Як часто ви контролюєте МНВ?», «Що ви робите якщо показник МНВ не задовільний?», «Якщо не приймаєте варфарин, то який препарат ви приймаєте для «розрідження» крові?», «Як часто про-

тягом останнього року ви приймали ліки, призначені лікарем?», «Як часто протягом останнього місяця ви приймали ліки, призначені лікарем?»

Дані представлено у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD). Різницю між групами хворих аналізували за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона для дискретних змінних [6]. Статистичний аналіз виконано з використанням пакета програм Statistica 10 (США). Різницю показників при  $P < 0,05$  розцінювали як статистично значущу.

## Результати та їх обговорення

Базові демографічні, клінічні та інструментальні показники досліджуваних хворих наведено в табл. 1. Пацієнти з уперше виявленою ФП були достовірно молодшого віку (58,8 проти 62,1 року,  $P=0,004$ ), причому в цій групі осіб віком 65–74 роки було 27,9 %, а віком 75 років і більше – 2,9 %. З цим пов'язано і те, що хворі з уперше виявленою ФП мали меншу суму балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 1,8 проти 2,3 ( $P=0,002$ ; табл. 2).

Пацієнти з повторним епізодом ФП мали достатньо тривалий анамнез аритмії (в середньому 5,3 року проти 0,8 у досліджуваній групі). Проте обидві групи не відрізнялися тривалістю епізоду, в середньому 4 міс. Хворі з уперше виявленою ФП мали достовірно більший ІМТ (31,6 проти 29,8 кг/м<sup>2</sup>;  $P=0,005$ ). Також у групі з уперше виявленою ФП ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> виявлявся достовірно частіше (23,3 проти 12 %;  $P=0,01$ ). При однофакторному аналізі у групі з уперше виявленою ФП ІМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> достовірно асоціювався з III–IV ФК за NYHA ( $P=0,02$ ), III–IV класом за EHRA ( $P=0,02$ ), САТ  $\geq 160$  мм рт. ст. ( $P=0,0003$ ), цукровим діабетом ( $P=0,002$ ).

Хоча пацієнти обох груп не відрізнялися за показниками об'ємів передсердь, масою міокарда ЛШ, товщиною його стінок і СТЛА, проте хворі з уперше виявленою ФП мали достовірно більший ЛШ (58,7 проти 51,4 мл/м<sup>2</sup>;  $P=0,0003$ ), меншу ФВ ЛШ (51,8 проти 54,5 %;  $P=0,04$ ). Проте, якщо розглядати частоту виявлення значущих змін, то пацієнти обох груп мали однакову частоту виявлення ділянок порушень сегментарної скоротливості ЛШ (34,3 проти 31,5 %;  $P=0,6$ ) і майже однакову частоту виявлення ФВ ЛШ  $< 40$  % (17,3 проти 11,1 %;  $P=0,1$ , для груп з уперше виявленою і повторною ФП відповідно). З іншого боку, середній ФК за NYHA достовірно

Таблиця 1

Демографічні, клінічні та інструментальні показники досліджуваних хворих

Показник	Величина показника, M $\pm$ SD
Вік, роки	60,9 $\pm$ 9,6 (n=322)
ФК за NYHA	2,0 $\pm$ 0,8 (n=261)
Клас за EHRA	2,6 $\pm$ 0,8 (n=308)
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,2 $\pm$ 1,4 (n=319)
ЧСС за 1 хв	98,4 $\pm$ 21,4 (n=214)
САТ, мм рт. ст.	132,6 $\pm$ 17,5 (n=315)
МНВ	1,6 $\pm$ 0,6 (n=230)
Тривалість АКТ, міс	6,5 $\pm$ 12,5 (n=293)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,4 $\pm$ 5,2 (n=308)
Тривога (HADS), бали	6,1 $\pm$ 3,1 (n=285)
Депресія (HADS), бали	4,7 $\pm$ 3,3 (n=285)
Фізичне благополуччя (HQ), бали	1,6 $\pm$ 0,8 (n=283)
Емоційне благополуччя (HQ), бали	2,1 $\pm$ 0,7 (n=283)
ФВ ЛШ, %	53,6 $\pm$ 10,9 (n=318)
Em лат, см/с	12,2 $\pm$ 3,5 (n=318)
Індекс ЛП, мл/м <sup>2</sup>	40,5 $\pm$ 9,5 (n=320)
St, см/с	11,8 $\pm$ 2,5 (n=320)
СТЛА, мм рт. ст.	39,1 $\pm$ 10,7 (n=176)
СШВЛП, см/с	35,3 $\pm$ 15,9 (n=291)
Кліренс креатиніну, мл/хв	90 $\pm$ 29 (n=287)
<b>Частота виявлення, абс. (%)</b>	
Вік $\geq 65$ років	122 (38,1 %)
III–IV ФК за NYHA	52 (19,9 %)
III–IV клас за EHRA	173 (56,3 %)
IV клас за EHRA	30 (9,74 %)
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$	216 (67,7 %)
ЧСС $> 110$ за 1 хв	68 (31,8 %)
САТ $\geq 160$ мм рт. ст.	31 (10,1 %)
МНВ 2–3	45 (19,6 %)
АКТ	174 (59,4 %)
ІМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	268 (87,0 %)
Тривога (HADS) $\geq 7$ балів	129 (45,3 %)
Депресія (HADS) $\geq 7$ балів	72 (25,3 %)
Фізичне благополуччя (HQ) $< 1,8$ бала	153 (54,1 %)
Емоційне благополуччя (HQ) $< 1,8$ бала	95 (33,6 %)
ФВ ЛШ $< 40$ %	41 (12,8 %)
СШВЛП $< 20$ см/с	51 (17,5 %)
ТЕУ в анамнезі	26 (8,1 %) (n=322)
ІММЛШ, см	106,5 $\pm$ 26,5 (n=318)
ТМШП, см	1,4 $\pm$ 0,3 (n=318)
ТЗС ЛШ, см	1,2 $\pm$ 0,2 (n=318)

**Примітка.** САТ – систолічний артеріальний тиск; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення.

( $P=0,07$ ) не відрізнявся між групами (1,9 $\pm$ 0,7 проти 2,1 $\pm$ 0,8 у хворих з повторним епізодом), але III–IV ФК за NYHA виявляли достовірно часті-

Таблиця 2

Порівняння анамнестичних, демографічних, клінічних та інструментальних показників у хворих з уперше виявленою і повторною фібриляцією передсердь,  $M \pm SD$

Показник	Вперше виникла ФП (n=104)	Повторна ФП n=(220)	P
Тривалість анамнезу ФП, роки	0,8±1,6	5,3±5,1	<0,0001
Тривалість епізоду ФП, міс	4,4±4,7	4,3±8,7	0,9
Вік, роки	58,8±10,0	62,1±9,4	0,004
ФК за NYHA	1,9±0,7	2,1±0,8	0,07
Клас за EHRA	2,3±0,9	2,7±0,8	0,001
Кількість балів за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,8±1,2	2,3±1,4	0,002
ЧСС, за 1 хв	98,4±20,5	98,8±21,7	0,9
САТ, мм рт. ст.	133,9±17,5	132,4±17,7	0,5
ДАТ, мм рт. ст.	85,0±12,8	83,1±12,5	0,2
МНВ	1,5±0,5	1,6±0,6	0,3
Тривалість АКТ, міс	3,9±15,7	7,2±11,1	0,1
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,6±5,9	29,8±4,8	0,005
Тривога (HADS), бали	5,5±2,8	6,5±3,2	0,02
Депресія (HADS), бали	4,4±3,5	4,8±3,1	0,4
Фізичне благополуччя (НQ), бали	1,8±0,7	1,5±0,8	0,0006
Емоційне благополуччя (НQ), бали	2,3±0,6	2,0±0,8	0,0002
Індекс КДО, мл/м <sup>2</sup>	58,7±16,1	51,4±16,9	0,0003
ФВ ЛШ, %	51,8±11,3	54,5±10,6	0,04
Sm ср, см/с	7,1±1,9	7,2±1,9	0,7
Em лат, см/с	12,2±3,3	12,3±3,6	0,8
Індекс ЛП, мл/м <sup>2</sup>	40,5±7,8	40,4±10,2	1,0
Індекс ПП, мл/м <sup>2</sup>	34,7±8,6	33,5±10,1	0,3
St, см/с	11,7±2,6	11,9±2,6	0,5
ІММЛШ, см	109,0±27,9	105,1±26,0	0,2
ТМШП, см	1,4±0,2	1,4±0,3	1,0
ТЗС ЛШ, см	1,2±0,2	1,2±0,1	0,3
СТЛА, мм рт. ст.	39,1±10,4	38,7±10,5	0,8
СШВЛП, см/с	34,3±14,5	35,8±16,7	0,5

**Примітка.** ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ПП – праве передсердя.

ше в групі з повторним епізодом аритмії (24,4 проти 11,9 %;  $P=0,02$ ; табл. 3).

Пацієнти обох груп мали однакову СШВЛП. Дисфункцію ВЛП зі СШВЛП < 30 см/с виявляли однаково часто в обох групах (46,6 проти 43,4 %). На окрему увагу заслуговує й те, що як сладж у ВЛП, так і тромби в ньому не реєстрували рідше в групі з уперше виявленою ФП. Так, тромб у ВЛП відзначено у 6,8 проти 11 % ( $P=0,25$ ), а сладж – у 4,8 проти 11,1 % ( $P=0,07$ ) для груп з уперше виявленою і повторною ФП відповідно.

З іншого боку, емоційний стан пацієнтів та рівень якості життя або не відрізнялися, або були кращими у хворих з уперше виявленою ФП. Так, рівень тривоги був достовірно вищим у пацієнтів з повторним епізодом аритмії (6,5 проти 5,5 бала;  $P=0,02$ ), а рівень депресії не відрізнявся в групах і дорівнював у середньому 4,7 бала ( $P=0,4$ ). Фізичний (1,5 проти 1,8 бала;  $P=0,0006$ ) і емоційний (2,0 проти 2,3 бала;  $P=0,0002$ ) компоненти якості життя були достовірно нижчими в пацієнтів з повторним епізодом аритмії. Проте якщо розглядати клінічно значущі порушення, то частота тривоги за шкалою HADS  $\geq 11$  балів у групі з повторним епізодом ФП була вищою (12,1 проти 5,15 %) лише на рівні тенденції ( $P=0,05$ ), а частота виявлення депресії за шкалою HADS  $\geq 11$  балів у хворих з першим епізодом ФП становила 9,2 проти 4,7 % з повторним, різниця виявилася недостовірною ( $P=0,14$ ). Значно знижений рівень фізичного компонента за HeartQol (< 1,8 бала) частіше, але лише на рівні тенденції, відзначали в пацієнтів з повторним епізодом ФП (у 58,4 проти 46,3 %;  $P=0,05$ ), а зниження емоційного компонента за HeartQol < 1,8 бала достовірно частіше виявляли саме в пацієнтів з повторним епізодом аритмії (40 проти 20 %;  $P=0,0007$ ).

Незважаючи на те, що хворі з повторним епізодом аритмії були достовірно більш прихильними до терапії, проте на момент залучення в дослідження серед пацієнтів, які приймали варфарин, значення МНВ 2–3 було досягнуто у 16,2 % осіб із уперше виявленою ФП і у 20,9 % у пацієнтів з повторним епізодом ( $P=0,4$ ; табл. 4). Також хворі з повторним епізодом, за даними опитування, достовірно частіше протягом року приймали ліки, призначені лікарем.

У той час як епідеміологія, клінічні ускладнення і вартість лікування ФП були і залишаються предметом детального вивчення, значно менше уваги приділяється вивченню питань, пов'язаних із хворим, а саме якості життя. ФП значно погіршує якість життя пацієнтів. За даними одного дослідження, в осіб з уперше виявленою ФП якість життя була помірно порушена на початку, проте швидко досягла рівня популяції і залишалася стабільною протягом першого року спостереження внаслідок утримання синусового ритму в 73 % хворих. Водночас предиктором погіршення якості життя і навантаження симптомами була жіноча стать. Пацієнти віком понад 65 років повідомляли про менш виражене погіршення якості життя [11]. В іншому дослідженні

Таблиця 3

Частота виявлення виражених симптомів аритмії, зниження якості життя, порушення емоційного стану, ознак тромбоутворення і тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з уперше виявленою і повторною фібриляцією передсердь

Показник	Вперше виявлена ФП	Повторна ФП	P
ЧСС > 110 за 1 хв	30,8 %	32,6 %	0,7
III–IV ФК за NYHA	11,9 %	24,4 %	0,02
IV клас за EHRA	7,1 %	10,9 %	0,3
Тривога (HADS) < 11 балів	5,15 %	12,1 %	0,05
Депресія (HADS) ≥ 11 балів	9,2 %	4,7 %	0,14
Фізичне благополуччя (HQ) < 1,8 бала	46,3 %	58,4 %	0,05
Емоційне благополуччя (HQ) < 1,8 бала	20 %	40 %	0,0007
Порушення сегментарної скоротливості ЛШ	34,3 %	31,5 %	0,6
ФВ ЛШ < 40 %	17,3 %	11,1 %	0,1
СШВЛП < 30 см/с	46,6 %	43,4 %	0,6
Тромб у ВЛП	6,8 %	11 %	0,25
Сладж у ВЛП	4,8 %	11,1 %	0,07
Тромб у ЛШ	4,1 %	4,8 %	0,8
ІМТ ≥ 35 кг/м <sup>2</sup>	23,3 %	12 %	0,01
Кліренс креатиніну < 90 мл/хв	47,2 %	59,1 %	0,06

Таблиця 4

Прихильність до терапії за даними опитування серед хворих із уперше виявленою і повторною ФП

Показник	Вперше виявлена ФП	Повторна ФП	P
АКТ	48 %	65 %	0,004
Контроль МНВ регулярно	12 %	26,3 %	0,001
МНВ 2–3	16,2 %	20,9 %	0,4
Контроль МНВ не регулярно	13,2 %	21,6 %	0,04
Не контролюю МНВ / Не знаю, що таке МНВ	74,7 %	52 %	0,001
Приймав ліки, призначені лікарем, протягом останнього року весь час	29,2 %	61,6 %	<0,0001
Приймав ліки, призначені лікарем, протягом останнього року менше половини часу	46,1 %	20,3 %	<0,0001

ФП призводила до значного зниження фізичного компонента якості життя, значної втрати активності й достовірно більшої частоти випадків госпіталізації та візитів невідкладної допомоги порівняно з хворими без ФП. У тому ж дослідженні при корекції коваріат щодо демографічних показників, способу життя і коморбідних станів пацієнти з ФП достовірно частіше зазнавали депресії, болю та безсоння [4]. Й хоча на цей момент є доволі небагато даних літератури щодо якості життя у хворих з уперше виявленою ФП, результати всіх досліджень, присвячених ФП і якості життя, демонструють, що пацієнти з ФП мають значно гірший рівень якості життя порівняно зі здоровими людьми, основною популяцією і пацієнтами з іншими серцево-судинними захворюваннями.

Також є обмаль даних стосовно виражених ознак тромбоутворення в пацієнтів з уперше виявленою ФП. Вважається, що ризик утворення

тромбів при вперше виявленій ФП дорівнює такому при повторній ФП [2]. З іншого боку, за результатами одного дослідження, пацієнти з уперше виявленою ФП частіше мали серцеву недостатність, а в межах мультиваріантної моделі вперше виявлена ФП не асоціювалася з підвищеним ризиком виникнення смерті порівняно з повторною ФП незалежно від стратегії лікування. До того ж, пацієнти з уперше виявленою ФП у групі контролю ритму частіше залишалися із синусовим ритмом при спостереженні [3].

Таким чином, у хворих з уперше виявленою ФП виражені ознаки тромбоутворення, систолічну дисфункцію ЛШ реєстрували з тією ж частотою, що і в пацієнтів з повторним епізодом ФП. Найбільш виражені зміни як фізичного, так і емоційного компонентів якості життя спостерігали саме у хворих з повторним епізодом аритмії, а частота виявлення значущої тривоги і депресії достовірно не відрізнялася між групами.

## Література

1. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // *J. Psychosom. Res.* – 2002. – Vol. 52 (2). – P. 69–77.
2. Camm A.J. European Heart Rhythm Association; European Association for CardioThoracic Surgery, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (19). – P. 2369–2429.
3. Damuji A.A., Al-Damuji M.S., Marzouka G.R. et al. New-onset versus prior history of atrial fibrillation: Outcomes from the AFFIRM trial // *Amer. Heart J.* – 2015. – Vol. 170 (1). – P. 156–163.
4. Goren A., Liu X., Gupta S. et al. Quality of Life, Activity Impairment, and Healthcare Resource Utilization Associated with Atrial Fibrillation in the US National Health and Wellness Survey // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (8). – P. e71264.
5. Kleemann T., Becker T., Strauss M. et al. Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS2 score // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 383–388.
6. Kutner M., Nachtsheim C., Neter J. *Applied Linear Regression Models.* – 4th ed. – 2004.
7. Lang R., Bierig M., Devereux R. 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.
8. McCabe P.J. Psychological distress in patients diagnosed with atrial fibrillation: The state of the science // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2010. – Vol. 25. – P. 40–51.
9. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.
10. Oldridge N., Höfer S., McGee H., for the HeartQoL Project Investigators. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 21(1). – P. 98–106.
11. Reynolds M.R., Lavelle T., Essebag V. et al. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: The fibrillation registry assessing costs, therapies, adverse events, and lifestyle (FRACTAL) study // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 1097–1103.

Надійшла 14.10.2015 р.

## Функция миокарда и качество жизни у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий

О.С. Сычёв, А.А. Бородай

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

**Цель работы** – оценить основные клинические характеристики, структурно-функциональные показатели и качество жизни у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения.

**Материал и методы.** В проспективном срезовом исследовании приняли участие 322 пациента с фибрилляцией и трепетанием предсердий неклапанного происхождения. Первый эпизод аритмии выявлен в 104 (32,3 %) случаях. Пациентам выполнены клиничко-лабораторное исследование, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиографии. Для оценки тревоги и депрессии использовали шкалу HADS, а для оценки качества жизни – HeartQoL, также больным проводили короткий опрос о приверженности к терапии.

**Результаты.** III–IV функциональный класс по NYHA чаще регистрировали у пациентов с повторной ФП – 24,4 % по сравнению с 11,9 % у больных с впервые выявленной ФП ( $P=0,02$ ). Фракция выброса левого желудочка < 40 % отмечена у 17,3 % по сравнению с 11,1 % больных ( $P=0,1$ ) для групп с впервые выявленной и повторной ФП соответственно. Средняя скорость изгнания из ушка левого предсердия < 30 см/с обнаруживалась у 46,6 % у пациентов с впервые выявленной ФП и у 43,4 % у больных с повторной ФП; тромб в УЛП регистрировали соответственно у 6,8 и 11 %, а сладж – у 4,8 и 11,1 %. Физический и эмоциональный компоненты качества жизни были достоверно ниже у пациентов с хронической аритмией. Однако значительно сниженный физический компонент HeartQoL < 1,8 балла выявляли у 58,4 % пациентов с повторным эпизодом по сравнению с 46,3 % ( $P=0,05$ ), а эмоциональный компонент HeartQoL < 1,8 балла достоверно чаще выявляли именно у пациентов с повторной аритмией (40 % по сравнению с 20 %,  $P=0,0007$ ). Не отмечено достоверных различий между наличием вероятной тревоги по шкале HADS  $\geq 11$  баллов и вероятной депрессии по шкале HADS  $\geq 11$  баллов в группах с впервые выявленной и повторной аритмией.

**Выводы.** У пациентов с впервые выявленной ФП выраженные признаки тромбообразования, систолическая дисфункция ЛЖ встречались с той же частотой, что и у пациентов с повторным эпизодом ФП. Наиболее выраженные изменения как физического, так и эмоционального компонентов качества жизни выявляли именно у пациентов с хронической ФП, а частота выявления вероятной тревоги и депрессии достоверно не отличались между группами.

**Ключевые слова:** впервые выявленная фибрилляция предсердий, тромб, сладж, качество жизни, тревога, депрессия.

## Myocardial function and quality of life in patients with new-onset atrial fibrillation

O.S. Sychov, A.O. Borodai

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

**The aim** – to evaluate clinical, echocardiographic characteristics and quality of life in patients with new-onset atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** In prospective, cross sectional study we examined consecutive 322 patients with non-valvular AF. New-onset AF was diagnosed in 104 (32.3 %) patients. All of them were studied by transthoracic and transesophageal echocardiography. Quality of life was assessed by HeartQol questionnaire and EHRA score. In order to assess anxiety and depression we used HADS scale.

**Results.** Functional class NYHA III–IV was more commonly detected in patients with chronic AF 24.4 % vs 11.9 % (P=0.02). Ejection fraction < 40 % was found in 17.3 % vs 11.1 %, P=0.1 for patients with new onset and chronic AF respectively. Low left atrial appendage velocity < 30 cm/s was equally common 46.6 % vs 43.4 %, P=0.6 in patients with new onset and chronic AF respectively. Left atrial appendage (LAA) thrombus was found in 6.8 % of cases with new onset AF vs 11 % of cases with chronic AF, P=0.25. Sludge in LAA was found in 4.8 % vs 11.1 %, P=0.07 for patients with new onset AF and chronic AF respectively. Patients with chronic AF had significantly worse physical 1.5 vs 1.8, P=0.0006 as well as emotional 2.0 vs 2.3, P=0.0002 components of HeartQol. Very low physical HeartQol < 1.8 was detected in chronic AF group 58.4 % vs 46.3 %, P=0.05, but difference between emotional HeartQol < 1.8 was significant, 40 % vs 20 %, P=0.0007 for chronic AF and new onset AF respectively. Probable anxiety with HADSA  $\geq$  11 was found in 12.1 % of chronic AF patients vs 5.15 % of new onset AF patients, P=0.05. The difference of incidence of probable depression with HADSD  $\geq$  11, was also insignificant for groups with new onset 9.2 % vs 4.7 % for chronic AF.

**Conclusions.** There was no differences in detection of low left atrial appendage velocity, thrombus and sludge among patients with new onset and chronic AF. The worst indices of quality of life were registered in patients with chronic AF. Difference of the incidence of anxiety and depression was insignificant between groups.

**Key words:** new-onset atrial fibrillation, thrombus, sludge, quality of life, anxiety, depression.



УДК 616.12-085.817

# Изменения параметров электрокардиостимуляции у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами с разной длительностью комплекса QRS при наблюдении в течение 6 месяцев

И.В. Шанина<sup>1</sup>, Д.Е. Волков<sup>2</sup>, Н.И. Яблучанский<sup>1</sup><sup>1</sup> Харьковський національний університет ім. В.Н. Каразіна<sup>2</sup> ГУ «Інститут загальної та неотложної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», Харків

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** постоянная электрокардиостимуляция, продолжительность комплекса QRS, параметры электрокардиостимуляции

Продолжительность комплекса QRS является важным электрофизиологическим феноменом, отражающим синхронность сокращения миокарда желудочков [8]. Современные электрокардиостимуляторы (ЭКС) наделены диагностической функцией, которая реализуется путем непрерывного детектирования и хранения информации по клинически значимым параметрам деятельности сердца [1, 5, 9].

Оценивая результаты детектирования ЭКС, V. Mitov и соавторы [4] обнаружили связь импеданса и порога желудочкового электрода с продолжительностью комплекса QRS. Имеются также данные о закономерном снижении импеданса желудочкового электрода на этапе годового наблюдения за пациентами с ЭКС [3, 6]. Данных литературы относительно изменений параметров ЭКС у больных с разной продолжительностью комплекса QRS при длительном наблюдении не выявлено.

Цель работы – оценить изменения параметров электрокардиостимуляции при разной продолжительности комплекса QRS в течение 6 месяцев наблюдения у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами.

## Материал и методы

В отделении ультразвуковой и клинико-инструментальной диагностики и малоинвазивных вмешательств ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» обследованы 66 пациентов (26 женщин и 40 мужчин) в возрасте ( $69 \pm 7$ ) лет с имплантированными ЭКС. Показаниями для имплантации ЭКС являлась атриовентрикулярная блокада II и III степени, при этом длительность блокады не оценивали.

Для имплантации использовали как однокамерные, так и двухкамерные ЭКС: SJM Verity ADx XL SR 5156 VI и Medtronic Sensia SEDR01 DDD.

Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) осуществляли на компьютерном электрокардиографе Cardiolab+2000. Продолжительность комплекса QRS измеряли в программе Cardiolab Imp после удаления артефакта стимула ЭКС в отведениях II, V5, V6 (среднее значение трех последовательных комплексов) с выбором максимального значения. Точность измерения – 1 мс.

На программаторах определялись базовая частота стимуляции, атриовентрикулярная задержка (стимулированная и детектированная),

порог стимуляції желудочков, імпеданс желудочкового електрода, процент желудочкової стимуляції, процент времени фибрилляції предсердий (ФП).

Пацієнти согласно M. Naghjoo и соавторам были разделены на три группы в зависимости от продолжительности комплекса QRS: 1-я – с нормальной продолжительностью (до 120 мс), 2-я – с удлиненой продолжительностью (120–149 мс) и 3-я – с существенно удлиненой (150 мс и более). Продолжительность комплекса QRS у больных оценивали в ранний послеоперационный период (3–5-й день после имплантации ЭКС) и через 6 мес постоянной электрокардиостимуляции.

У пациентов с имплантированными ЭКС оценивали наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и ее формы (постинфарктный кардиосклероз, стабильная стенокардия напряжения), артериальной гипертензии, ФП (пароксизмальной, персистирующей и постоянной формы), трепетания предсердий (ТП), хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Среди больных ИБС доля пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в 1-й и 2-й группах была существенно меньше, чем в 3-й ( $P < 0,05$ ). Пациентов со стабильной стенокардией напряжения также было больше в 3-й группе. Частота выявления артериальной гипертензии в 1-й группе была меньше, чем во 2-й и 3-й группах. Доля пациентов с ФП/ТП и ХСН в 3-й группе была больше, чем в 1-й и 2-й группах, между которыми существенных различий не выявлено.

Пацієнти получали по показаниям ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в средних дозах (эналаприла малеат – 10 мг, рамиприл – 5 мг, фозиноприл – 10 мг, лизино-

прил – 10 мг, периндоприл – 2 мг, каптоприл – 12,5 мг), антагонисты рецепторов ангиотензина II в средних дозах (лосартан – 50 мг, кандесартан – 8 мг),  $\beta$ -адреноблокаторы в средних дозах (бисопролол – 5 мг, метопролол – 100 мг, карведилол – 6,25 мг, бетаксоллол – 5 мг, атенолол – 50 мг), амиодарон (в средней дозе 200 мг), ацетилсалициловую кислоту в средней дозе (75 мг), пероральные антикоагулянты в средних дозах (варфарин – 5 мг или дабигатран – 110 мг), статины в средних дозах (аторвастатин – 20 мг, розувастатин – 20 мг) и диуретики в средних дозах (фуросемид – 40 мг, торасемид – 5 мг, гидрохлоротиазид – 12,5 мг, индапамид – 2,5 мг, спиронолактон – 50 мг).

Данные заносили в базу Microsoft Excel. Для статистической оценки результатов использовали параметрические критерии (среднее значение – M, среднее отклонение – SD). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при  $P < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В таблице представлена сравнительная характеристика программируемых параметров ЭКС у пациентов с разной продолжительностью комплекса QRS в ранний послеоперационный период и через 6 мес постоянной электрокардиостимуляции.

На всех этапах наблюдения базовая частота и процент желудочковой стимуляции в группах пациентов достоверно не различались, тогда как порог стимуляции желудочков был выше у больных 3-й группы. Импеданс желудочкового электрода в ранний послеоперационный период

Таблица

Параметры электрокардиостимуляции у пациентов с разной продолжительностью комплекса QRS (M $\pm$ SD)

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа		
	После операции	Через 6 мес	После операции	Через 6 мес	После операции	Через 6 мес	
Базовая частота, в 1 мин	68 $\pm$ 6	65 $\pm$ 3	70 $\pm$ 10	65 $\pm$ 7	65 $\pm$ 6	60 $\pm$ 6	
Порог стимуляции желудочков, В	0,55 $\pm$ 0,25	0,50 $\pm$ 0,29	0,58 $\pm$ 0,27	0,60 $\pm$ 0,33	0,74 $\pm$ 0,34	0,75 $\pm$ 0,43	
Импеданс желудочкового электрода, Ом	484 $\pm$ 65	367 $\pm$ 51*	430 $\pm$ 58	350 $\pm$ 48*	504 $\pm$ 79	390 $\pm$ 14*	
Атриовентрикулярная задержка, мс	paced	168 $\pm$ 24	172 $\pm$ 28	194 $\pm$ 36	200 $\pm$ 53	232 $\pm$ 23	175 $\pm$ 27
	sensed	124 $\pm$ 25	130 $\pm$ 23	130 $\pm$ 21	136 $\pm$ 27	146 $\pm$ 31	155 $\pm$ 36
Процент желудочковой стимуляции, %	96,4 $\pm$ 11,6	97,8 $\pm$ 12,1	94,5 $\pm$ 15,6	95,3 $\pm$ 15,8	98,2 $\pm$ 10,9	99,3 $\pm$ 11,8	
Процент времени ФП/ТП, %	3,0 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,2	10 $\pm$ 4	11 $\pm$ 5	31 $\pm$ 21	17 $\pm$ 13*	

**Примечание.** \* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в период после операции ( $P < 0,05$ ).

был сопоставимым в группах пациентов, через 6 мес уменьшился ( $P < 0,05$ ) в 1-й группе на 14 %, во 2-й – на 19 %, в 3-й – на 33 %. Процент времени ФП в ранний послеоперационный период был выше у больных 3-й группы. Через 6 мес наблюдения он не изменился в 1-й и 2-й группах и уменьшился у пациентов 3-й группы ( $P < 0,05$ ), но не достиг значений больных 1-й и 2-й групп.

Наши данные об отсутствии связи базовой частоты стимуляции и продолжительности комплекса QRS являются новыми. Более медленное снижение порога стимуляции у пациентов с продолжительностью комплекса QRS 150 мс и более по сравнению с нормальной и удлинённой продолжительностью следует объяснить более тяжёлым клиническим состоянием этой группы пациентов [7]. Выявленное нами снижение импеданса желудочкового электрода при ЭКС находит подтверждение в работе V. Mitov и соавторов [4] и обусловлено так называемым «созреванием» электрода. Процент ФП у пациентов с продолжительностью комплекса QRS 150 мс и более был выше, чем в других группах, что совпадает с данными M.F. El-Chami и соавторов [2]. Уменьшение процента ФП у лиц 3-й группы связано с оптимальным медикаментозным сопровождением.

## Выводы

1. У пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и разной продолжительностью комплекса QRS такие параметры, как базовая частота стимуляции, порог стимуляции желудочков, атриовентрикулярная задержка, процент желудочковой стимуляции, за 6 месяцев наблюдения не изменялись.

2. Импеданс желудочкового электрода через 6 месяцев наблюдения у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами уменьшался, причем скорость его уменьшения возрастала с увеличением продолжи-

тельности комплекса QRS. Более высокий в начале электрокардиостимуляции процент времени фибрилляции предсердий у пациентов с продолжительностью комплекса QRS 150 мс и более со временем снижался, не достигая, однако, значений у больных с меньшей продолжительностью комплекса QRS, у которых они оставались практически на одном уровне весь период наблюдения.

3. В соответствии с полученными результатами перспективным является дальнейшее мониторингирование изменений параметров электрокардиостимуляции у пациентов с ЭКС с разной продолжительностью комплекса QRS.

## Литература

1. Chen J., Wilkoff B.L., Choucair W. et al. Design of the Pacemaker REmote Follow-up Evaluation and Review (REFER) trial to assess the clinical value of the remote pacemaker interrogation in the management of pacemaker patients // *Trial.* – 2008. – Vol. 9 (18). – P. 1–6.
2. El-Chami M.F., Brancato C., Langberg J. et al. QRS duration is associated with atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction // *Clin. Cardiology.* – 2010. – Vol. 33 (3). – P. 132–138.
3. Kypta A., Steinwender C., Kammler J. et al. Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal ventricular lead implantation compared with standard apical pacing // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 10. – P. 574–579.
4. Mitov V., Perišić Z., Jolić A. et al. The effect of right ventricle pacemaker lead position on lead stability // *Timocki medicinski clasnik.* – 2013. – Vol. 38. – P. 129–132.
5. Orlov M.V., Ghali J.K., Araghi-Niknam Mohsen et al. Asymptomatic Atrial Fibrillation in Pacemaker Recipients: Incidence, Progression, and Determinants Based on the Atrial High Rate Trial // *Pacing Clinical Electrophysiology.* – 2007. – Vol. 30 (3). – P. 404–411.
6. Ren X., Zhang S, Pu J. et al. Long-term follow-up of right ventricular outflow tract septal pacing // *J. Geriatric Cardiology.* – 2009. – Vol. 6 (2). – P. 71–74.
7. Shanina I.V., Volkov D.E., Lopin D.A. QRS complex duration and clinical features of patient with permanent pacemakers // *J. V.N. Karazin` KhNU.* – 2013. – Vol. 1044. – P. 42–44.
8. Su Y., Pan W., Gong X. et al. Relationships between paced QRS duration and left cardiac structures and function // *Acta Cardiologica.* – 2009. – Vol. 64 (2). – P. 231–238.
9. Syed F.F., Hayes D.L., Friedman P.A. et al. Hemodynamics of Cardiac Pacing: Optimization and Programming to Enhance Cardiac Function // *Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization* / Ed. D.L. Hayes. – A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2013. – P. 41–91.

Надійшла 16.03.2015 р.

## Зміни параметрів електрокардіостимуляції в пацієнтів з імплантованими електрокардіостимуляторами з різною тривалістю комплексу QRS протягом 6 місяців спостереження

I.V. Шаніна<sup>1</sup>, Д.Є. Волков<sup>2</sup>, М.І. Яблучанський<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», Харків

Мета роботи – оцінити зміни параметрів електрокардіостимуляції при різній тривалості комплексу QRS протягом 6 місяців спостереження у пацієнтів з імплантованими електрокардіостимуляторами (ЕКС). Обстежено 66 пацієнтів (26 жінок, 40 чоловіків) віком ( $69 \pm 7$ ) років з імплантованими ЕКС з приводу атріовентрикулярної блокади II і III ступеня. Пацієнти згідно з M. Naghjo та співавторами були розділені на три групи залежно від тривалості комплексу QRS: до 120 мс (нормальний), 120–149 мс (подовжений) і 150 мс та більше (істотно подовжений). На програматорах визначалися базова частота стимуляції, атріовентрикулярна затримка, поріг стимуляції шлуночків, імпеданс шлуночкового електрода, відсоток шлуночкової стимуляції, відсоток часу фібриляції передсердь. Базова частота, поріг стимуляції шлуночків, атріовентрикулярна затримка, відсоток шлуночкової стимуляції за 6 міс спостереження не змінювалися ні в одній із груп пацієнтів. Імпеданс шлуночкового електрода зменшувався, причому швидкість його зменшення зростала зі збільшенням тривалості комплексу QRS. Більший на початку електрокардіостимуляції відсоток часу фібриляції передсердь у пацієнтів з тривалістю комплексу QRS 150 мс та більше з часом знижувався, не досягаючи, однак, величини показника у хворих з меншою тривалістю комплексу QRS, у яких він залишався практично на одному рівні весь період спостереження.

**Ключові слова:** постійна електрокардіостимуляція, тривалість комплексу QRS, параметри електрокардіостимуляції.

## Changes of permanent pacing parameters in patients with implanted pacemakers depending on QRS complex duration at six months follow-up

I.V. Shanina<sup>1</sup>, D.E. Volkov<sup>2</sup>, N.I. Yabluchansky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

<sup>2</sup> SI «V.T. Zaytsev Institute of General and Emergency Surgery NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

66 patients (26 women, 40 men) with permanent pacemakers due to atrio-ventricular block II and III degrees, mean age  $69 \pm 7$  years were examined. Patients were divided into three groups depending on QRS complex duration: under 120 ms (normal), 120–149 ms (extended) and 150 and more ms (significantly extended). The programmer was used to define the basic pacing rate, atrioventricular delay (stimulated and detected), ventricular threshold and ventricular lead impedance, percentage of ventricular pacing, atrial fibrillation time percentage. Basic pacing rate, ventricular threshold, atrioventricular delay, the percentage of ventricular pacing in did not change in any group at six-month period of observation. Ventricular lead impedance decreased, and its rate of decrease was the largest in patients with increased QRS complex duration. Percentage of atrial fibrillation time was higher at the beginning of pacing in patients with significantly extended QRS complex. It gradually decreased during follow-up but didn't reach the levels in patients with lower QRS complex duration where they remained almost at the same level.

**Key words:** permanent pacing, QRS complex duration, pacing parameters.

616.127-005.4+616.13-004.6]-073

# Використання мультidetекторної комп'ютерної томографії для оцінки атеросклеротичного ураження вінцевих артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутніми захворюваннями

С.В. Федьків<sup>1</sup>, В.С. Танасічук<sup>2</sup><sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ<sup>2</sup> Київська міська клінічна лікарня № 7

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мультidetекторна комп'ютерна томографія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок

Проблема ішемічної хвороби серця (ІХС) посідає одне з провідних місць серед сучасних медичних проблем України. У структурі поширеності та захворюваності хвороб системи кровообігу серед дорослих її частка становить відповідно 34,4 і 27,5 %. ІХС найчастіше серед інших серцевих причин призводить до смерті [2], проте ураження вінцевих артерій (ВА) нерідко своєчасно не розпізнають [1, 13]. Тому визначення тактики лікування і прогнозування перебігу ІХС потребує встановлення точної локалізації та ступеня стенозів у ВА, зокрема за допомогою сучасного методу мультidetекторної комп'ютерної томографії (МДКТ), впровадження якої в клінічну практику дозволило об'єктивно вивчати атеросклеротичні зміни ВА [3, 4, 6]. На цей час досягнуто певних успіхів у діагностиці атеросклерозу ВА за допомогою нових технологій МДКТ з використанням 64-, 128-, 256-, 320-, 640-зрізових сканерів та висловлюється думка про те, що МДКТ повинна стати методом вибору для пацієнтів, яким через певні причин протипоказані дослідження серця з використанням магнітно-резонансної візуалізації [11, 14], та може бути основним методом діагностики атеросклерозу ВА [4, 6, 14].

Ризик розвитку атеросклерозу ВА та ІХС суттєво збільшується за наявності цукрового діабету

(ЦД) [7, 8] та хронічної хвороби нирок (ХХН) [9], що потребує додаткового уточнення діагностичних можливостей МДКТ у цієї категорії хворих для поліпшення діагностики атеросклерозу ВА, прогнозування його перебігу та розвитку можливих ускладнень [3, 10].

Отже, продовження наукового пошуку, присвяченого вивченню особливостей змін ВА, встановленню ролі нових сучасних методів томографічної візуалізації, а саме МДКТ з внутрішньовенним контрастуванням, у ранній діагностиці атеросклерозу ВА цілком обґрунтовано та актуально, оскільки розкриває нові перспективи диференційованого підходу до діагностичної тактики ведення хворих на ІХС, особливо при наявності в них супутньої патології.

Мета роботи – вивчити можливості мультidetекторної комп'ютерної томографії для оцінки атеросклеротичного ураження вінцевих артерій у хворих на ішемічну хворобу серця із супутніми цукровим діабетом та хронічною хворобою нирок.

## Матеріал і методи

Коронарографію з використанням МДКТ проведено 86 хворим на хронічну ІХС зі стабільною стенокардією (49 чоловіків та 37 жінок віком

Федьків Світлана Володимирівна, д. мед. н.,  
керівник регіонального лікувально-діагностичного центру  
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
Тел. +380 (44) 249-70-28. E-mail: fedkiv@gmail.com

37–80 років). Серед них 36 пацієнтів мали супутні захворювання: 15 – ЦД 2-го типу, 21 – ХХН.

МДКТ-коронарографію виконували на 64-зрізовому комп'ютерному томографі Brilliance 64 (Philips). Можливості цього апарата з використанням спеціального програмного забезпечення (Comprehensive cardiac) дозволяли проводити кількісну оцінку кальцинозу ВА та визначати ступінь стенозів ВА (рис. 1).

На першому етапі виконували нативне сканування з покрововими зрізами товщиною 0,2 см з метою діагностики кальцинозу ВА. Розраховували кальцієвий індекс (KI) за методом Агатстона, який відображає прогноз атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи і безпосередньо корелює з частотою розвитку атеросклерозу [5, 15]. На другому етапі проводили МДКТ-коронарографію, яка дозволяла об'єктивно вивчати атеросклеротичні та стенотичні зміни правої (ПВА) і лівої (ЛВА) ВА. Використовували такі параметри спірального сканування: товщина зрізу – 0,625 мм, час сканування – 7 с. Дослідження виконували в краніокаудальному напрямку від кореня аорти (вище від відходження ВА) до верхівки серця при за-

триманні дихання. За допомогою автоматичного болюсного інжектора внутрішньовенно зі швидкістю 4–5 мл/с вводили 100–120 мл неіонного контрастного йодистого засобу «Омніпак», з концентрацією йоду – 350 мг/мл. Сила струму і напруга в рентгенівській трубці становили відповідно 400 мА і 120 кВ. Артеріальна фаза дослідження починалася автоматично при досягненні пікового значення рентгенівської щільності в просвіті аорти 80–120 одиниць Хаунсфілда.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали за загальноприйнятими критеріями:

1) підвищений рівень глюкози при одному вимірюванні поряд з наявністю певних симптомів, або підвищення концентрації глюкози в плазмі крові натщесерце  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл) при двох вимірюваннях (при внутрішньовенному заборі крові), або рівень глюкози в плазмі крові  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл) через 2 год після пероральної дози при проведенні проби на толерантність до глюкози;

2) окремо взятий рівень глюкози в крові більше ніж 11,1 ммоль/л (200 мг/дл) разом з типовими симптомами або рівень глікозильованого гемоглобіну понад 6,5 %.

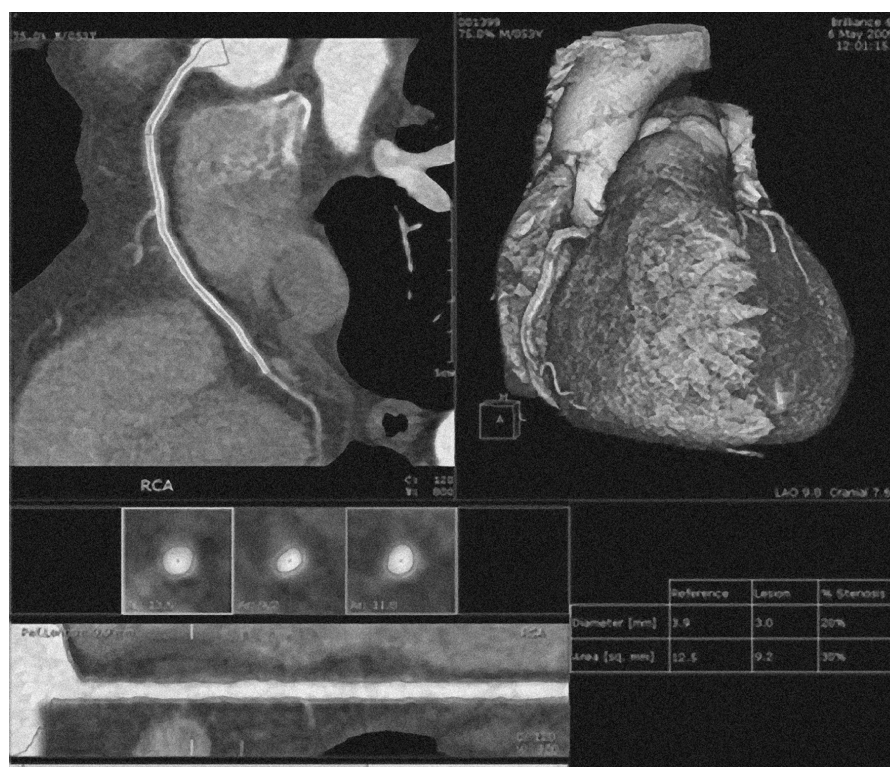


Рис. 1. Дослідження вінцевих артерій з кількісною оцінкою ступеня стенозу, мультипланарною реконструкцією і 3D-зображенням.

Діагноз ХХН встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації нефрологів України (2005) та міжнародних експертів Національної нефрологічної спілки США (2002) за наявності:

1) ураження нирок давністю 3 місяці і більше з відповідними змінами в аналізах сечі (протеїнурія та/або гематурія, та/або циліндрурія) незалежно від того, знижується функція нирок чи ні;

2) зниження функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 60 мл/хв і менше) незалежно від наявності змін в аналізах сечі.

З метою проведення об'єктивного науково-статистичного аналізу створено електронну базу клініко-лабораторних і діагностичних даних пацієнтів у системі Microsoft Excel 2007.

## Результати та їх обговорення

На першому етапі комплексного МДКТ-дослідження всім хворим (n=86) здійснювали кількісну оцінку кальцинозу ВА та визначали його ступінь: у 7 (8,14 %) обстежених реєстрували 1-й ступінь кальцинозу ВА (КІ 1–10 од.), у 23 (26,74 %) – 2-й (КІ 11–100 од.), у 25 (29,01 %) – 3-й (КІ 101–400 од.), у 31 (36,04 %) – 4-й ступінь (КІ > 400 од.).

При цьому КІ, прямо пропорційний до щільності кальцинатів, був у межах від низьких до дуже високих значень – від 5 до 3780 од. (у середньому  $520,28 \pm 136,78$  од.), що побічно вказувало на наявність значного й поширеного (багатосудинного) ураження ВА.

Найвищий ступінь кальцинозу відзначено у хворих похилого віку (понад 60–65 років) із супутньою патологією – ЦД 2-го типу та ХХН (рис. 2), що свідчить про високий серцево-судинний ризик у цих пацієнтів.

Середні значення показника КІ достовірно залежали від віку ( $P < 0,001$ ) та вказували на стійку тенденцію до кальцинозу дуже високого ступеня у пацієнтів з ХХН ( $P < 0,05$ ) та ЦД 2-го типу ( $P < 0,05$ ).

Під час аналізу даних МДКТ за стандартизованою методикою Ca scoring також чітко визначено локалізацію кальцинозу ВА, а саме: в басейні ЛВА ознаки кальцинозу виявлено в 50 (58,13 %) випадках, у басейні ПВА – в 36 (41,86 %).

Також отримано дані про поширеність кальцинозу ВА: у 21 (25,0 %) пацієнта – одностудинне ураження; у 36 (41,6 %) – ураження двох гілок і в 29 (33,4 %) – ураження трьох гілок ВА.

У хворих з локалізацією кальцинозу у ЛВА переважало ураження у проекції передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) – 45 (52,32 %) хворих. У проекції стовбура ЛВА (СЛВА) кальциноз виявлено у 23 (26,74 %) осіб та у проекції обвідної гілки (ОГ) ЛВА – у 27 (31,39 %) хворих.

На наступному етапі дослідження всім 86 хворим виконували МДКТ-коронарографію. Для аналізу використовували загальноприйнятту сегментарну класифікацію ВА Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (2006). Оцінювали сегменти ВА: СЛВА, ПМШГ ЛВА (проксимальний, середній, дистальний сегмент), ОГ ЛВА (проксимальний, середній, дистальний сегмент), ПВА (проксимальний, середній, дистальний сегмент). МДКТ-аналізу підлягали сегменти ВА діаметром більше 1,5 мм з прийнятною якістю зображення (за відсутності артефактів або за наявності помірних артефактів).

При МДКТ-коронарографії краще всього візуалізувалися СЛВА, ПМШГ та ОГ ЛВА, а також

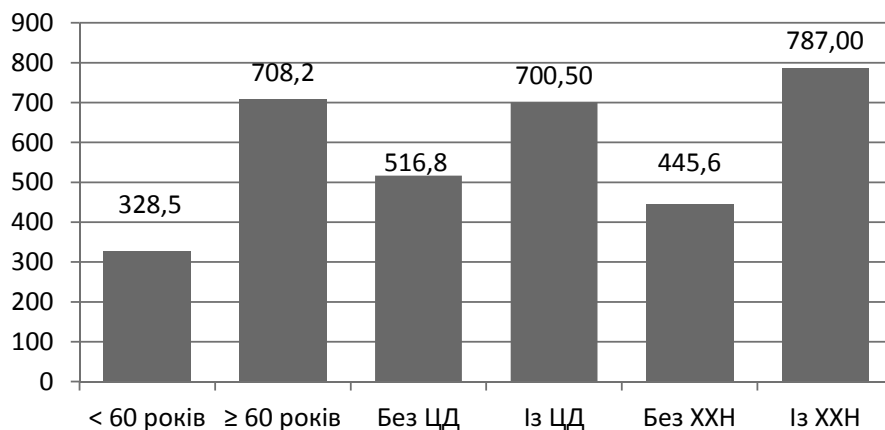


Рис. 2. Значення показника Агатстона залежно від віку, наявності цукрового діабету та хронічної хвороби нирок у пацієнтів з ІХС.

чітко визначалася проксимальна та середня третина ВА, у низці випадків менш чітко – дистальна третина ВА. Але використання автоматичного навігатора і спеціальних програм обробки даних дозволяло зробити їх доступними для аналізу ВА.

Оцінка ПВА у середньому сегменті в деяких випадках виявлялася утрудненою з огляду на більшу рухливість порівняно з проксимальними і дистальними відділами. Дрібні бічні гілки основних ВА через малий діаметр візуалізувалися недостатньо. Оцінити їх просвіт не завжди було можливим.

За результатами МДКТ-коронарографії із загальної групи хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (n=86) атеросклеротичні зміни ВА із гемодинамічно значущими стенозами ВА виявлено у 62 (72,1 %) обстежених, без ознак гемодинамічно значущих стенозів – у 24 (27,9 %). Серед 62 обстежених з гемодинамічно значущими стенозами 36 хворих мали супутні захворювання – ЦД 2-го типу (15 (24,2 %) осіб) та ХХН (21 (33,9 %)).

У 44 (51,2 %) хворих на ІХС, стабільну стенокардію, діагностовано стенози кількох гілок ВА (рис. 3). Найчастіше стенозування просвіту ВА спостерігали в проекції ПМШГ та ОГ ЛВА, що збігається з даними К. Nikolaou та співавторів [14], згідно з якими перше місце за частотою і тяжкістю ураження атеросклерозом посідає ПМШГ ЛВА, в якій процес оклюзії спостерігають у 60–80 % випадків з переважною облітерацією її верхньої третини, ймовірно, внаслідок відносно високого тиску крові у ВА та частих випадків їх звивистості.

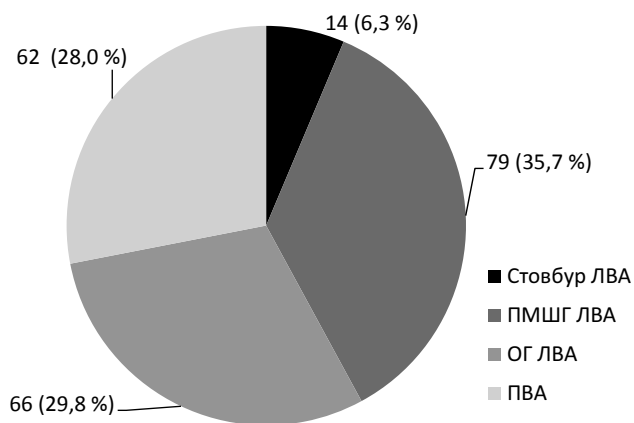


Рис. 3. Локалізація стенозів вінцевих артерій за даними МДКТ у хворих на ІХС.

Проте треба зазначити, що за наявності виражених кальцифікатів ознаки значущого стенозування ВА були не завжди, оскільки кальциновані атеросклеротичні бляшки (АСБ) поширювалися переважно уздовж стінки судини, при цьому суттєво не звужуючи її просвіт і не впливаючи на кровопостачання відповідної зони міокарда.

При МДКТ-коронарографії у всіх хворих оцінювали стан судин вінцевого русла – наявність атеросклеротичного ураження та ступінь стенозу ВА. Гемодинамічно значущі й гемодинамічно незначущі стенози ВА традиційно визначали відповідно до ступеня звуження просвіту судини таким чином: 1–49 % – гемодинамічно незначущий стеноз; 50–74 % – гемодинамічно значущий стеноз; 75–99 % – виражений стеноз; 99–100 % – субтотальний стеноз і оклюзія судини [4].

За даними дослідження, звуження просвіту ВА спостерігали практично у всіх обстежених. Так, гемодинамічно незначущі стенози менше 50 % встановлено у 24 (27,9 %) хворих, гемодинамічно значущі стенози – у 28 (32,6 %), виражені стенози – у 21 (24,4 %), субтотальний або критичний стеноз до 99 % – у 5 (5,8 %), повну оклюзію судини (100 %) – у 8 (9,3 %) пацієнтів (рис. 4).

Таким чином, гемодинамічно значущі стенози виявлено у 62 (72,1 %) хворих на ІХС зі стабільною стенокардією: у проекції СЛВА – в одного (1,6 %) пацієнта, в проекції ПМШГ ЛВА – у 25 (40,32 %), в проекції ОГ ЛВА – у 19 (30,6 %), в проекції ПВА звуження візуалізовано в 17 (27,41 %) осіб.

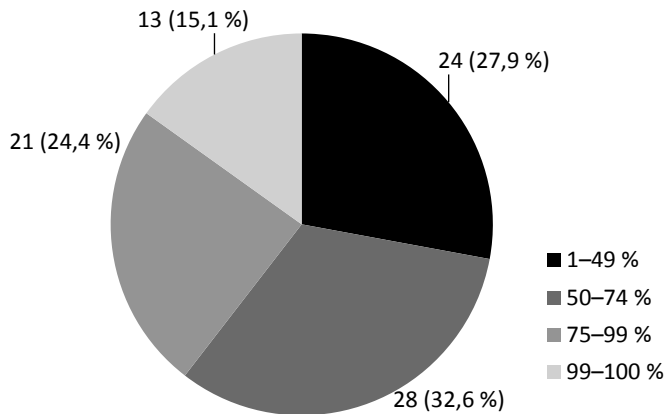


Рис. 4. Ступені вираження стенозу вінцевих артерій за даними МДКТ у хворих на ІХС.



За формою атеросклеротичного ураження розподіл пацієнтів був таким: локальну форму діагностували у 5 (8,06 %) хворих, дифузну – у 32 (51,61 %), багатовогнищеве ураження – у 25 (40,3 %). Дифузна форма ураження ВА переважала у хворих із супутніми ЦД і ХХН. Діаметр АСБ був у межах 0,1–0,58 см (у середньому  $0,30 \pm 0,08$  см).

Необхідність порівняння особливостей атеросклеротичного ураження ВА у хворих із хронічними формами ІХС на тлі хронічної гіперглікемії та у хворих без ЦД зумовлена швидшими темпами розвитку застійної серцевої недостатності, дифузного ураження ВА, враховуючи дистальні ділянки вінцевого русла, особливо у хворих із тривалим перебігом ЦД.

Ступінь звуження ПМШГ ЛВА був вищим у хворих із ЦД, ніж у пацієнтів без ЦД, досягаючи вираженого стенозу при ЦД (рис. 5). Гемодинамічно значущі стенози при супутньому ЦД фіксували в ОГ ЛВА та ПВА, тоді як у хворих на ІХС без ЦД у цих гілках переважно документувалися стенози менше ніж 50 %.

Ураження ВА у хворих на ІХС на тлі ЦД супроводжувалося наявністю переважно кальцинованих і змішаних АСБ (рис. 6). М'які АСБ виявлені в 6 (40,0 %) спостереженнях, що помірно перевищувало показник у пацієнтів без ЦД, як і загальна протяжність АСБ у цілому.

М'які АСБ траплялися в 1,5 разу частіше в осіб з порушенням вуглеводного обміну. У хворих на ІХС на тлі тривалої гіперглікемії виявлено достовірний взаємозв'язок наявності гемодинамічно значущого стенозу ВА і формування м'яких АСБ ( $P < 0,001$ ).

Аналіз стану ВА у хворих на ІХС за даними МДКТ-коронарографії показав односпрямований характер змін, з переважним звуженням ПМШГ ЛВА і формуванням гемодинамічно значущих стенозів у пацієнтів як за наявності супутньої ХХН, так і без ознак ХХН (рис. 7).

Проте виражені стенотичні зміни ПМШГ ЛВА переважали в пацієнтів з ІХС та зниженням ниркової функції (відповідно 67,9 і 58,7 %). В інших судинах виявлено гемодинамічно незначущі стенози.

При вивченні характеристик АСБ з урахуванням КІ у групах порівняння отримано результати, що підтверджують тенденцію про перевагу кількості звапнених АСБ, особливо у хворих на ІХС із супутньою ХХН (рис. 8).

Відносно більша частка (85,7 проти 75,6 %) звапнених АСБ та виражений кальциноз ВА у хворих із супутньою ХХН можуть також бути зумовленими порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну [15].

У 28 (32,6 %) хворих (усього обстежено 112 ВА) результати МДКТ-коронарографії порівняли з даними селективної коронаровентрикулографії (рис. 9), при цьому наявність гемодинамічно значущих стенозів підтверджено у 24 (85,7 %) осіб. У 4 пацієнтів отримано псевдопозитивні (переоцінка ступеня стенозу при масивному звапненні в АСБ) результати МДКТ і в 3 – псевдонегативні (недооцінка ступеня звуження в дистальних сегментах судин).

МДКТ-коронарографія має високу діагностичну ефективність, порівнянню з такою селективної коронаровентрикулографії, у визначенні атеросклерозу ВА та виявленні гемодинамічно

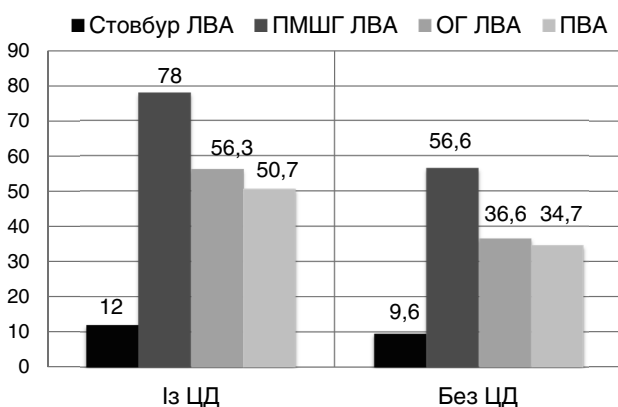


Рис. 5. Локалізація стенозів вінцевих артерій за даними МДКТ у хворих на ІХС із супутнім ЦД та без ЦД.

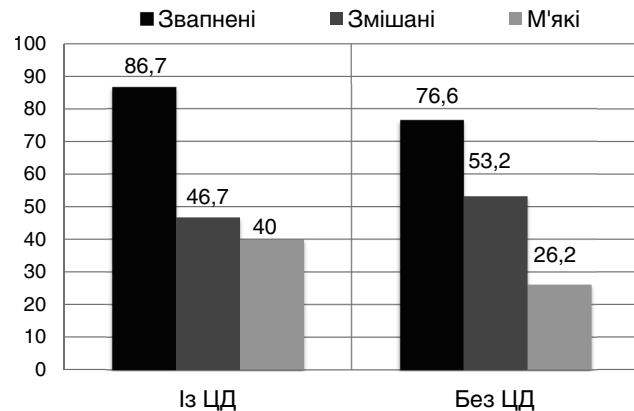


Рис. 6. Типи атеросклеротичних бляшок за даними МДКТ у хворих на ІХС із супутнім ЦД та без ЦД.

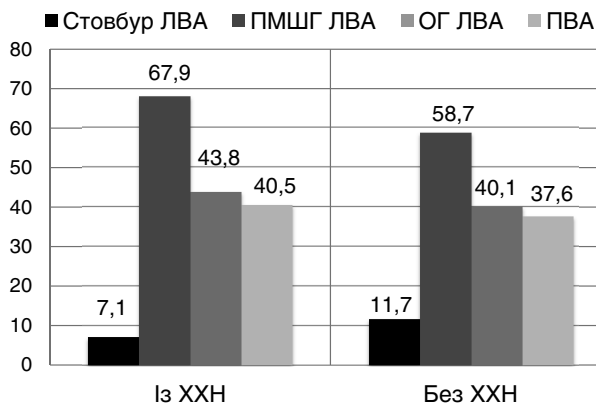


Рис. 7. Локалізація стенозів вінцевих артерій за даними МДКТ у хворих на ІХС із супутньою ХХН та без ХХН.

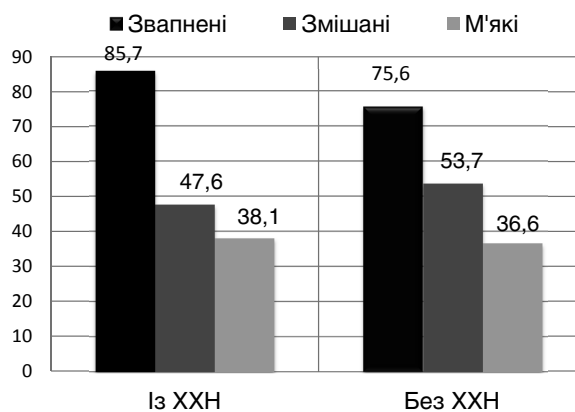


Рис. 8. Типи атеросклеротичних бляшок за даними МДКТ у хворих на ІХС із супутньою ХХН та без ХХН.

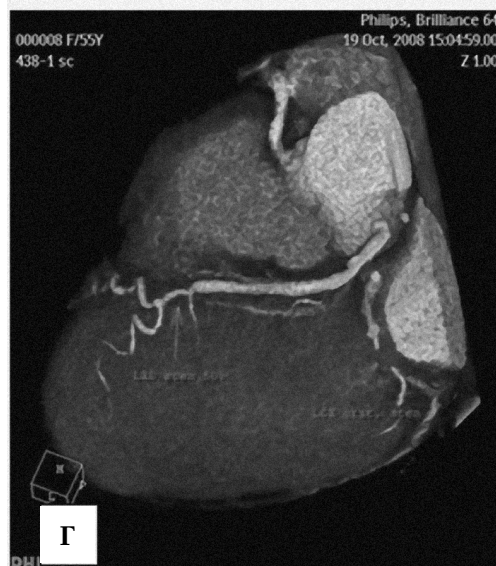
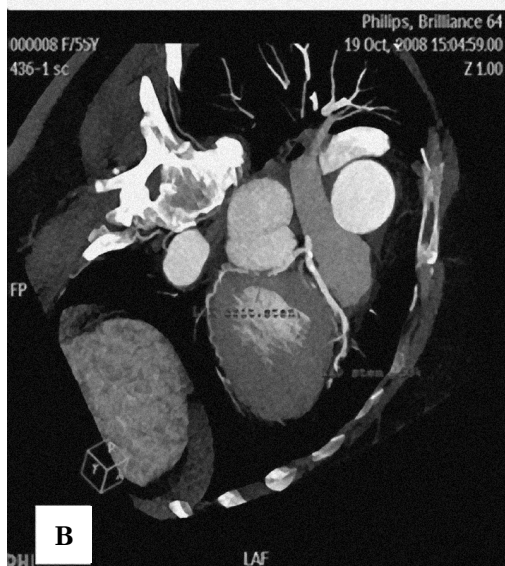
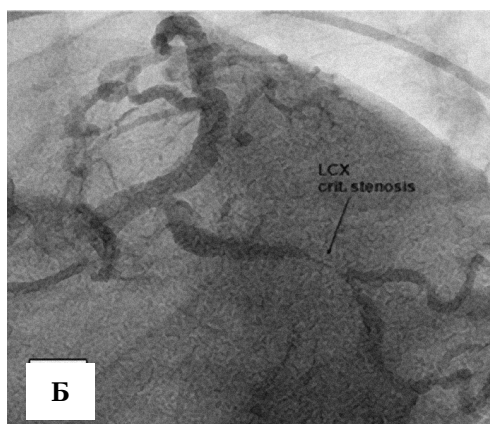
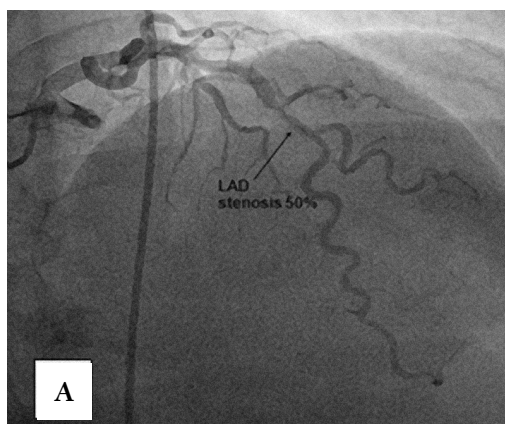


Рис. 9. Критичний стеноз ОГ, стеноз ПМШГ ЛВА за даними коронарорентрикулографії (А, Б) та МДКТ (В, Г) у хворого О., 65 років.

значущих стенозів ВА (чутливість – 87,5 %, специфічність – 95,4 %, точність – 93,7 %).

## Висновки

1. Коронарографія, проведена за допомогою мультidetекторної комп'ютерної томографії, високоінформативна для діагностики атеросклерозу вінцевих артерій та виявлення гемодинамічно значущих стенозів вінцевих артерій (чутливість – 87,5 %, специфічність – 95,4 %, точність – 93,7 %). Застосування мультidetекторної комп'ютерної томографії для діагностики кальцинозу і стенозів вінцевих артерій дозволяє уникнути виконання селективної коронарорентрикулографії в осіб з нормальними або мало зміненими вінцевими артеріями.

2. При коронарографії із застосуванням мультidetекторної комп'ютерної томографії, на відміну від селективної коронарорентрикулографії, в руслі вінцевих артерій можливо виявити дрібні бляшки (< 2 мм) та гемодинамічно незначущі стенози ( $\leq$  50 % діаметра), що дозволяє рекомендувати мультidetекторну комп'ютерну томографію для ранньої діагностики ішемічної хвороби серця при супутніх захворюваннях, таких як цукровий діабет та хронічна хвороба нирок.

3. За даними коронарографії із застосуванням мультidetекторної комп'ютерної томографії, атеросклеротичні зміни вінцевих артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця на тлі цукрового діабету 2-го типу супроводжуються багатоголищевим ураженням вінцевих артерій, наявністю гемодинамічно значущих стенозів передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії та відносним збільшенням кількості м'яких атеросклеротичних бляшок.

4. Особливістю ураження вінцевих артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та супутньою хронічною хворобою нирок є переважання кальцинованих атеросклеротичних бляшок у вінцевих судинах та наявність гемодинамічно зна-

чущого звуження передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії.

## Література

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. – М.: Триада-Х, 2009. – 248 с.
2. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. – К., 2014. – 279 с.
3. Прокоп М., Галански М. Спиральная многослойная компьютерная томография. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – Т. 1. – С. 239–308.
4. Федьків С.В. Європейська стратегія діагностики ішемічної хвороби серця з застосуванням неінвазивних методів візуалізації // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2015. – № 1–2. – С. 101–112.
5. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 15. – P. 827–832.
6. Atlas of cardiovascular computed tomography an imaging companion to Brownwald's heart disease / Ed. A.J. Taylor. – 1st ed. – 2010. – 278 p.
7. Bax J.J., Young L.H., Frye R.L. et al. American Diabetes Association. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30 (10). – P. 2729–2736.
8. Beller G.A. Noninvasive screening for coronary atherosclerosis and silent ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients: is it appropriate and cost-effective // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49 (19). – P. 1918–1923.
9. Briasoulis A., Bakris G.L. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. // Curr Cardiol Rep. – 2013. – Vol. 15. – 340 p.
10. Cho I., Min H.S., Chun E.J. et al. Coronary atherosclerosis detected by coronary CT angiography in asymptomatic subjects with early chronic kidney disease. // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 208. – P. 406–411.
11. Kawai H., Sarai M., Motoyama S. et al. Coronary plaque characteristics in patients with mild chronic kidney disease. Analysis by 320-row area detector computed tomography // Circ. J. – 2012. – Vol. 76. – P. 1436–1441.
12. Mitsutake R., Miura S., Shiga Y. et al. Is chronic kidney disease associated with coronary artery stenosis or calcification as assessed by multi-detector row computed tomography // Intern. Med. – 2008. – Vol. 47. – P. 1835–1841.
13. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. Guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology ESC // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3004.
14. Nikolaou K., Alkadhi H., Bamberg F. et al. MRI and CT in the diagnosis of coronary artery disease: indications and applications // Insights Imaging. – 2011. – Vol. 2. – P. 9–24.
15. Yiu K.H., de Graaf F.R., van Velzen J.E. et al. Different value of coronary calcium score to predict obstructive coronary artery disease in patients with and without moderate chronic kidney disease // Neth. Heart J. – 2013. – Vol. 21. – P. 347–353.

Надійшла 30.12.2015 р.

## Применение мультidetекторной компьютерной томографии для оценки атеросклеротического поражения венечных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующими заболеваниями

С.В. Федьків<sup>1</sup>, В.С. Танасичук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Національний научний центр «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Київська городська клінічна лікарня № 7

**Цель работы** – изучить возможности мультidetекторной компьютерной томографии (МДКТ) для оценки атеросклеротического поражения венечных артерий (ВА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующими сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП).

**Материал и методы.** МДКТ-коронарография выполнена 86 больным хронической ИБС со стабильной стенокардией (37 женщин, 49 мужчин, возраст – 37–80 лет). С целью диагностики кальциноза ВА по методу Агатстона с определением кальциевого индекса (КИ) выполняли нативное КТ-сканирование. МДКТ-коронарографию проводили для изучения атеросклеротических и стенотических изменений ВА.

**Результаты.** При определении кальциевого индекса (КИ) по данным МДКТ у 7 (8,14 %) больных регистрировали кальциноз ВА 1-й степени (КИ 1–10 ед.), у 23 (26,74 %) – 2-й степени (КИ 11–100 ед.), у 25 (29,01 %) – 3-й степени (КИ 101–400 ед.), у 31 (36,04 %) – 4-й степени (КИ > 400 ед.). КИ составлял от 5 до 3780 ед., в среднем (520,28±136,78) ед. Выявлена устойчивая тенденция к кальцинозу высокого уровня при ХБП (P<0,05) и СД (P<0,05), что указывает на возрастание сердечно-сосудистого риска у данного контингента больных. У 62 (72,1 %) больных с ИБС и стабильной стенокардией выявлены гемодинамически значимые стенозы, из них у 15 (24,2 %) пациентов с СД 2-го типа и у 21 (33,9 %) – с ХБП. Диффузная форма поражения ВА преобладала у больных с сопутствующими СД и ХБП. При ХБП преобладали кальцинированные атеросклеротические бляшки (85,7 %), что свидетельствует о кальцинозе ВА.

**Выводы.** МДКТ является неинвазивным высокоинформативным методом (чувствительность – 87,5 %, специфичность – 95,4 %, точность – 93,7 %) в диагностике атеросклероза ВА и сравнима с селективной коронарографией в выявлении гемодинамически значимых стенозов ВА. По данным МДКТ-исследования, атеросклеротические изменения ВА у больных с ИБС на фоне СД сопровождаются многоочаговым поражением ВА, наличием гемодинамически значимых стенозов передней межжелудочковой ветви левой ВА и относительным увеличением количества мягких бляшек. Особенностью поражения ВА у пациентов с ИБС и сопутствующей ХБП является преобладание кальцинированных атеросклеротических бляшек и наличие гемодинамически значимых сужений передней межжелудочковой ветви левой КА.

**Ключевые слова:** мультidetекторная компьютерная томография, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая болезнь почек.

## Multidetector computed tomography in assessment of the coronary atherosclerotic lesions in patients with ischemic heart disease and other comorbidities

S.V. Fedkiv<sup>1</sup>, V.S. Tanasichuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv City Clinical Hospital # 7, Ukraine

**The aim** – to study the value of the multidetector computed tomography (MDCT) to assess atherosclerotic lesions in coronary arteries (CA) of patients with ischemic heart disease (IHD) with co-morbid type 2 diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD)

**Material and methods.** 64-slice MDCT was performed in 86 IHD patients (49 males and 37 females, age 37–80 yrs), including 15 with comorbid DM and 21 with CKD. For diagnostic purposes, the calcium level in CA was quantified with a non-contrast CT scan using Agatston calcium scoring method to define calcium index (CI).

**Results.** Data from MDCT showed the following degrees calcification in CA: 7 (8.14 %) patients – 1st degree (CI 1–10), in 23 (26.74 %) – 2nd degree (CI 11–100), 25 (29.01 %) – 3rd degree (CI 101–400), in 31 (36.04 %) – 4th degree (CI > 400). The level of CI ranged from 5 to 3780 units and averaged – 520.28±136.78 units. Higher levels of calcification were revealed in CKD patients (P<0.05) and DM (P<0.05). IHD patients with diabetes had mainly calcified and mixed atherosclerotic plaques, soft plaques were found in 40.0 % cases. Diffuse lesions of CA were prevalent in patients with comorbid DM and CKD. CKD-patients developed predominantly calcified atherosclerotic plaques (85.7 %).

**Conclusions.** MDCT is a highly informative non-invasive method (sensitivity 87.5 %, specificity – 95.4 %, accuracy – 93.7 %) for diagnosis of coronary atherosclerosis. It is comparable to selective coronary ventriculography in patients with confirmed hemodynamically significant stenosis of CA. Arteriosclerotic changes with multiple focal lesions in CA were found in IHD patients with type 2 DM. IHD patients with co-morbid CKD mostly had calcified atherosclerotic plaques and hemodynamically significant stenosis in lumen of LAD-CA.

**Key words:** multidetector computed tomography, ischemic heart disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease.

УДК 616.13/14+616.12

# Поражение сердца при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

О.В. Синяченко<sup>1</sup>, М.В. Ермолаева<sup>1</sup>, Л.В. Седа<sup>1</sup>, Т.Б. Бевзенко<sup>2</sup>, Ж.В. Малахова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Лиман  
<sup>2</sup> ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»  
Государственного управления делами, Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** васкулит системный, поражение сердца

К системным васкулитам (СВ), ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), относятся микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом Вегенера (ГПА) и эозинофильный полиангиит Черджа – Стросс (ЭПА) [2]. По результатам эпидемиологических исследований, распространенность ГПА составляет 24 человека на 10 000 населения, а МПА – 13 на 10 000 [12, 13]. ЭПА иногда рассматривают как вариант ГПА [8, 11], тогда как ГПА и МПА включают в общую группу «системного некротизирующего васкулита» [1]. В настоящее время изучение СВ, ассоциированных с ANCA, считается наиболее динамично развивающимся направлением в ревматологии, при этом подчеркиваются как клинико-патогенетическая общность этих заболеваний, так и определенные отличия течения отдельных нозологических форм [4].

На ранних этапах развития СВ, ассоциированного с ANCA, диагностика заболевания в целом и поражений сердца в частности весьма затруднительна [7, 9, 10]. Так называемая кардиомиопатия может протекать в виде миокардита, эндокардита и коронарита [5, 6], при этом изменения в сердце относятся к основным проявлениям клинического течения СВ, ассоциированного с ANCA, но многие вопросы остаются невыясненными [3].

Цель работы – оценить клиническое течение поражений сердца при системном васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, связей признаков патологии сердца с изменениями крупных сосудов и с экстракардиальными проявлениями заболеваний, с уровнями в крови антител к миелопероксидазе и протеиназе-3.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 129 больных с СВ, ассоциированным с ANCA: 76 (59 %) – с МПА в возрасте (44,00±1,53) года, 26 (20 %) – с ГПА в возрасте (46,60±2,55) года и 27 (21 %) – с ЭПА в возрасте (42,10±2,74) года. Среди обследованных было 47 % мужчин и 53 % женщин. Длительность заболевания от момента его манифестации у пациентов с МПА, составила (5,70±0,75) года, с ГПА – (4,40±0,88) года, с ЭПА – (10,50±1,98) года. Активность заболевания 1-й степени отмечена у 10 % больных с СВ, ассоциированным с ANCA, 2-й – у 35 %, 3-й – у 55 %, причем по частоте выявления данного показателя обследованные с МПА, ГПА и ЭПА не различались. Поражение почек диагностировано у 73 % пациентов, легких – у 63 %, кожи – у 61 %, суставов – у 54 %, миокарда – у 49 %, печени – у 47 %, нервной системы – у 46 %, эндокарда и клапанного аппарата – у 36 %.

Синяченко Олег Володимирович, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., зав. кафедри 84404, Донецька область, м. Лиман, вул. Кірова, 27  
E-mail: synyachenko@ukr.net

На момент обследования ANCA в сыворотке крови обнаружены у 74 % больных с МПА, 79 % – с ГПА и 44 % – с ЭПА. Антитела к миелопероксидазе (АМП) при МПА выявлены у 88 % от числа пациентов с ANCA и у 65 % от количества всех обследованных с МПА, при ГПА – соответственно у 27 и 21 %, при ЭПА – у 100 и 44 %, тогда как антитела к протеиназе-3 (АПЗ) – соответственно в 35 и 26 % наблюдений МПА, у 100 и 79 % лиц с ГПА, у 13 и 6 % – с ЭПА. Таким образом, для МПА и ЭПА были более характерны АМП, а для ГПА – АПЗ. Соотношение АМП по частоте обнаружения при отдельных типах СВ составило МПА : ЭПА : ГПА = 3 : 2 : 1, а АПЗ – ГПА : МПА : ЭПА = 14 : 5 : 1. Уровень эозинофилов в крови больных с ЭПА составил  $(15,20 \pm 2,17)$  % от числа лейкоцитов или  $(2,10 \pm 0,88) \cdot 10^6/\text{л}$ .

Электрокардиографическое исследование выполнено на аппаратах «МІДАК-ЕК1Т» (Украина) и Bioset-8000 (Германия), трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография – на Envisor-C-Philips (Нидерланды) и HD-11-ХЕ-Philips (Нидерланды), холтеровское мониторирование – на «Кардиотехника-04-08» (Россия), ультразвуковое исследование сосудов – на Aplia-XG-Toshiba (Япония). Оценивали нарушения ритма сердца, состояние камер и клапанного аппарата сердца, размеры устья аорты, фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), параметры легочной гемодинамики и периферической вазодилатации, наличие систолической (СД) и диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ. В качестве контроля обследованы 20 практически здоровых лиц (9 мужчин и 11 женщин в возрасте 32–56 лет).

Индекс прогрессирования нефропатии (PN) оценивали по формуле:

$$PN = (1 + S^2) : Q,$$

где S – стадия хронической болезни почек, Q – длительность заболевания.

Индексы тяжести экстракардиальных проявлений (WD), поражений сердца (WH) и крупных сосудов (WV) рассчитывали по формуле:  $WD (WH, WV) = \Sigma N : n$ , где  $\Sigma N$  – число измененных признаков, n – общее число изученных признаков. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по показателям креатининемии при помощи формулы Кокрофта – Голта.

Статистическую обработку полученных результатов исследований провели с помощью компьютерного вариационного, непараметри-

ческого, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные ошибки и отклонения (SD), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, множественной регрессии, Стьюдента, Уилкоксона – Рао, Макнемара – Фишера ( $\chi^2$ ) и достоверность статистических показателей (P).

## Результаты и их обсуждение

Нарушения возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца (над- и желудочковая экстрасистолическая аритмия, фибрилляция предсердий, синдромы ранней реполяризации желудочков и укорочения PQ, блокады ножек пучка Гиса, синоатриальная, атриовентрикулярная I степени и внутривентрикулярная I степени и внутривентрикулярная I степени) не были характерны для ЭПА, хотя в этой группе пациентов чаще выявляли изменения клапанного аппарата. Последние и повреждения эндокарда характеризовались утолщением клапанных створок с развитием фиброза, кальциноза и их пролапса, наличием регургитации, субвальвулярных уплотнений и изменений в пристеночном эндокарде желудочков. По интегральной частоте изученных показателей больные с ЭПА достоверно отличались от пациентов с МПА и ГПА, хотя, как свидетельствует анализ непараметрической статистики Макнемара – Фишера, пациенты с ЭПА, отличались только от больных с МПА по количеству случаев нарушений электрической проводимости сердца и увеличения его камер (табл. 1).

Пациенты со всеми нозологическими формами СВ, ассоциированного с ANCA, достоверно отличались от здоровых лиц по показателям массы миокарда (ММ) ЛЖ, систолического давления в легочной артерии (СДЛА), его отношения к среднему периферическому артериальному давлению (СДЛА/АД) и степени дилатации диаметра плечевой артерии ( $\Delta$ ДПА), а такие параметры, как конечносистолический объем (КСО) ЛЖ, конечнодиастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ), размеры полости левого предсердия (ЛП), устья аорты и значения ФВ не были изменены. Для пациентов с МПА не было характерным повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и уменьшение ДПА в период вазодилатации, а для лиц с

Таблиця 1

Характеристика больных с СВ, ассоциированным с ANCA, по частоте отдельных признаков поражения сердца

Признаки	СВ, ассоциированный с ANCA, %			Различия для групп					
	МПА	ГПА	ЭПА	МПА–ГПА		МПА–ЭПА		ГПА–ЭПА	
				$\chi^2$	p	$\chi^2$	p	$\chi^2$	p
1	18,4	19,2	3,7	0,01	0,927	3,47	0,063	3,18	0,075
2	47,4	42,3	18,5	0,20	0,655	6,92	0,009	3,56	0,059
3	56,6	50,0	70,4	0,34	0,561	1,58	0,209	2,30	0,130
4	68,4	53,9	29,6	1,80	0,180	12,33	<0,001	3,20	0,074
5	11,8	11,5	11,1	0,01	0,967	0,01	0,919	0,01	0,961
6	26,3	30,8	25,9	0,19	0,661	0,15	0,696	0,01	0,968
Отличия интегральных показателей признаков групп				6,09	0,298	157,16	<0,001	122,35	<0,001

**Примечание.** Признаки: 1 – нарушения возбудимости миокарда, 2 – нарушения электрической проводимости сердца, 3 – изменения клапанов сердца, 4 – изменения камер сердца, 5 – СД, 6 – ДД.

ЭПА – увеличение конечнодиастолического объема (КДО) ЛЖ и толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ, уменьшение отношения ЛСС к общему периферическому сопротивлению сосудов (ЛСС/ОПСС) (табл. 2).

В целом, изменения со стороны сердца установлены у 62 % больных с МПА, у 50 % – с ГПА, у 52 % – с ЭПА. Среди пациентов с МПА в 83 % случаев диагностировано поражение миокарда, в 64 % – эндокарда и клапанного аппарата ( $WH=0,32\pm 0,023$ ), при ГПА – соответственно в 92 и 62 % ( $WH=0,35\pm 0,037$ ), при ЭПА – в 86 и 64 % ( $WH=0,17\pm 0,032$ ).

По данным дисперсионного анализа, на частоту поражения сердца у больных с МПА оказывают влияние возраст больных, изменения со стороны печени и нервной системы,  $WD$  (рис. 1), уровень среднего АД, ОПСС и значения  $WV$ .

Кроме того, развитие сердечной патологии зависит от параметров АПЗ. При ГПА изменения в сердце связаны с наличием суставного, почечного и печеночного синдромов, с тяжестью нейропатии и параметром  $WD$ . Вовлечение в патологический процесс сердца в случаях ЭПА зависит от возраста пациентов, показателей  $WD$  и  $WV$ .

Выполненный анализ множественной регрессии показал прямую интегральную зависимость тяжести поражений сердца при МПА от изученных клинических признаков болезни. При помощи регрессионного и корреляционного анализов выявлена прямая зависимость  $WH$  от возраста больных, показателей  $WD$  и  $WV$ , а обратная зависимость – от СКФ. С учетом выполненной статистической обработки полученных результатов, прогноз-негативными кри-

Таблиця 2

Эхокардиографические показатели у больных с СВ, ассоциированным с ANCA, и здоровых лиц ( $M\pm m$ )

Показатель	Здоровые (n=20)	МПА (n=76)	ГПА (n=26)	ЭПА (n=27)
КДО ЛЖ, мл	115,00±0,57	117,30±0,37*	118,40±0,58*	114,80±0,38 <sup>o#</sup>
КСО ЛЖ, мл	50,20±0,56	50,20±0,58	52,10±0,92	50,10±0,43
ТЗС ЛЖ, мм	94,90±0,56	97,20±0,39*	97,10±0,64*	94,10±0,40 <sup>#</sup>
ММ ЛЖ, г	164,80±0,64	170,70±0,57*	168,00±0,35 <sup>o</sup>	167,70±0,37 <sup>o</sup>
ЛП, см	3,00±0,06	3,00±0,03	3,10±0,05	3,00±0,04
КДР ПЖ, см	2,50±0,06	2,60±0,03	2,60±0,05	2,50±0,04
ФВ ЛЖ, %	61,90±0,42	59,80±0,52	59,80±0,91	62,40±0,97
Аорта, см	2,90±0,04	3,00±0,03	3,00±0,04	3,00±0,03
СДЛА, мм рт. ст.	14,30±0,62	19,40±0,59*	28,80±2,88 <sup>o</sup>	30,10±2,02 <sup>o</sup>
СДЛА/АД, %	12,10±0,44	13,70±0,37*	21,10±2,03 <sup>o</sup>	25,00±1,85 <sup>o</sup>
ЛСС, кПа·с·см <sup>-3</sup>	20,45±0,035	21,63±0,31	24,90±0,51 <sup>o</sup>	25,16±0,55 <sup>o</sup>
ЛСС/ОПСС, %	13,80±0,23	8,70±0,28*	10,00±0,51 <sup>o</sup>	13,20±0,60 <sup>o#</sup>
ДПА, мм	5,60±0,04	5,50±0,03*	5,40±0,06*	5,20±0,05 <sup>o#</sup>
ΔДПА, %	18,20±1,30	13,20±0,52*	10,60±1,00 <sup>o</sup>	8,10±0,59 <sup>o#</sup>

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: \* – у здоровых ( $P<0,05$ ); <sup>o</sup> – у пациентов с МПА ( $P<0,05$ ); <sup>#</sup> – у пациентов с ГПА ( $P<0,05$ ).

териями для тяжести поражения сердца при МПА являются показатели  $WV > 0,65$ .

По результатам анализа множественной регрессии,  $WH$  прямо зависит от интегральных клинических признаков течения ГПА. Существует позитивная регрессионная связь  $WH$  с  $WD$  и  $WV$ . При этом  $WH$  прямо коррелирует с длительностью заболевания и со степенью тяжести структурно-функциональных изменений крупных сосудов. Прогноз-негативным признаком поражения сердца у больных с ГПА является показатель  $WV > 0,8$ .

Установлены позитивные регрессионные связи  $WH$  с возрастом пациентов, страдающих ЭПА, с показателями АД, ПС и  $WV$ , а отрицательные – с СКФ. По результатам корреляционного анализа  $WH$  повышается согласно увеличению продолжительности болезни и коррелирует с параметрами  $WV$ .

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона – Рао, на интегральные признаки поражения сердца у больных с МПА оказывают влияние характер течения патологического процесса, поражение легких и нервной системы, а также значения  $WD$ . При ГПА на  $WH$  высоко достоверно воздействуют наличие нефропатии и стадия почечной недостаточности. На интегральные клинические признаки поражения сердца у пациентов с ЭПА оказывают влияние длительность болезни и наличие нейропатии.

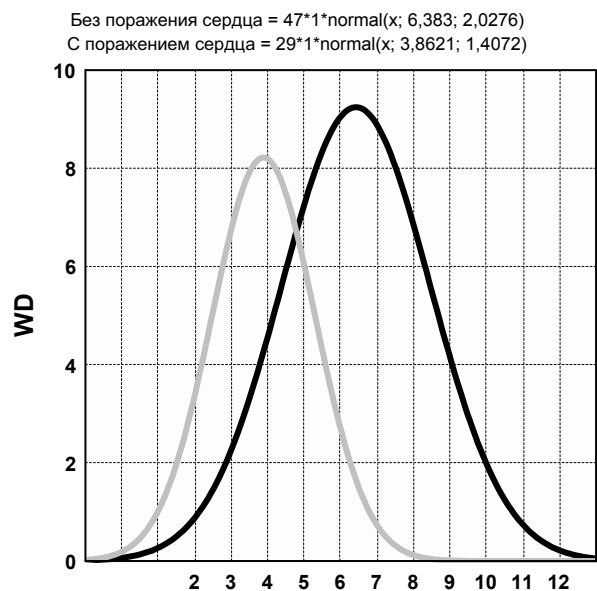


Рис. 1. Гистограммы показателя  $WD$  у больных с МПА с поражением сердца (темная кривая) и без такового (светлая кривая).

По результатам однофакторного дисперсионного анализа, возраст больных с МПА влияет на нарушения возбудимости миокарда, размеры камер сердца, степень фиброзирования клапанного аппарата и развитие ДД, наличие пневмопатии – на нарушения электрической проводимости сердца, нефропатии – изменения камер, клапанов сердца и СД, которые достоверно связаны с  $WD$ ,  $PN$  и  $WV$ . Однофакторный анализ ANOVA демонстрирует связь СД с возрастом больных с ГПА, согласно увеличению которого, по данным регрессионного и корреляционного анализа, соответственно снижаются значения ФВ и повышается отношение ЛСС/ОПСС. Изменения клапанного аппарата при ЭПА тесно связаны с наличием неврологической патологии и с параметром  $WD$ , камер сердца – с длительностью заболевания, нарушения электрической проводимости сердца – с выраженностью нейропатии, ДД – со степенью активности болезни.

По данным анализа ANOVA, длительность МПА воздействует на КДО и КСО,  $WD$  – на КДР,  $WV$  и наличие пневмопатии – на СДЛА и ЛСС. Существует зависимость от  $WD$  нарушений возбудимости миокарда, размеров камер сердца и появления ДД. На последнюю, помимо сказанного, влияет  $WV$ . Интегральный  $WV$  при ЭПА составил  $0,60 \pm 0,04$ . С этим показателем связаны клапанные повреждения, а нарушения возбудимости миокарда и размеры камер сердца – с АД и ПС. Подчеркнем, что кожный синдром оказывает влияние на КДР,  $PN$  – на диаметр устья аорты и СДЛА.

Значения  $WD$ , суставных индексов Лансбурри и активности артропатии ( $DAS_{28}$ ) у больных с МПА прямо коррелируют с КДР и СДЛА. ММ ЛЖ при ГПА прямо соотносится с  $WD$  (рис. 2) и  $WV$ , СДЛА и ЛСС – с  $WD$ ,  $PN$  и индексом  $DAS_{28}$ . Степень ПС у больных с ЭПА прямо коррелирует с СДЛА, а СДЛА, в свою очередь, – с СКФ.

С учетом полученных результатов статистической обработки данных сделаны следующие выводы: при ГПА уровень  $WD > 8$  является прогноз-негативным с точки зрения развития гипертрофии миокарда ЛЖ сердца, а показатель  $PN > 2,5$  – с точки зрения появления легочной гипертензии; при ЭПА параметр  $PN > 1$  является прогностически неблагоприятным критерием с точки зрения развития легочной гипертензии.

На КДО, размеры ЛП и ФВ при МПА дисперсионно влияют показатели ДПА и  $\Delta$ ДПА. От СДЛА



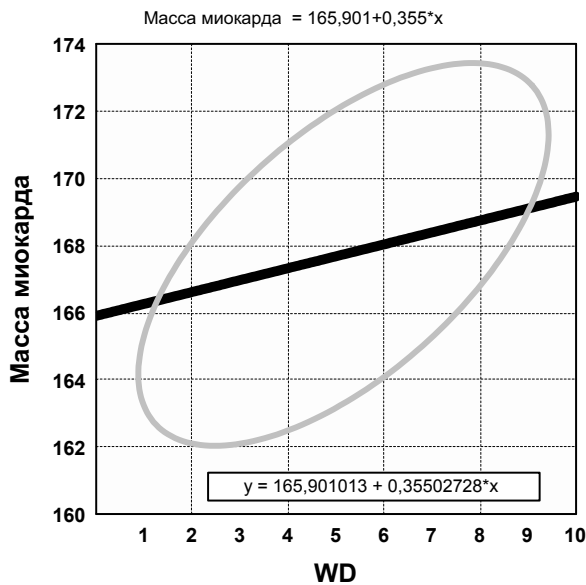


Рис. 2. Корреляційні зв'язки між показателем WD і масою міокарда лівого шлуночка серця у больних с ГПА.

зависит показател КДР. По даним корреляційного аналізу, ФВ обернено соотносится с WW. Состояние клапанов сердца у больних с ГПА связано с ОПСС, камер – с ЛСС и ДПА, ДД – с СДЛА (интегральный WW при ГПА составляет  $0,56 \pm 0,05$ ). Необходимо отметить, что WH у таких больних воздействует на суставной и печеночный синдромы. Показатель  $\Delta$ ДПА при ЭПА влияет на развитие нарушений возбудимости миокарда, электрическую проводимость сердца и размеры его камер, имея прямую корреляционную зависимость от ФВ.

## Выводы

1. Изменения в сердце развиваются у 62 % больних с микроскопическим полиангиитом, среди которых поражение миокарда возникает в 83 % наблюдений, а эндокарда и клапанного аппарата – в 64 %, что тесно взаимосвязано с экстракардиальными признаками патологического процесса (с патологией суставов, печени, нервной системы), определяется тяжестью поражения крупных сосудов и их способностью к вазодилатации, зависит от возраста пациентов, функции почек, наличия пневмопатии и уровня систолического давления в легочной артерии, а индекс тяжести поражений сердца обладает прогностической значимостью для течения кардиальной патологии.

2. Признаки поражения сердца выявляются у каждого второго больного с гранулематозом с полиангиитом Вегенера, среди которых поражение миокарда регистрируют у 92 % больних, а эндокарда и клапанного аппарата – у 62 %, на что влияют кожный, суставной, почечный, печеночный синдромы и патология нервной системы, причем, отмечается зависимость от интегральной тяжести экстракардиальных признаков заболевания и выраженности патологии крупных сосудов, которые взаимосвязаны с нарушениями возбудимости миокарда, электрической проводимости сердца, с состоянием его камер и клапанов, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, а прогностической значимостью обладают индекс тяжести экстракардиальных проявлений и индекс прогрессирования нефропатии.

3. Поражение сердца наблюдают у 52 % больних с эозинофильным полиангиитом Черджа – Стросс, среди которых у 86 % лиц диагностируют изменения миокарда и у 64 % – эндокарда и клапанов, что зависит от возраста пациентов, длительности заболевания, наличия нейропатии, индекса тяжести экстракардиальных проявлений и крупных сосудов, а клапанов сердца – от степени активности патологического процесса и темпов прогрессирования нефропатии.

## Литература

1. Aydin Z., Gursu M., Karadag S. et al. Role of plasmapheresis performed in hemodialysis units for the treatment of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides // Ther. Apher. Dial. – 2011. – Vol. 15, N 5. – P. 493–498.
2. Basu N., McClean A., Harper L. et al. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // Rheumatology. – 2014. – Vol. 53, N 5. – P. 953–956.
3. Dias B., Soares D., Sampaio P., Santiago M. Granulomatosis with polyangiitis presenting as a parotid gland abscess // Case Rep. Med. – 2015. – Vol. 15. – P. E. 865108.
4. Gibelin A., Maldini C., Mahr A. Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 32, N 3. – P. 264–273.
5. Mavrogeni S., Markousis-Mavrogenis G., Kolovou G. Cardiovascular magnetic resonance for evaluation of heart involvement in ANCA-associated vasculitis. A luxury or a valuable diagnostic tool? // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2014. – Vol. 13, N 5. – P. 305–311.
6. Miloslavsky E., Unizony S. The heart in vasculitis // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2014. – Vol. 40, N 1. – P. 11–26.
7. Morales-Angulo C., Garcia-Zornoza R., Obeso-Aguiera S. et al. Ear, nose and throat manifestations of Wegener's granulomatosis (granulomatosis with polyangiitis) // Acta Otorrinolaringol. Esp. – 2012. – Vol. 63, N 3. – P. 206–211.
8. Mouthon L., Dunogue B., Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly

- named Churg-Strauss syndrome) // J. Autoimmun.– 2014.– Vol. 48-49.– P. 99–103.
9. Patel H.C., Sisson S.D., Lauder N.N. Wegener's granulomatosis in a patient with fever of unknown origin // Am. J. Med.– 2012.– Vol. 125, N 7.– P. 1–2.
10. Rodrigues C.E., Callado M.R., Nobre C.A. et al. Wegener's granulomatosis: prevalence of the initial clinical manifestations – report of six cases and review of the literature // Rev. Bras. Reumatol.– 2010.– Vol. 50, N 2.– P. 150–164.
11. Santana A.N., Woronik V., Halpern A.S., Barbas C.S. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: update // J. Bras. Pneumol.– 2011.– Vol. 37, N 6.– P. 809–816.
12. Tsuchiya N. Genetics of ANCA-associated vasculitis in Japan: a role for HLA-DRB1\*09:01 haplotype // Clin. Exp. Nephrol.– 2012.– Vol. 23, N 11.– P. 132–136.
13. Watts R.A., Mooney J., Skinner J., Scott D.G. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis // Rheumatology.– 2012.– Vol. 51, N 5.– P. 926–931.

Надійшла 19.06.2015 р.

## Ураження серця при системних васкулітах, що асоціюються з антинейтрофільними антитілами

О.В. Синяченко<sup>1</sup>, М.В. Єрмолаєва<sup>1</sup>, Л.В. Сєда<sup>1</sup>, Т.Б. Бєвзенко<sup>2</sup>, Ж.В. Малахова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Лиман*

<sup>2</sup> *ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ*

**Мета роботи** – оцінити клінічний перебіг уражень серця при системному васкуліті (СВ), що асоціюється з антинейтрофільними антитілами (ANCA), зв'язків ознак патології серця зі змінами великих судин і з екстракардіальними виявами захворювань, з параметрами в крові антитіл до мієлопероксидази й протеїнази-3.

**Матеріал і методи.** Під наглядом перебували 129 хворих на СВ, що асоціюється з ANCA (47 % чоловіків і 53 % жінок), серед яких було 59 % осіб з мікроскопічним поліангіїтом (МПА), 20 % – з гранулематозним поліангіїтом Вегенера (ГПА) і 21 % – з еозинофільним поліангіїтом Черджа – Стросс (ЕПА).

**Результати.** Зміни в серці виявлено у 62 % хворих з МПА, у 50 % – з ГПА, у 52 % – з ЕПА. Серед пацієнтів з МПА у 83 % осіб діагностовано ураження міокарда, в 64 % – ендокарда і клапанного апарату, при ГПА – відповідно в 92 і 62 %, при ЕПА – в 86 і 64 %. Розвиток патології серця щільно взаємопов'язаний з патологією суглобів, легень, нирок, печінки і нервової системи, визначається тяжкістю ураження великих судин та їх здатністю до вазодилатації, залежать від віку пацієнтів, функції нирок, рівня тиску в легеневій артерії.

**Висновки.** Патологія серця при СВ, що асоціюється з ANCA, – одне з найчастіших виявів захворювання, пов'язана з екстракардіальними ознаками МПА, ГПА і ЕПА.

**Ключові слова:** васкуліт системний, ураження серця.

## Heart involvement in systemic vasculitis associated with antineutrophil antibodies

O.V. Syniachenko<sup>1</sup>, M.V. Iermolaieva<sup>1</sup>, L.V. Seda<sup>1</sup>, T.B. Bevzenko<sup>2</sup>, Z.V. Malakhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *M. Gorky Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine*

<sup>2</sup> *State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs, Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to evaluate clinical course of cardiomyopathy in systemic vasculitis associated with antineutrophil antibodies (ANCA-SV), relation of heart disease and changes in large vessels to extracardiac manifestations of the disease, blood antibodies to myeloperoxidase and proteinase-3, vascular endothelial function and serum adsorption-rheological properties.

**Material and methods.** The study included 129 patients (47 % of men and 53 % of women) with ANCA-SV, among them 59 % with microscopic polyangiitis (MPA), 20 % with Wegener granulomatous polyangiitis (GPA) and 21 % with Churg – Strauss eosinophilic polyangiitis (EPA).

**Results.** Heart pathology signs were revealed in 62 % of patients with MPA, 50 % with GPA, 52 % with EPA. Among patients with MPA myocardial damage was diagnosed in 83 % cases, endocardium and valve apparatus – in 64 %, in GPA patients – in 92 % and 62 %, respectively, and in EPA – in 86 % and 64 %. Heart involvement was closely related to the pathology of joints, lungs, kidneys, liver and nervous system, determined by the severity of major vascular injury and their ability to vasodilation, depended on age of the patients, renal function and pulmonary artery pressure.

**Conclusions.** The pathology of the heart in ANCA-SV is one of the most frequent manifestations of disease associated with extracardiac signs of MPA, GPA and EPA.

**Key words:** systemic vasculitis, cardiomyopathy.

УДК: 616-092:616-71-007:616-13-004.6

# Кальцификация сосудов и остеопороз: от понимания единства клеточно-молекулярных механизмов к поиску молекул как потенциальных мишеней терапии

С. Сагаловски, Т. Рихтер

*Клиника «Медиан», Бад Лаузик, Германия*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кальцификация сосудов, остеопороз, молекулярные механизмы, деносумаб, оданакатиб

В структуре смертности населения развитых стран ведущее место занимают болезни системы органов кровообращения [27, 29]. Сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), в основе которых лежит атеросклероз, справедливо называют эпидемией XXI в. По данным ВОЗ, в мире за год от сердечно-сосудистых заболеваний погибает более 17 млн человек [76]. Наряду с этим, одной из лидирующих причин функциональной недостаточности и потери трудоспособности у взрослого населения, является остеопороз (ОП) – самое известное и часто встречающееся в мире заболевание костной системы с возраст-ассоциированной распространенностью [12]. ОП является многофакторным полигенным заболеванием скелета, представляющим собой наиболее распространенную форму метаболических остеопатий. Заболевание характеризуется потерей массы костей, нарушением их микроархитектоники (разрушением трабекул), снижением прочности и сопровождается высоким риском переломов [60]. Именно переломы, из которых наиболее тяжелые – переломы шейки бедренной кости и лучевой кости в нижней трети предплечья, – определяют медицинскую и медико-социальную значимость заболевания, в том числе повышение смертности и связанные с ними значительные

экономические потери [20, 28]. Особенность ОП заключается в том, что это заболевание поражает преимущественно лиц пожилого и старческого возраста. Существенное повышение заболеваемости ОП, наблюдающееся со второй половины XX в., закономерно отражает демографические изменения, которые происходят в популяции и проявляются постарением населения во всех индустриальных странах мира [14]. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время в мире [7, 47] и Европе [5, 16], свидетельствуют о положительной корреляционной взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и патологий костной системы. При этом многие авторы связывают ОП с прогрессированием атеросклероза (рис. 1), в том числе с кальцификацией стенок сосудов [35, 71]. У женщин с остеопоротическими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты и венечных артерий, выраженность которой коррелирует со снижением минеральной плотности кости (МПК) [26, 56]. S.O. Song и соавторы [66] выявили связь между снижением МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости и увеличением содержания кальция в венечных артериях по данным электронно-лучевой компьютерной томографии. M. Naves и соавторы [48] установили, что у женщин с постменопаузальным ОП снижение МПК на одно стандарт-



Рис. 1. Рентгенограмма больного NN (75 лет): сочетание атеросклероза брюшной аорты и остеопоротического перелома позвонков (T-показатель для позвонков – 3,1; DEXA).

ное отклонение от пиковой костной массы ассоциируется с увеличением риска общей летальности на 43 % и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии. В других исследованиях также выявлено, что у пациентов со снижением показателей МПК чаще наблюдают повышение концентрации липидов в крови, развивается более тяжелый атеросклероз венечных артерий, значительно увеличивается риск развития инсульта и инфаркта миокарда [57]. Приведенные данные позволяют предположить, что нарастание частоты ОП, эктопической кальцификации и атеросклероза у одних и тех же пациентов имеет общую патогенетическую основу. Концепция, в соответствии с которой кардиоваскулярные заболевания и ОП связаны посредством маркеров, одновременно влияющих на сосудистые и костные клетки, нашла подтверждение в широких экспериментальных исследованиях [7, 16, 71]. Претендентом на роль такого маркера является недавно выявленный белок остеопротегерин (OPG), относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) и входящий в RANKL-RANK-OPG-цитокинную систему.

### Ремоделирование кости и роль RANKL-RANK-OPG-системы

ОП – заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирова-

ния с повышением резорбции костной ткани и снижением синтеза кости [59]. Оба процесса образования костной ткани тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), берущих начало от предшественников различных клеточных линий: ОБ – из мезенхимальных стволовых клеток, ОК – из макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга. ОБ – мононуклеарная клетка, участвующая в процессе образования кости и минерализации клеток костного матрикса. ОБ играют фундаментальную роль в модуляции костного ремоделирования и регуляции метаболической активности других клеток костной ткани. Они секретируют ряд биологически активных веществ, посредством которых влияют на процесс созревания клетки – предшественницы ОК, превращая ее в большую многоядерную клетку, способную участвовать в резорбции, то есть рассасывании костной ткани, действуя только на минерализованную кость, не изменяя собственно матрикса костной ткани. Созревание и дифференциация ОБ осуществляются под влиянием различных специфических факторов, воздействующих на процесс транскрипции, важнейшим из которых является протеин Cbfa1 (core-binding factor  $\alpha$ ; известный также как runt related transcription factor 2; RUNX2) [34]. У мышей с недостаточностью Cbfa1/RUNX2 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание клеток ОБ. Напротив, введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в неостеогенных клетках генов, присущих ОБ [78]. Значимая роль, выполняемая Cbfa1/RUNX2 в дифференциации и созревании ОБ, проявляется также в способности белка регулировать функцию многих генов, участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа 1, остеопонтина (OPN), остеокальцина и сиалопротеина. На рост и функциональную способность ОБ влияют также паракринные и/или аутокринные факторы, регулирующие активность процессов внутриядерной транскрипции, синтез OPN и остеокальцина. К ним относится ряд факторов роста клеток, модуляторы цитокинов, гормональные биологически активные вещества [9] (рис. 2). Предположение, что активация и регуляция ремоделирования костной ткани являются следствием взаимодействия ОБ и ОК, получило подтверждение в многочисленных исследовате-

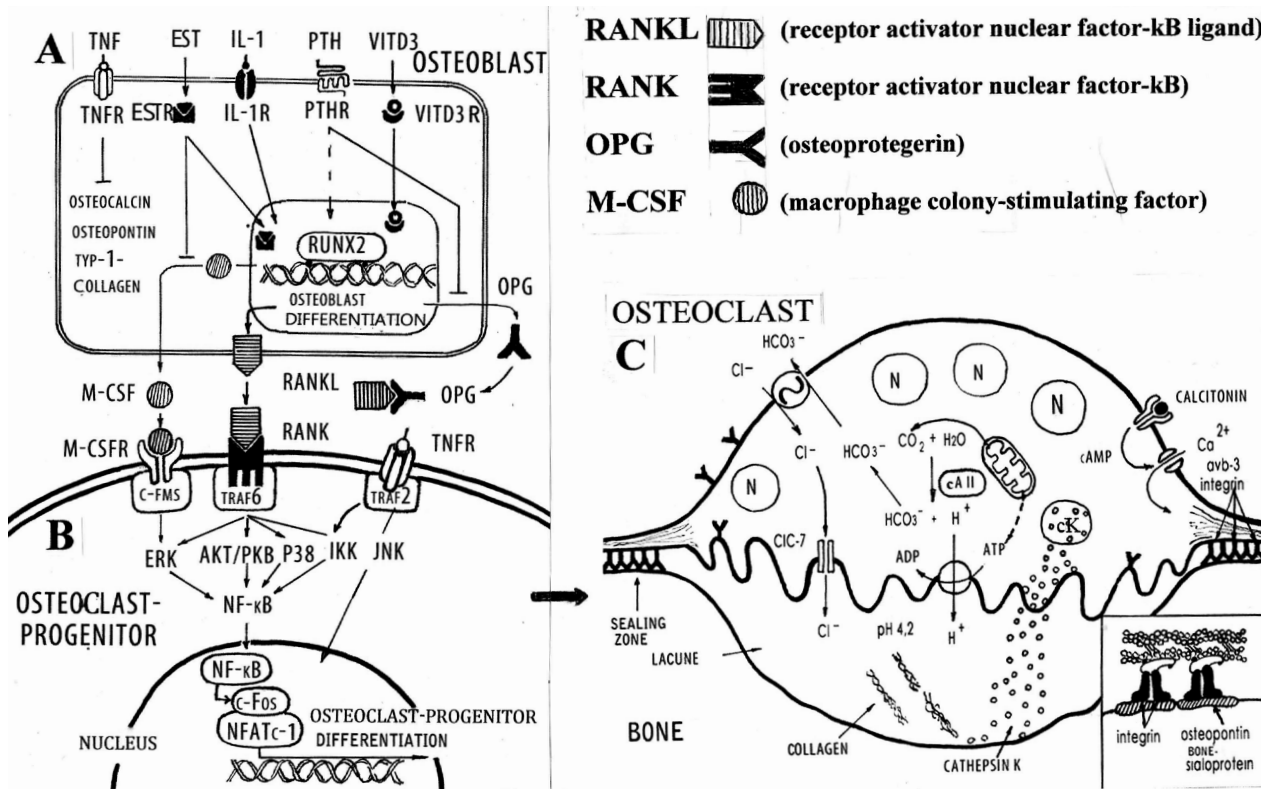


Рис. 2. Схема межклеточного (osteoblast – osteoclast) взаимодействия, роль цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы в развитии остеокластогенеза и клеточно-молекулярный механизм развития резорбции костной ткани с участием остеокласта и катепсина К.

TNF – фактор некроза опухоли; TNFR – рецептор TNF; EST – эстроген; TSTR рецептор TST; IL-1 – интерлейкин-1; IL-1R – рецептор IL-1; PTH – паратиреоидный гормон; PTHR рецептор PTH; Vit D3 – витамин D3; VitD3R рецептор VitD3R; ADC – аденилатциклаза; PKA – протеинкиназа A; RUNX2 – внутриядерный фактор транскрипции; OPG – остеопротегерин; RANK – рецептор активатора ядерного фактора NF-κB; RANKL – лиганд рецептора активатора NF-κB; TRAF 6 и TRAF2 – рецепторы TNF, сопряженные с RANK и TNF соответственно; NFATc1 – ядерный фактор, активируемый T-лимфоцитом; M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор; c-fms – протеин, сопряженный с рецептором макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF); c-Fos – фактор транскрипции; ERK – протеин, переносящий сигнал от рецептора к ДНК, регулятор трансляции и транскрипции; AKT/PKB – протеины внутриклеточной сигнальной системы – протеинкиназа B и фосфоинозитид 3-киназа; p38 – митогенактивируемая протеинкиназа; IKK – комплекс ферментов, часть NF-κB каскада транскрипции; JNK – внутриклеточный регулятор экспрессии генов; N – ядро клетки; c-AMP – циклический аденозинмонофосфат; ATP – аденозинтрифосфат; ADP – аденозиндифосфат; CIC-7 – протеин, формирующий хлорный канал; CAII – карбоангидраза II; cK – катепсин K; sealing zone – зона прикрепления остеобласта к кости; lacune – полость, образованная остеокластом.

ских работах [8, 61]. Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы [64], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза ОП, остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном при помощи двух цитокинов:

лиганда рецептора – активатора ядерного фактора κB – NF-κB (RANKL) и OPG на фоне перmissive действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [23]. RANKL – это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда, активированными T-лимфоцитами, который принадлежит к суперсемейству лигандов ФНО и является главным стимулом созревания ОК. Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG-системы может быть представлена следующим образом (см. рис. 2):

RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток – предшественников ОК, и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК [61]. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают M-CSF [23]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (с-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя пролиферацию и дифференциацию клетки – предшественницы ОК [36]. Пролиферативная активность M-CSF значительно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона, витамина D3, интерлейкина-1, ФНО и, напротив, понижается под влиянием эстрогенов и OPG. Эстрогены, взаимодействуя с внутриклеточными рецепторами ОБ, повышают пролиферативную и функциональную активность клетки, одновременно понижая функцию ОК, стимулируя продукцию остеобластом OPG [32]. OPG – растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый и высвобождаемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. OPG действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), и таким образом угнетает формирование зрелых многоядерных клеток ОК, нарушая процесс остеокластогенеза, понижая активность резорбции костной ткани [23, 61]. Синтезируемый и высвобождаемый ОБ-клетками RANKL является специфическим фактором, необходимым для развития и функционирования ОК. RANKL вступает во взаимодействие с тропным к нему рецептором RANK на мембране клетки – предшественницы ОК (общий предшественник для ОК и моноцитов/макрофагов), приводя к внутриклеточным каскадным геномным трансформациям (см. рис. 2). RANK воздействует на NF-κB через сопряженный с рецептором протеин TRAF6, который активирует и транслоцирует NF-κB из цитоплазмы в клеточное ядро [59]. Накопление активированного NF-κB повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [80]. Дифференцированный ОК принимает определенное положение на поверхности кости и развивает специализированный цитоскелет, который позволяет ему создавать

изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью [61]. Мембрана ОК, обращенная в образованную клеткой полость, формирует множество складок, приобретает гофрированный вид, что значительно увеличивает резорбирующую поверхность (см. рис. 2). Микросреда созданной полости резорбции подкисляется посредством электрогенной подкачки в нее протонов. Внутриклеточный pH ОК поддерживается с участием карбоангидразы II посредством обмена ионами HCO<sub>3</sub>/Cl<sup>-</sup> через антирезорбтивную мембрану клетки. Ионизированный хлор по анионным каналам гофрированной резорбтивной мембраны проникает в микрополость резорбции, в результате чего pH в полости достигает величин 4,2–4,5. Кислая среда создает условия для мобилизации минеральной фазы кости и формирует оптимальные условия для деградации органического матрикса костной ткани с участием катепсина К, фермента, синтезируемого и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми везикулами» ОК [77]. Повышение экспрессии RANKL непосредственно ведет к активации резорбции кости и снижению МПК скелета. Введение рекомбинантного RANKL уже к концу первых суток приводило к развитию гиперкальциемии, а к концу третьих – существенной потере костной массы и снижению показателей МПК [30]. Баланс между RANKL и OPG фактически обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПК. В экспериментах на животных установлено, что повышенная экспрессия OPG у мышей приводит к увеличению костной массы, остеопетрозу и характеризуется снижением количества и активности ОК. Напротив, при выключении гена OPG наблюдается понижение МПК, существенное повышение количества зрелых, многоядерных ОК, снижение плотности костной ткани и возникновение спонтанных переломов позвонков [79]. Подкожное введение мышам рекомбинантного OPG в дозе 4 мг/кг в сутки в течение недели восстанавливало показатели МПК. На модели адьювантного артрита у крыс введение OPG (2,5 и 10 мг/кг в сутки) в течение 9 дней в начальной стадии патологического процесса блокировало функцию RANKL и предотвращало потерю массы костной и хрящевой ткани [79]. Проведенные эксперименты указывают на то, что функция OPG в основном заключается в понижении или значительном «выключении» эффектов, обусловленных RANKL.

В настоящее время стало очевидным, что поддержание взаимосвязи между RANKL и OPG является важным условием сохранения равновесия между резорбцией и формированием костной ткани. Сопряженность этих двух процессов, относительные концентрации RANKL и OPG в костной ткани определяют главные детерминанты массы и прочности кости. С момента открытия системы RANKL-RANK-OPG как конечного пути формирования и дифференциации ОК многими исследователями подтверждена ведущая роль этого клеточно-молекулярного механизма патогенеза ОП [36, 61, 64].

### **Роль RANKL-RANK-OPG-цитокиновой системы в процессе кальцификации сосудов**

Кальцификация артериальных сосудов является главным патоморфологическим признаком сердечно-сосудистых заболеваний. Степень выраженности сосудистой кальцификации прямо коррелирует с развитием атеросклеротических бляшек в венечных артериях и их нестабильностью, а также с высоким риском развития инфаркта миокарда [16, 65]. Кальцификация стенки артерии подразделяется на два типа: кальцификация внутренней оболочки (интимы) артериальной стенки и средней оболочки (медии) артерий. Кальцификация интимы артерий представляет собой этап в цепи развития атеросклероза, наряду с инфильтрацией в интиму моноцитов и Т-клеток, миграцией гладкомышечных клеток в область формирования атеросклеротической бляшки и активацией макрофагов. Активированные моноциты/макрофаги синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$  и другие [31]. Эти изменения способствуют повышенному синтезу и высвобождению матриксных металлопротеиназ (ММП), семейству внеклеточных эндопептидаз, способных разрушать все типы протеинов внеклеточного матрикса. ММП играют существенную роль в дифференциации и пролиферации клеток, процессе ангиогенеза и ремоделирования тканей [1, 33, 72]. Повышенная активность ММП может быть причиной дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим ее разрывом и тромбозом просвета сосуда [1]. Кальцификация средней оболочки артерий (склероз Менкеберга) характеризуется концентрическим отложением кальция без развития

воспалительной реакции. Одной из биологических функций гладкомышечных клеток, составляющих основу средней оболочки артерий, является образование ингибиторов процесса кальцификации (OPN, матриксный гамма-карбоксиглутамат-содержащий протеин, пирофосфаты). Кальцификация средней оболочки артерий сопровождается снижением эластичности сосудов, что приводит к нарушению гемодинамики и способствует развитию гипертрофии левого желудочка [31]. Риск развития кальцификации средней оболочки артерий значительно возрастает при сахарном диабете [6] и хронической почечной недостаточности [49]. Предположение о наличии общей для ОП и атеросклероза патогенетической основы, определенном сходстве между механизмами развития ОП и кальцификации сосудов находит подтверждение во многих экспериментальных и клинических наблюдениях [10, 51]. Продемонстрировано, что костная и сосудистая ткани обладают многими идентичными свойствами как на клеточном, так и на молекулярном уровне. Многими исследованиями [22, 54, 73] установлено, что RANKL-RANK-OPG-цитокиновая система принимает активное участие в регулировании процессов ангиогенеза, неоваскуляризации и ремоделирования стенки сосуда. Костная ткань и костный мозг содержат эндотелиальные клетки, преостеобласты и остеокласты – производные моноцитов, при этом все они являются также нормальными компонентами клеточных популяций сосудистой стенки. Это определяется тем, что в процессе эмбрионального развития гемопоэтические клетки, остеобласты, гладкомышечные клетки медии артериальных и венозных сосудов, а также клетки стромы костного мозга формируются из общей клетки-предшественницы [31, 61]. Если настоящее утверждение справедливо, тогда становится понятной способность данных клеток синтезировать специфические рецепторы, обладающие высокой аффинностью к основным регуляторным протеинам – лигандам остеогенеза/вакулогенеза, таким как RANKL и OPG, OPN, остеокальцин, костный морфогенетический протеин-2,4 [11, 22, 31]. Как костная ткань, так и стенка артериальных сосудов, в условиях атеросклеротического процесса содержат OPN, остеокальцин, морфогенетический костный протеин, матриксный Gla-протеин, коллаген типа I, а также матриксные везикулы. В патогенезе

атеросклероза и ОП задействованы моноциты с дифференциацией в макрофаги с пенистой цитоплазмой в пределах сосудистой стенки и в остеокласты в костной ткани. В стенке сосуда находятся клеточные элементы, дифференцирующиеся в ОБ в соответствии со стадиями образования костных ОБ, продуцирующих минеральный компонент кости. Принципиально значимым является факт, что RANKL-RANK-OPG-циткиновая система, инициирующая остеобласто- и остеокластогенез в костной ткани, индуцирует в том числе дифференциацию ОБ и ОК, а также процесс минерализации стенки сосуда [65]. Среди компонентов этой системы, непосредственно указывающей на существование взаимосвязи между ОП и атеросклерозом, OPG привлекает наибольшее внимание исследователей [4, 62].

#### **Остеопротегерин: роль в развитии кальцификации сосудов и атеросклероза**

Открытый в 1997 г. остеопротегерин относится к суперсемейству растворимых рецепторов к ФНО- $\alpha$ , представляющий собой секреторный низкомолекулярный гликопротеин [4, 79]. Молекула OPG содержит 401 аминокислотный остаток, скомпонованный в 7 структурных доменов, представленных двумя формами: моно- и гомодимера с молекулярной массой 60 и 120 кДа соответственно, что определяет разную степень их активности. Известно, что OPG экспрессируется не только клетками костной ткани, но и клетками сердечно-сосудистой системы: миокардиоцитами, гладкомышечными клетками артерий и вен, эндотелиальными клетками сосудов [73, 75]. При этом OPG экспрессируется в стенке артерий и в физиологических условиях, тогда как RANKL-RANK и остеокласты обнаруживают исключительно в зоне кальцификации меди [4]. OPG является модулятором кальцификации сосудов, являясь одним из важнейших регуляторов депонирования кальция в стенке артерий, что получило подтверждение в экспериментальной работе S. Morony и соавторов [46], выполненной на интактных мышах и животных с нарушением/отсутствием гена, обеспечивающего экспрессию OPG. Установлено, что у мышей с нарушенной способностью синтезировать OPG (OPG $^{-/-}$ ), в отличие от контрольной группы животных, отмечается активация процесса кальцификации артерий в сочетании с развитием ОП и множественными переломами

костей [46]. Так, обнаружена избыточная экспрессия OPG в медиальной части стенок аорты у мышей с ранними признаками остеопороза [73]. Напротив, введение животным с недостаточной экспрессией OPG синтезирующего его гена способствовало угнетению как процесса резорбции кости, так и кальцификации сосудов [18, 50]. Выраженность кальцификации стенки сосудов положительно коррелирует с экспрессией OPG [73, 75]. Исследуя протективную роль OPG для кальцификации сосудов, ряд авторов [4, 46, 73] показали, что трансгенная экспрессия OPG у мышей с OPG $^{-/-}$  предотвращает развитие кальцификации артерий, в то время как экзогенное введение высоких доз человеческого рекомбинантного OPG взрослым (возраст – больше 4 нед) мышам не влияет на процесс кальцификации аорты. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что OPG может предупреждать развитие кальцификации стенки сосудов, но не устранять уже развившийся эффект. Воспаление играет ключевую роль во всех стадиях развития атеросклероза [31], сопровождающегося существенным повышением в плазме крови концентрации маркеров воспаления – цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , которые, в свою очередь, индуцируют синтез OPG, опосредующего снижение резорбции костной ткани и кальцификации стенки сосудов [8]. Согласно воспалительной природе развития атеросклероза, экспрессия и высвобождение в ток крови и окружающие ткани OPG клетками эндотелия и гладкомышечными клетками стенок сосудов, осуществляются под влиянием указанных провоспалительных факторов, а также рядом регуляторных пептидов (трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), сосудистый эндотелиальный фактор роста) [54], гормонов (эстрогены, глюкокортикоиды, паратироид [51], витамин К и D3 [25, 68]. В отличие от стромальных клеток, эндотелиальные клетки и гладкомышечная ткань сосудов не реагируют повышением синтеза и высвобождением OPG на изменение содержания витамина D3 или паратгормона (PTH) в плазме крови. OPG предупреждает обусловленную витамином D3 эктопическую кальцификацию в сосудах, одновременно повышая содержание OPN, основного неколлагенового матриксного белка костей, который действует как ингибитор минерализации сосудов и как триггер синтеза и высвобождения эндотелиальными и гладкомы-



шечными клетками OPG [41, 67]. OPN, угнетая процесс образования гидроксиапатитного матрикса (*in vitro*) и кальцификацию сосудов (*in vivo*), в достаточно высоких концентрациях синтезируется и высвобождается гладкомышечными клетками медики стенки сосудов и макрофагами интимы [41]. Синтез OPN осуществляется в местах с преимущественной минерализацией сосудистой стенки и регулируется провоспалительными и остеогенными факторами [41]. Совместно с avb3-интегрином, синтезируемым клетками эндотелия в местах атерогенеза, OPN обуславливает NF-кВ-зависимое влияние OPG на сохранение целостности клеток эндотелия [65]. Таким образом, повышение концентрации в плазме крови и тканях сосудов OPG, наблюдаемое при сердечно-сосудистых заболеваниях [62], может быть следствием активности клеток эндотелия как под влиянием маркеров воспаления, так и в результате воздействия OPN/avb3-интегринового механизма. Активация NF-кВ в макрофагах артериальной стенки и в ОК также является одним из важных механизмов, связывающих ОП и атеросклероз [22, 45]. Повышение активности NF-кВ происходит в результате воздействия цитокинов, высвобождаемых активированными Т-клетками в интими сосудов, что способствует повышению активности киназы серина/треонина (Akt, протеинкиназы В), важного фактора для функции, в первую очередь, клеток эндотелия сосудов. Установлено, что в результате повышения активности протеинкиназы В наблюдается стимуляция eNOS и повышение синтеза оксида азота (NO), участвующего в механизме сохранения целостности эндотелиальных клеток [19].

### **Роль RANKL/RANK в развитии кальцификации сосудов и атеросклероза**

Лиганд рецептора-активатора NF-кВ (RANKL) относится к суперсемейству растворимых рецепторов к ФНО- $\alpha$ , представляющий собой секреторный низкомолекулярный гликопротеин, содержащий 316 аминокислотных остатков [40]. Исследования последних лет свидетельствуют, что RANKL играет, как и OPG, ключевую роль в процессе ремоделирования кости и кальцификации сосудов [53]. L.C. Hofbauer и соавторы [16] отметили, что RANKL и OPG могут являться той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания

сосудистых заболеваний и остеопороза. Растворимый или мембраносвязанный RANKL может продуцироваться эндотелиальными клетками в контакте с CD44, активированными Т-лимфоцитами, проникшими в ткань стенки сосуда, либо гладкомышечными клетками сосудистой стенки. Взаимодействуя с его аффинным рецептором (RANK), синтезированным на мембранах клеток, предшественниц остеокластов, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, а также клетками эндотелия под влиянием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), RANKL индуцирует процесс кальцификации сосудов, стимулируя активность металлопротеиназ 2 и 9 в моноцитах [1], проникновение моноцитов через эндотелиальный барьер с последующим превращением последних в пенстые клетки или остеокласты. В неизмененных сосудах экспрессия RANKL незначительна или отсутствует, но она определяется у OPG-дефицитных мышей и артериальных клапанах больных с кальцифицированным артериальным стенозом [46]. В дальнейшем RANKL продуцируется в высоких концентрациях преимущественно в области атеросклеротических бляшек, в то время как OPG синтезируется в неповрежденных эндотелиальных и гладкомышечных клетках [50, 73]. Подобно OPG, синтез и высвобождение RANKL клетками эндотелия осуществляется под влиянием цитокинов воспаления [15], но не в результате воздействия витамина D3 или PTH, которые способны повышать концентрацию RANKL в ОБ или стромальных клетках [25]. Взаимодействие RANKL с его рецептором RANK стимулирует активность канонического и альтернативного NF-кВ внутриклеточного сигнального пути, что в свою очередь повышает синтез и активность BMP4, протеина суперсемейства TGF- $\beta$  [54]. Известно, что BMP4 стимулирует остеогенное превращение гладкомышечных клеток стенок сосудов, способствуя кальцификации артерий и регуляции отложения минералов в атеросклеротических бляшках [13]. S. Panizo и соавторы [52] показали, что использование *in vitro* ингибитора BMP4 ноггина, снижающего синтез и активность данного протеина, сопровождается одновременно снижением активности NF-кВ сигнального пути и угнетением RANKL-обусловленной кальцификации артерий. Повышение концентрации RANKL в артериальных и венозных сосудах осуществляется также в результате ингибирующего воздействия

TGF- $\beta$ 1 на процесс экспрессии OPG, содержание которого существенно понижается под влиянием этого фактора [54, 65]. TGF- $\beta$ 1 оказывает разнонаправленное влияние на содержание RANKL в кости и сосудах: в костной ткани TGF- $\beta$ 1 способствует экспрессии OPG ОБ и, как результат, OPG, связывая RANKL, снижает его концентрацию и активность остеокластогенеза [63]. В стенках сосудов TGF- $\beta$ 1 повышает соотношение RANKL/OPG и, как следствие, содержание RANKL, взаимодействуя с его рецептором RANK на поверхности мембран клеток эндотелия при участии внутриклеточных сигнальных систем, стимулирует остеогенез сосудистых клеток, активирует процесс кальцификации, пролиферации и миграции клеток, ремоделирование матрикса [11, 54].

### **Роль катепсина К в процессе развития атеросклероза**

Атеросклероз представляет собой разнообразность хронического воспалительного или иммунного процесса, характеризующегося существенным ремоделированием архитектуры экстрацеллюлярного матрикса артериальной стенки, ключевую роль в котором играют макрофаги, трансформированные из мигрирующих в субэндотелиальное пространство моноцитов крови. Сериновые протеазы (катепсины) и ММП являются активными участниками этого патологического процесса [1, 33, 42, 43]. Катепсин К, лизосомальная протеаза, высвобождается активированными макрофагами и пенистыми клетками, а также определяется в больших концентрациях в атеросклеротических бляшках и эндотелиальных клетках. В последнее время катепсины привлекают внимание исследователей как важные факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 42, 43]. На начальных этапах формирования атеросклеротического процесса наблюдается активация эндотелия, клетки которого начинают экспрессировать на своих мембранах молекулы адгезии (VCAM-1) и макрофагальные хемоаттрактантные протеины (MCP-1) для моноцитов, нейтрофилов и лейкоцитов крови, способствующие проникновению последних в интиму сосудов. Дефицит или нарушенная функция этих молекул существенно снижает активность атерогенеза в экспериментальных моделях на животных [2]. Моноциты, мигрирующие в субэндотелиальное пространство, дифференцируются в макрофаги, которые акку-

мулируют с помощью специфических рецепторов холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и образуют пенистые клетки – маркеры атеросклеротического поражения. Показано, что макрофаги выступают как катализаторы образования окисленных ЛПНП, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток из мышечной оболочки в интиму [45]. Адгезия и миграция моноцитов, с последующим превращением последних в макрофаги, играет важную роль в формировании атеросклеротической бляшки. Эти клетки используют внеклеточные цистеиновые протеазы (катепсины) в качестве вспомогательных факторов миграции. Значимость катепсинов в процессе адгезии и миграции моноцитов, с последующим превращением последних в макрофаги, подтверждена в эксперименте *in vivo*, в котором показано, что дефицитные по катепсину S моноциты не способны мигрировать через искусственную мембрану, состоящую из гладкомышечных клеток, коллагенов разных типов и монослоя эндотелиальных клеток [69]. Нагруженные холестерином макрофаги, образующиеся из моноцитов, являются основной составляющей раннего атеросклеротического поражения, и этот процесс стимулируется цитокинами воспаления и катепсинами. Активация моноцитов в атеросклеротической бляшке сопровождается увеличением синтеза и высвобождения катепсина К [2]. Повышенное содержание и активация высвобождения катепсина К способствуют протеолитической деградации коллагена типа I интимы и внутренней базальной мембраны, что, в свою очередь, приводит к разрастанию атеросклеротической бляшки и ее разрыву [2, 24]. Деградация экстрацеллюлярного матрикса в интиму сосуда способствует миграции гладкомышечных клеток из просвета сосуда в стенку артерии – процесс, критический для развития атеросклероза. Высвобождение макрофагами катепсина К приводит к разрушению эластина внеклеточного матрикса, выполняющего функцию стабилизации атеросклеротической бляшки, что способствует ее разрыву, образованию тромба и развитию инфаркта миокарда [24]. В экспериментах показано наличие положительной корреляции между присутствием макрофагов в местах разрыва атеросклеротической бляшки, толщиной фиброзного покрова и локальным накоплением катепсина К [2]. Повышение содержания

катепсина К отмечено у больных с нестабильной стенокардией [39, 43]. Вместе с тем, S. Lutgens и соавторы [43] показали, что дефицит синтеза катепсина К и его высвобождения макрофагами значительно снижает активность образования атеросклеротических бляшек и сужает область их распределения. Все вышеуказанное дает основание предполагать, что катепсин К играет одну из ключевых ролей в формировании атеросклеротического повреждения сосудов путем влияния на дифференциацию моноцитов в макрофаги.

### **Молекулы-мишени для поиска средств двойной таргетной терапии**

Достижения в изучении общности патогенеза ОП и атеросклероза дают надежду на обнаружение молекул-мишеней для поиска новых лекарственных средств, которые будут способны существенно замедлять прогрессирование как атеросклероза, так и ОП. Результатом новой концепции на основе современного представления о клеточно-молекулярном механизме развития процесса атеросклерозирования сосудов и повышения резорбции кости при ОП, выяснения ведущей роли цитокиновой RANKL-RANK-OPG-системы и катепсина К в реализации этих заболеваний, явился синтез препаратов нового поколения – деносумаба и оданакатиба. Деносумаб – специфическое человеческое моноклональное антитело с высокой степенью тропности к RANKL, блокирующее функцию этого протеина. В многочисленных лабораторных [70, 74] и клинических [17, 38, 44] исследованиях установлено, что деносумаб, проявляя высокую способность снижать активность RANKL, значительно замедляет и ослабляет степень резорбции кости. В настоящее время деносумаб применяют как препарат первого ряда, наряду с бисфосфонатами, у пациентов с системным ОП с целью предупреждения переломов костей [3, 17]. Внутриклеточный сигнальный RANKL-RANK-OPG путь не является строго специфичным для остеокластов костной ткани, так как в определенной мере этот путь функционирует и во многих клетках сосудистой стенки. В связи с этим вероятность возможного влияния деносумаба на процесс кальцификации артерий и развитие атеросклероза нуждается в дальнейшем исследовании. S. Helas и соавторы [21] установили ингибирующее влияние деносумаба на способность RANKL реализовать процесс кальцифика-

ции сосудов. Способность деносумаба ингибировать процесс кальцификации клеток сосудов и склерозирования интерстициальных клеток клапанов аорты, и как следствие, снижение степени угрозы развития стеноза аорты, выявлены в исследованиях D. Lerman и соавторов [37]. В 2012 г. эдинбургская группа исследователей [55] сообщила о начале четырехлетнего рандомизированного плацебо-контролируемого изучения влияния деносумаба по сравнению с алендронатом на процесс кальцификации артерий у женщин с постменопаузальным ОП. Другим потенциальным кандидатом, в качестве средства для лечения постменопаузального ОП и сопутствующих ему сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных повышенной кальцификацией сосудов, является оданакатиб (МК-0822) – непептидный ингибитор катепсина К, основного протеолитического фермента ОК и макрофагов [58]. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, осуществляемой остеокластом, ремоделировании кости и деградациии хряща [79], одновременно вызывая деградацию коллагена интимы артерий, стимулируя разрастание атеросклеротических бляшек и их разрыв [42, 43]. Установлено, что протеолитическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях pH [10]. В преклинических экспериментах на животных и клинических наблюдениях определена высокая и избирательная, ингибирующая функцию катепсина К, способность оданакатиба [32]. При приеме препарата в дозе 50 мг внутрь еженедельно в течение 36 мес 399 женщинами с верифицированными признаками ОП отмечено снижение концентрации в плазме крови маркеров резорбции костной массы – СТХ, NTX и PINP на соответственно 50, 60 и 25 % по сравнению с исходными показателями. Одновременно отмечали повышение абсолютных показателей минеральной плотности костной массы бедренной кости на 5,8 %, вертела бедренной кости – на 5,0 % и поясничного отдела позвоночника на – 7,9 % [20]. Прием оданакатиба в течение 36 мес снижал риск развития повторных нетравматических переломов проксимального отдела бедренной кости на 8,3 %, в поясничном отделе позвоночника – на 10,7 %. Успешный международный опыт клинического применения и значительная доказательная база оданакатиба демонстрируют хороший профиль переносимости препарата и высокую клиническую эффективность, свиде-

тельствуют о несомненных перспективах применения оданакатиба для лечения системного ОП. Одновременно многие исследователи [24, 42, 43, 58], принимая во внимание общность механизмов развития ОП и атеросклероза сосудов, роль катепсина К в становлении этих патологических процессов, указывают на возможность препарата оказывать положительное влияние на эффект атеросклеротического поражения артерий и развитие сердечно-сосудистых осложнений, сопутствующих ОП, что нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

Таким образом, изучение общности патогенеза ОП и атеросклероза позволило открыть новые молекулы-мишени и предопределило возможность поиска таргетных средств – деносумаба и оданакатиба – для замедления прогрессирования ОП и атеросклероза сосудов, предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений при ОП, сохранения здоровья и жизни пациентов.

## Литература

- Agewall S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (34). – P. 121–122.
- Bai L., Lutgens E., Heenemann S. Cathepsins in atherosclerosis // *Molecular and cellular mechanisms* / Eds. S.J. George, J. Johanson Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2010. – P. 173–192.
- Baron R., Ferrari S., Russel R.G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects // *Bone.* – 2011. – Vol. 48 (4). – P. 677–692.
- Caidahl K., Ueland T., Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces // *Atherosclerosis, Thrombosis Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30 (9). – P. 1684–1686.
- Celik C., Altunkan S., Yildirim M.O., Akyuz M. Relationship between decreased bone mineral density and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women // *Climacteric.* – 2010. – Vol. 13 (3). – P. 254–258.
- Chait A., Bomfeldt K.E. Diabetes and atherosclerosis: is there a role for hyperglycemia // *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50 (Suppl.). – P. S335–S339.
- Crepaldi G., Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease // *J. Endocrinol. Invest.* – 2009. – Vol. 32 (4). – P. 2–5.
- Crockett J.C., Rodgers M.J., Coxon F.P. et al. Bone remodeling at a glance // *J. Cell. Sci.* – 2011. – Vol. 124 (7). – P. 991–998.
- Datta H.K., Ng W.F., Walker J.A. et al. The cell biology of bone metabolism // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 61 (5). – P. 577–587.
- Demer L.L., Tintut J. Mechanisms linking osteoporosis with cardiovascular calcification // *Curr. Osteoporosis Rep.* – 2009. – Vol. 7 (2). – P. 42–46.
- Demer L.L., Tintut J. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117 (22). – P. 2938–2948.
- Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7 (1). – P. 80–82.
- Derwall M., Malhorta R., Lai C.S. et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling reduces vascular calcification and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32 (3). – P. 613–622.
- Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C., Cooper C. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation // *Indian J. Orthop.* – 2011. – Vol. 45 (1). – P. 15–22.
- Di Bartolo B.A., Kavurma M.M. Regulation and function of RANKL in arterial calcification // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20 (37). – P. 5853–5861.
- Dobnig H., Hofbauer L. Osteoporosis and atherosclerosis: common pathway // *J. Clin. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 2 (3). – P. 12–16.
- Dobnig H., Penninger J., Leibbrandt A. et al. Denosumab: postmenopause Osteoporose // *Arzneimittel PROFIL, Medizin Medien, Austria*, 2010. – 11 p.
- Fili S., Karalaki M., Schaller B. Therapeutic implications of osteoprotegerin // *Cancer Cell. Int.* – 2009. – Vol. 9 (1). – P. 26–33.
- Fukumara D., Jain R. K. Novel function of RANKL: eNOS activator // *Blood.* – 2007. – Vol. 109 (4). – P. 1339–1340.
- Harvey N., Dennison E.M., Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 6 (1). – P. 99–105.
- Helas S., Goettsch C., Schoppr M. et al. Inhibition of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice // *Amer. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 175 (2). – P. 473–478.
- Heymann M.F., Herisson F., Dovaine J.M. et al. Role of the OPG/RANK/RANKL triad in calcification of the atheromatous plaques: comparison between carotid and femoral beds // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 58 (2). – P. 300–306.
- Hofbauer L., Rachner T. Die rolle des RANKL-RANK-OPG-Signalwegs in Knochenstoffwechsel. // *Fortbildung Osteologie.* – 2010. – Vol. 3 (8). – P. 118–121.
- Hofnagel O., Robenek H. Cathepsin K: boon or bale for atherosclerotic plaque stability // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81 (2). – P. 242–243.
- Hsu J. J., Tintut Y., Demer L. L. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3 (5). – P. 1542–1547.
- Hyder J.A., Allison M.A., Wong N. et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169 (2). – P. 186–194.
- Institute of medical committee on preventing the global epidemic of cardiovascular disease: meeting the challenges in developing countries / Ed. by K. Fuster, B. B. Kelly, Washington: National Academies Press, 2010. – 112 p.
- IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. IOF World Congress // *Osteoporosis Int.* – 2010. – Vol. 21 (5). – P. 1–6.
- Ireland R. Recent trends in cardiovascular epidemiology in Europe // *Euro Heart Conference.* – Bruxelles, 2009.
- Jules J., Ashley J. W., Feng X. Selective targeting of RANKL signaling pathways as new therapeutic strategies for osteoporosis // *Expert. Opin Ther. Targets.* – 2010. – Vol. 14 (9). – P. 923–934.
- Karwowski W., Naumnik B., Szepariski M., Mysliwiec M. The mechanism of vascular calcification – a systematic review // *Med. Sci. Monit.* – 2011. – Vol. 18 (1). – P. 1–11.
- Kato S. Hormones and osteoporosis update. Estrogen and bone remodeling // *Clin. Calcium.* – 2009. – Vol. 19 (7). – P. 951–956.
- Khokha R., Murthy A., Weiss A. Metalloproteinase and their natural inhibitors in inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13 (5). – P. 649–665.
- Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2 // *Osteoimmunology.* – 2010. – Vol. 658 (1). – P. 43–49.
- Lee H.T. The relationship between coronary artery calcification and bone mineral density in patient according to their metabolic syndrome status // *Corean Circ. J.* – 2011. – Vol. 41 (2). – P. 76–82.
- Lee M.S., Kim H.S., Yeon T. et al. GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclast by activating the Ras/ERK pathway // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183 (5). – P. 3390–3399.

37. Lerman D., Mackenzi NCW., Zhu D. et al. Investigating novel regulators and inhibitors of aortic valve calcification // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 32 (1).– P. 1049–1049.
38. Lewiecki E.M. Clinical use of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Curr. Med. Res. Opin.*– 2010.– Vol. 26 (12).– P. 2807–2812.
39. Li X., Li Y., Jin J., Jin D. et al. Increased serum cathepsin K in patients with coronary artery disease // *Yonsei Med. J.*– 2014.– Vol. 55 (4).– P. 912–919.
40. Liu C., Walter TS., Huang P. et al. Structural and functional insights of RANKL-RANK interaction and signaling // *J. Immunol.*– 2010.– Vol. 184 (12).– P. 6910–6919.
41. Lund S.A., Giachelli C.M., Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory process // *J. Cell. Commun. Signal.*– 2009.– Vol. 3 (3–4).– P. 311–322.
42. Lutgens S.P.M. Functional genomics in atherosclerosis: focus on cathepsin K. Maastricht, Uni. Pres. Maastricht, 2007.– 100 p.
43. Lutgens S.P., Cleutjens K.B.J.M., Daemen M.J.A.P., Heene-man S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease // *The FASEB J.*– 2007.– Vol. 21 (12).– P. 3029–3041.
44. Moen M.D., Keam S.J. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Drug Aging.* – 2011.– Vol. 28 (1).– P. 63–82.
45. Moore K., Tabas I. The cellular biology of macrophages in atherosclerosis // *Cell* – 2011.– Vol. 145 (3).– P. 341–355.
46. Morony S., Tintut J., Zhang Z. et al. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *Ildr* (-/-) mice // *Circulation.*– 2008.– Vol. 117 (3).– P. 411–420.
47. Mühlen von D., Allison M., Jassal S.K., Barrett-Connor E. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study // *Osteoporosis Int.*– 2009.– Vol. 20 (12).– P. 2071–2078.
48. Naves M., Rodriguez-Garcia M., Diaz-Lopez J.B. et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures // *Osteoporosis Int.*– 2008.– Vol. 19 (8).– P. 1161–1166.
49. Olechnowicz-Tietz S., Gluba A., Paradowska A. et al. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease // *Int. Urol. Nephrol.*– 2013.– Vol. 45 (6).– P. 1605–1612.
50. Orita J., Jamamoto H., Kohno N. et al. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development on new animal model // *Atherosclerosis, Thrombosis Vasc. Biol.*– 2007.– Vol. 27 (12).– P. 2058–2064.
51. Osako M.K., Nakagami H., Koibuchi N. et al. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: common mechanism of osteoporosis and vascular calcification // *Circ. Res.*– 2010.– Vol. 107 (4).– P. 466–475.
52. Panizo S., Cardus A., Encinas M. et al. RANKL increases vascular smooth muscle cell calcification through a RANK-BMP4-dependent pathway // *Arc. Res.*– 2009.– Vol. 104 (9).– P. 1041–1048.
53. Papadopoulou A.E., Klonaris C.N., Theocharis S.E. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature // *Histol. Histo-pathol.*– 2008.– Vol. 28 (4).– P. 497–506.
54. Pardoli E., ten Dijke P. TGF- $\beta$  signaling and cardiovascular disease // *Int. J. Biol. Sci.* – 2012.– Vol. 8 (2).– P. 195–213.
55. Pawade T.A., Newby D.E. Treating aortic stenosis: arresting the snowball effect // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2015.– Vol. 13 (5).– P. 461–463.
56. Periard D., Folly A., Meyer M.A. et al. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures // *Rev. Med. Suisse.*– 2010.– Vol. 6 (271).– P. 2200–2203.
57. Persy V., D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox // *Trends Mol. Med.*– 2009.– Vol. 15 (9).– P. 405–416.
58. Podgorski I. Future of antihypertensive K drugs: dual therapy for skeletal disease and atherosclerosis // *Future Med. Chem.*– 2009.– Vol. 1 (1).– P. 21–34.
59. Raggatt L.J., Partridge N.C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling // *J. Biol. Chem.* – 2010.– Vol. 285 (33).– P. 25103–25108.
60. Reda A., Bartoletti M.G. Osteoporosis: epidemiology, clinical and biological aspects // *BMC Geriatrics.*– 2010.– Vol. 10 (1).– P. 71–75.
61. Rucci N. Molecular biology of bone remodeling // *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*– 2008.– Vol. 5 (1).– P. 49–56.
62. Sagalovsky S., Richter T. Link between serum osteoprotegerin, receptor activator nuclear kappa B ligand levels, coronary artery calcification and bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis // *Exptl. Clin. Physiol. Biochem.*– 2013.– Vol. 61 (1).– P. 52–56.
63. Sagalovsky S. Bone remodeling: cellular-molecular biology and cytokine RANKL-RANK-Osteoprotegerin (OPG) system and growth factors // *Crimean J. Exp. Clin. Med.*– 2013.– Vol. 3 (1–2).– P. 36–44.
64. Sagalovsky S., Schönert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach to the treatment of osteoporosis // *Clin. Exp. Pathol.*– 2011.– Vol. 10 (2).– P. 146–153.
65. Sage A.P., Tintut J., Demer L.L. Regulatory mechanisms in vascular calcification // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2010.– Vol. 7 (9).– P. 528–536.
66. Song S.O., Park K.-W., Yoo S.-H. et al. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women // *Endocrinol. Metab.*– 2012.– Vol. 27 (1).– P. 39–44.
67. Stepien E., Fedak D., Klimeczek P. et al. Osteoprotegerin, but not osteopontin, as a potential predictor of vascular calcification in normotensive subjects // *Hypertens. Res.*– 2012.– Vol. 35 (5).– P. 531–538.
68. Stojanovic OI., Lazovic M., Lazovic M., Vuceljic M. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D // *Arch. Med. Sci.*– 2011.– Vol. 7 (2).– P. 179–188.
69. Suchova G., Zhang Y., Pan J.H. et al. Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice // *J. Clin. Invest.*– 2003.– Vol. 111 (6).– P. 897–906.
70. Sugimoto T. Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162) // *Clin. Calcium.*– 2011.– Vol. 21 (1).– P. 46–53.
71. Uyl den D., Nurmohamed M.T., Tuyl van L.H et al. (Sub) clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk: a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis // *Arthritis Res. Ther.*– 2011.– Vol. 13 (1).– P. 5.
72. Vacek TP., Rehman S., Neamtu D. et al. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxidase, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms // *Vasc. Health Risk Manag.*– 2015.– Vol. 11 (2).– P. 173–183.
73. Van Compenhout A., Gollidge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis // *Atherosclerosis.* – 2009.– Vol. 204 (2).– P. 321–329.
74. Varenna M., Gatti D. The role of RANKL-ligand inhibition in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Reumatism.*– 2010.– Vol. 62 (3).– P. 163–171.
75. Venuraju S.M., Yerramasu A., Corder R., Lahiri A. Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55 (19).– P. 2049–2061.
76. WHO. World health statistics 2009, Geneva: World Health Organisation, 2009.– 290 p.
77. Wilson S.R., Petersilco C., Saftig P., Brömme D. Cathepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption // *J. Biol. Chem.*– 2009.– Vol. 284 (4).– P. 2584–2592.
78. Wojtowicz A.M., Templeman K.L., Hutmacher D.W. et al. RUNX2 overexpression in bone marrow stromal cells accelerates bone formation in critical-sized femoral defects // *Tissue Engineering. Part A.*– 2010.– Vol. 16 (9).– P. 2795–2808.
79. Wright H.L., McCarthy H.S., Middleton J., Marshall M.J. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease // *Curr. Rev. Musculoskelet Med.*– 2009.– Vol. 2 (1).– P. 56–64.
80. Zhao Q., Wang X., Liu Y., He A., Jia R. NFATc1: functions in osteoclasts // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*– 2009.– Vol. 42 (5).– P. 576–579.

**Кальцифікація судин і остеопороз: від розуміння єдності клітинних та молекулярних механізмів до пошуку молекул як потенційних мішеней для терапії**

С. Сагаловські, Т. Ріхтер

*Клініка Медіан, Бад Лаузік, Німеччина*

Наведено сучасні дані літератури щодо клітинно-молекулярних механізмів розвитку патогенезу кальцифікації судин (атеросклерозу) та остеопорозу. Ключова роль деяких молекул клітинної сигнальної системи і їх антагоністів у розвитку єдиних механізмів кальцифікації судин (атеросклерозу) та остеопорозу зумовила пошук нових засобів для лікування. Відкриття цитокінової RANKL-RANK-OPG системи і значної ролі катепсину К у розвитку процесів ремоделювання кістки і кальцифікації судин дозволило розробити нові препарати – деносумаб, моноклональне антитіло до RANKL та інгібітор катепсину К – оданакатиб.

**Ключові слова:** кальцифікація судин, остеопороз, молекулярні механізми, деносумаб, оданакатиб.

**Vascular calcification and osteoporosis: from understanding common cellular and molecular mechanisms to search molecules as potential therapeutic targets**

S. Sagalovsky, T. Richter

*Median Clinic, Bad Lauzik, Germany*

The article presents contemporary view on the cellular and molecular mechanisms of vascular calcification and osteoporosis pathogenesis. The key role of a number of molecules of signal cellular system and their antagonists, which are of particular interest as target molecules in the development of vascular calcification (atherosclerosis), and osteoporosis is noted. The discovery of the cytokine RANKL-RANK-OPG system and significant role of cathepsin K in the process of bone and vessel remodeling made possible to develop drugs of the novel generation – denosumab, a completely human monoclonal antibody to RANKL and inhibitor of cathepsin K – odanacatib that inhibits bone tissues resorption and vascular calcification.

**Key words:** vascular calcification, osteoporosis, molecular mechanisms, denosumab, odanacatib.

УДК 616.12-008.313.2+615.273

# Оновлені практичні настанови Європейської асоціації серцевого ритму щодо застосування вітамін К-незалежних антикоагулянтів у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь \*

## Частина 1

H. Heidbuchel<sup>1</sup>, P. Verhamme<sup>2</sup>, M. Alings<sup>3</sup>, M. Antz<sup>4</sup>, H.-C. Diener<sup>5</sup>, W. Hacke<sup>6</sup>, J. Oldgren<sup>7</sup>, P. Sinnaeve<sup>2</sup>, A.J. Camm<sup>8</sup>, P. Kirchhof<sup>9, 10</sup>

<sup>1</sup> Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Гасселт, Бельгія

<sup>2</sup> University of Leuven, Левен, Бельгія

<sup>3</sup> Amphia Ziekenhuis, Бреда, Нідерланди

<sup>4</sup> Klinikum Oldenburg, Ольденбург, Німеччина

<sup>5</sup> University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Ессен, Німеччина

<sup>6</sup> Ruprecht Karls Universität, Гейдельберг, Німеччина

<sup>7</sup> Uppsala University, Уппсала, Швеція

<sup>8</sup> St George's University, Лондон, Великобританія

<sup>9</sup> University of Birmingham, Бірмінгем, Великобританія

<sup>10</sup> University of Münster, Мюнстер, Німеччина

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фібриляція передсердь, антикоагулянтна терапія, інсульт, кровотеча, фармакологія, незалежні від вітаміну К нові пероральні антикоагулянти, НОАК

Вітамін К-незалежні пероральні (оральні) антикоагулянти (незалежні від вітаміну К або нові – НОАК) [1, 2] – це альтернатива антагоністам вітаміну К (АВК) щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (ФП). Деякі автори позиціонують ці препарати як «прямі оральні антикоагулянти» [3], однак термін «НОАК» уживається впродовж багатьох років і, відповідно, більш широко застосовується, тому в нинішньому документі перевага надається саме йому. НОАК, порівняно з АВК, характеризуються сприятливішим профілем «безпечність/ефективність», передбачуваним ефектом без потреби рутинного моніторингу, а також меншою кількістю значущих взаємодій з продуктами харчування та лікарськими засобами. Однак, незважаючи на

такі переваги порівняно з АВК, раціональна фармакотерапія НОАК диктує необхідність враховувати різноманітні практичні аспекти їх застосування. Хоча в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) [4, 5], в основному, йдеться про показання до призначення антикоагулянтів взагалі (на основі бала за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) і НОАК зокрема, в них менш чітко окреслені принципи застосування НОАК у специфічних клінічних ситуаціях. Більше того, існує багато недостатньо вивчених аспектів застосування НОАК, які виникають у клінічній практиці лікарів різних спеціальностей – кардіологів, неврологів, геріатрів та лікарів загальної практики. Враховуючи це, Європейська асоціація серцевого ритму (European Heart Rhythm Association, EHRA) виступила з ініціативою бути коорди-

\* Europace. – 2015 // doi:10.1093/europace/euv309. Скорочений виклад.

Таблиця 1

Показання та протипоказання до призначення НОАК у пацієнтів з ФП залежно від стану клапанного апарату серця

Стан	НОАК показані	НОАК протипоказані
Механічні штучні клапани		✓
Помірний або тяжкий мітральний стеноз (зазвичай ревматичного походження)		✓
Незначний або помірний стеноз інших нативних клапанів	✓	
Тяжкий аортальний стеноз	✓ Дані обмежені Більшості пацієнтів проводяться втручання	
Біопротезний клапан *	✓ (За винятком перших 3 міс післяопераційного періоду)	
Пластика мітрального клапана *	✓ (За винятком перших 3–6 міс післяопераційного періоду)	
ТТПАК або ТІАК	✓ (Однак немає проспективних даних; може виникнути необхідність комбінування з одним або двома антиагрегантами; слід урахувувати ризик геморагічних ускладнень)	
Гіпертрофічна кардіоміопатія	✓ (Однак немає проспективних даних)	

**Примітка.** \* У рекомендаціях АНА/ACC/HRS застосування НОАК не рекомендоване пацієнтам з біологічними клапанами серця або після пластики клапанів [8]. ТТПАК – транскатанна транслюмінальна пластика аортального клапана; ТІАК – транскатетерна імплантація аортального клапана.

натором уніфікованого висвітлення інформації клініцистам про НОАК. Перші практичні настанови щодо безпечного та ефективного застосування НОАК опубліковано в 2013 р. як додаток до рекомендацій з ведення пацієнтів із ФП [6, 7]. Нинішній документ – перше оновлення оригінальних настанов, при створенні якого робоча група EHRA мала на меті розробити уніфіковані та доступні практичні поради щодо різних аспектів застосування НОАК (наприклад, перехід з АВК на НОАК; прийняття рішень у різних клінічних ситуаціях, зокрема при порушенні режиму прийому препаратів тощо).

### Визначення неклапанної фібриляції передсердь та стани, за яких можливе призначення вітамін К-незалежних оральних антикоагулянтів

Неклапанна ФП – це ФП, що виникає за відсутності механічних штучних клапанів, а також за відсутності помірного або тяжкого мітрального стенозу (зазвичай ревматичного походження) (табл. 1). Обидві групи пацієнтів не залучалися в жодне з досліджень НОАК. ФП у пацієнтів з іншими ураженнями клапанів також позначається як «неклапанна», і такі пацієнти,

навпаки, були учасниками досліджень. Пацієнти з ФП та біологічними клапанами або після пластики клапанів умовно займають «проміжне положення» («сіра зона»), і їх залучили в деякі дослідження «неклапанної ФП». Їм також потенційно можуть призначатися НОАК. На сьогодні немає даних про застосування НОАК у пацієнтів після втручань на аортальному клапані (ТТПАК або ТІАК). Оскільки в таких пацієнтів немає потреби в застосуванні оральної антикоагулянтної терапії за відсутності ФП, цілком очевидно, що в протилежному випадку така необхідність може виникнути. Варто також врахувати, що пацієнти після ТТПАК чи ТІАК потребують обов'язкової монотерапії або подвійної антиагрегантної терапії (ПААТ) [9]. Окрім того, додавання до такої схеми антикоагулянтів підвищує геморагічний ризик. На теперішній час поки що немає проспективних даних як щодо застосування НОАК у таких пацієнтів, так і про найбільш оптимальні стратегії антитромботичної терапії. Подібно до цього, призначення НОАК також можливе в пацієнтів з поєднанням гіпертрофічної кардіоміопатії та ФП, однак на сьогодні обмаль даних про застосування цих препаратів у такій клінічній ситуації [9]. Наявність механічних штучних клапанів – суворе



Таблиця 2

Пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти, схвалені для профілактики системних емболій або інсульту в пацієнтів з неклапанною ФП

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Механізм дії	Прямий інгібітор тромбіну	Інгібітор активованого фактора Ха	Інгібітор активованого фактора Ха	Інгібітор активованого фактора Ха
Доза	150 мг двічі на добу 110 мг двічі на добу <sup>1,2</sup> (75 мг двічі на добу) <sup>2</sup>	5 мг двічі на добу 2,5 мг двічі на добу <sup>1</sup>	60 мг один раз на добу <sup>3</sup> 30 мг один раз на добу <sup>1</sup>	20 мг один раз на добу 15 мг один раз на добу <sup>1</sup>
Фаза III клінічних досліджень	RE-LY [25]	ARISTOTLE [26] AVERROES [27]	ENGAGE-AF [28]	ROCKET-AF [29]

**Примітка.** <sup>1</sup> Див. відповідні таблиці та текстову інформацію щодо необхідності зменшення дози. <sup>2</sup> Доза 110 мг двічі на добу не схвалена FDA. Доза 75 мг двічі на добу схвалена до застосування лише в США, якщо кліренс креатиніну (КК) становить 15–30 мл/хв або якщо КК становить 30–49 мл/хв та за наявності інших чинників, наприклад прийом верапамілу (див. табл. 6). <sup>3</sup> FDA застерігає від застосування едоксабану в пацієнтів з КК > 95 мл/хв. ЕМА радить, що едоксабан може бути призначений пацієнтам з високим КК лише після ретельного зважування індивідуальних ризиків тромбоемболічних та геморагічних ускладнень. FDA – Food and Drug Administration (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів); ЕМА – European Medicines Agency (Європейська агенція лікарських засобів).

протипоказання до застосування будь-яких НОАК, допоки не з'являться нові дані з цього питання.

## 1. Практичні поради щодо початку терапії вітамін К-незалежними пероральними антикоагулянтами та динамічного спостереження за пацієнтами

### Вибір антикоагулянта та початок терапії

#### **Прийняття рішення про призначення антикоагулянтної терапії та вибір між антагоністами вітаміну К і вітамін К-незалежними антикоагулянтами**

Призначення антикоагулянтної терапії пацієнту з ФП та вибір препарату (АВК чи НОАК; тип НОАК) повинні ґрунтуватися на аналізі відношення «ризик/безпека» та положеннях, висвітлених у профільних настановах та рекомендаціях. Перед призначенням антикоагулянта слід урахувати такі аспекти: функціональний стан нирок; фармакокінетичні особливості; клінічні характеристики пацієнта; а також, після надання вичерпної інформації, – якому варіанту пацієнт міг би надати перевагу [4, 14–16]. При цьому слід взяти до відома, що, згідно з рекомендаціями ЄТК, НОАК мають переваги перед АВК щодо профілактики інсульту в пацієнтів з ФП, що ґрунтується на їхній загальній клінічній ефективності [5].

У деяких країнах НОАК показані лише тоді, коли контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) на тлі прийому АВК є субопти-

мальним (тобто, за неефективного пробного лікування АВК). Існують доказові дані про те, що низка шкал, наприклад SAmе-TT2R2, можуть застосовуватися для прогнозування неадекватного контролю МНВ [18], тобто такого стану, коли час розташування МНВ у терапевтичному вікні становить < 65 % [19–21].

#### **Вибір типу і дози вітамін К-незалежного перорального антикоагулянта**

У табл. 2 наведено НОАК, ухвалені для профілактики інсульту в пацієнтів з ФП.

При виборі того чи іншого НОАК та режиму його дозування необхідно враховувати таке: супутні препарати, які приймає пацієнт (у зв'язку з ризиком несприятливих лікарських взаємодій (див. розділ «Лікарські взаємодії та фармакокінетика вітамін К-незалежних антикоагулянтів»); вік, масу тіла пацієнта; функціональний стан нирок (див. розділ «Пацієнти з хронічною хворобою нирок»); коморбідні стани. У деяких пацієнтів слід розглянути призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) з метою зниження ризику шлунково-кишкових кровотеч, особливо за наявності даних про такі кровотечі або пептичні виразки в анамнезі.

Виятково важливо при кожному візиті пояснювати пацієнтам зокрема про необхідність жорсткого дотримання режиму застосування препарату (один раз чи двічі на добу; під час їжі у випадку ривароксабану), консультування зі спеціалістом з приводу змін фармакотерапії, зокрема прийому знеболювальних препаратів, а також інформувати про прийом антикоагулянтів (наприклад, хірурга або стоматолога). Необхідно

застерегти їх від самовільної відміни прийому НОАК (що пов'язано зі швидким припиненням протекторної антикоагулянтної дії), а також навчити, як не забути прийняти препарат і не залишити вдома у випадку подорожі [15, 16, 30].

### Як організувати динамічне спостереження?

Динамічне спостереження за пацієнтами з ФП, які приймають антикоагулянт, необхідно ретельно спланувати, враховуючи при цьому взаємодію між різними спеціалістами. Всі антикоагулянти характеризуються низкою значущих лікарських взаємодій і, як наслідок, можуть викликати серйозні кровотечі. Призначати цю групу препа-

ратів слід з обережністю, враховуючи ризик серйозних ускладнень на тлі терапії НОАК, зокрема у старезних пацієнтів. Пацієнти, які приймають антикоагулянтну терапію, повинні регулярно спостерігатися – в ідеалі, через 1 місяць після початку лікування, а далі – кожні 3 місяці (рис. 1). Тривалість проміжків між візитами може змінюватися, що залежить від багатьох чинників, зокрема досвіду застосування антикоагулянтів [33].

При регулярному динамічному спостереженні необхідно контролювати: прихильність до лікування; ознаки, що можуть свідчити про системні, церебральні або легеневі тромбоемболії; будь-які небажані події, особливо геморагічні ускладнення

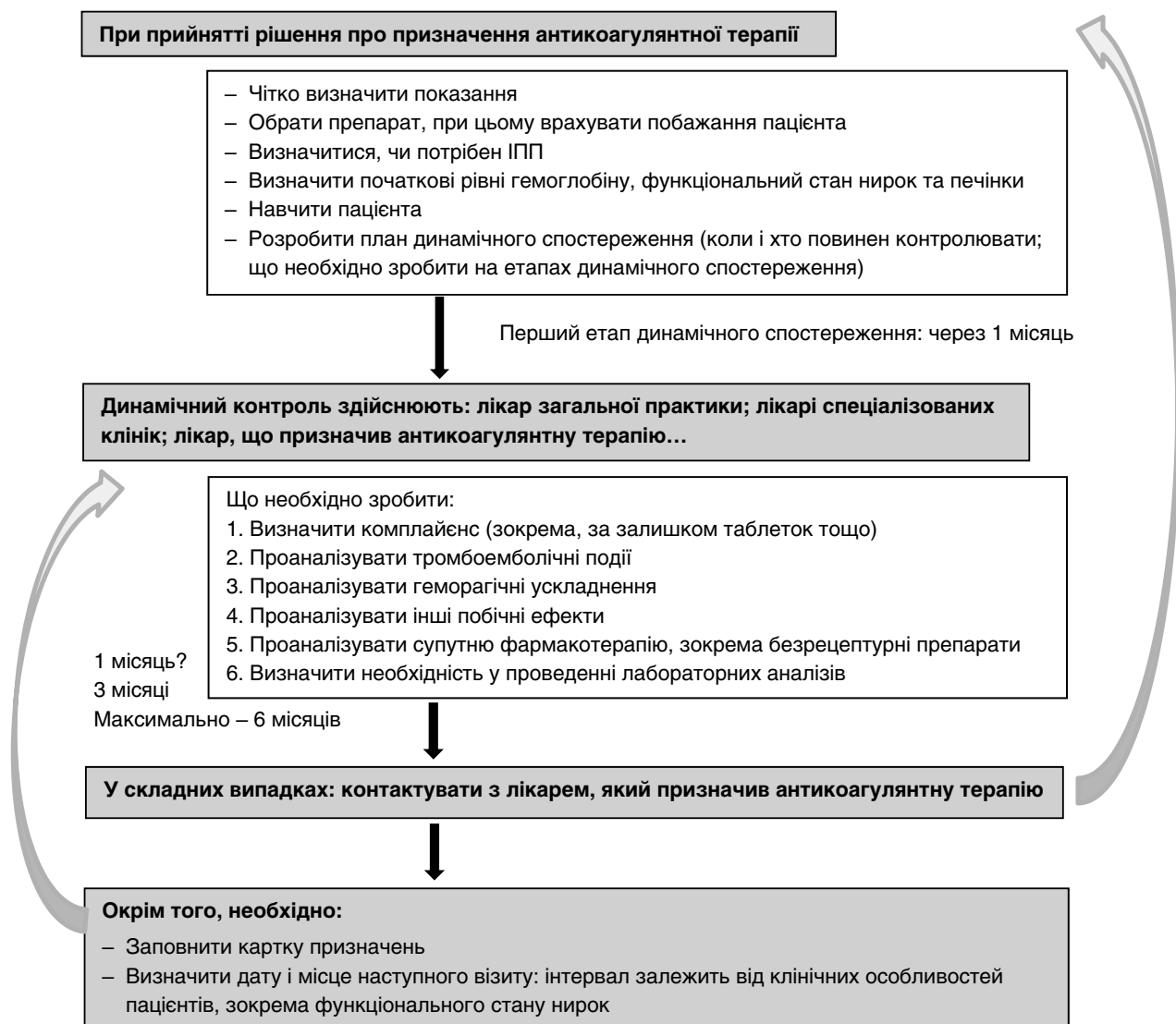


Рис. 1. Ініціювання терапії НОАК та принципи динамічного спостереження за пацієнтами.

Таблиця 3  
Пам'ятка для лікаря, який здійснює динамічне спостереження за пацієнтом, що приймає НОАК<sup>1</sup>

Показник	Інтервал	Коментар
Прихильність до лікування	Кожного візиту	Інструктувати пацієнта щодо ведення щоденника прийому НОАК (дозволяє розрахувати показник комплайнсу) Наголосити на необхідності суворого дотримання режиму прийому препарату Розглянути можливість застосування «нагадувань» за допомогою сучасних технічних пристроїв
Тромбоемболічні події	Кожного візиту	Системний кровообіг (ТІА, інсульт або периферичні артерії) Система легеневих артерій
Геморагічні ускладнення	Кожного візиту	Кровотечі, що «докучують»: чи є можливість запобігти? (ІПП, гемороїдектомія тощо) Мотивувати пацієнта старанно продовжувати антикоагулянтну терапію Кровотечі, що погіршують якість життя, чи є ризикованими: чи є можливість запобігти? Слід переглянути показання до антикоагулянтної терапії чи змінити дозу препарату?
Інші побічні ефекти	Кожного візиту	Ретельно оцінити зв'язок з прийомом антикоагулянта: прийняти рішення про продовження (з мотивуванням пацієнта), тимчасову відміну (із застосуванням «містка») або зміну препарату
Супутня фармакотерапія	Кожного візиту	Зібрати дані про рецептурні й безрецептурні препарати, які приймає пацієнт (особливо АСК або НПЗП) Ретельно зібрати дані про тривалість проміжків між прийомом препарату: тимчасові перерви у прийомі також можуть бути ризикованими
Лабораторні тести	Щороку Один раз на 6 міс Один раз на х місяців За показаннями	Гемоглобін, функціональний стан печінки та нирок ≥ 75–80 років (особливо на тлі прийому дабігатрану або едоксабану), або за наявності ознак старезності <sup>2</sup> Якщо КК ≤ 60 мл/хв: повторний контроль = КК/10 За наявності супутнього стану, який погіршує функціональний стан печінки або нирок

**Примітка.** <sup>1</sup> Частота візитів: див. рис. 1. <sup>2</sup> Критерії старезності: див. вище [34]. ТІА – транзиторна ішемічна атака; АСК – ацетилсаліцилова кислота; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; КК – кліренс креатиніну за формулою Кокрофта.

(повинна бути настороженість і щодо прихованих кровотеч); супутня фармакотерапія; результати параклінічних лабораторних тестів.

У табл. 3 підсумовано основні положення щодо динамічного спостереження за пацієнтами. Наприклад, функціональний стан нирок необхідно контролювати частіше у компрометованих пацієнтів, зокрема старших вікових груп (> 75–80 років), старезних (тобто, за наявності ≥ 3 таких критеріїв: мимовільне зниження маси тіла; суб'єктивне виснаження; слабкість, об'єктивізована за допомогою ручної динамометрії; повільне пересування/апраксія ходіння; низька фізична активність) [34, 35], а також за наявності станів, які можуть його погіршувати (див. відповідні розділи настанови).

Малі кровотечі – значуща проблема в пацієнтів, які приймають антикоагулянти. Для їхнього контролю застосовують стандартні підходи, однак виникнення малих кровотеч не завжди потребує відміни або корекції дози препарату. Малі кровотечі не обов'язково є предикторами великих геморагічних ускладнень. Більшість ма-

лих кровотеч тимчасові, і найбільш оптимально класифікуються як «надокучливі». У низці випадків, як-от при носових кровотечах, може застосовуватися каузальна терапія, наприклад, каутеризація інтраназальних кровотеч. Цілком очевидно, якщо такі кровотечі трапляються часто і погіршують якість життя пацієнтів, може виникнути необхідність у специфічному лікуванні або корекції дози препарату. Однак такі кроки слід здійснювати досить виважено для того, щоб не позбавляти пацієнта ефективної тромбопрофілактики. У багатьох випадках при так званих «надокучливих» кровотечах, або за інших несуттєвих небажаних подій, можливим варіантом є перехід на інший препарат.

## 2. Як визначити антикоагулянтний ефект вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів?

Терапія вітамін К-незалежними антикоагулянтами не потребує рутинного моніторингу стану системи зсідання крові: зміни лаборатор-

них коагуляційних показників не повинні бути підставою для корекції дози або проміжків між прийомами цих препаратів, якщо вони признаються згідно із загальноприйнятими показаннями. Однак оцінювання антикоагулянтного ефекту може знадобитися у невідкладних ситуаціях, наприклад, у випадку тяжкої кровотечі, тромботичних ускладнень, ургентного хірургічного втручання, за ниркової чи печінкової недостатності, за ймовірних несприятливих лікарських взаємодій, а також при підозрі на передозування.

При інтерпретації результатів коагуляційних тестів у пацієнта, який приймає НОАК, надзвичайно важливо враховувати, коли саме був прийнятий препарат по відношенню до часу забору крові. Цей аспект при прийомі НОАК має набагато більше значення, ніж при застосуванні АВК. Максимальний вплив НОАК на результати коагуляційних тестів відзначають на висоті його пікової концентрації в плазмі, яка спостерігається через 3 год після прийому всіх препаратів цього класу. Коагуляційний тест, проведений на зразку крові, взятому через 3 год після прийому НОАК (на висоті його пікової концентрації), демонструватиме набагато більший вплив препарату на систему зсідання, ніж у випадку виконання дослідження при залишковому рівні молекули діючої речовини, тобто через 12 або 24 год після прийому лікарського засобу в тій самій дозі. Більше того, слід враховувати клінічні особливості пацієнта, які можуть впливати на фармакокінетичні властивості НОАК. Так, період напіввиведення подовжується у пацієнтів старшого віку, а також з нирковою дисфункцією. Саме тому часовий проміжок між прийомом препарату і забором крові повинен бути чітко задокументований, що має велике значення у випадку проведення біологічного моніторингу.

У клінічній практиці важливо також урахувати, що НОАК можуть впливати на результати тестів, спрямованих на виявлення тромбофілії або визначення концентрації чинників зсідання крові. У зв'язку з цим рекомендовано дотримуватися 24-годинного «вікна» між останнім прийомом НОАК та забором крові, щоб можна було отримати достовірні результати тестів. Цей часовий проміжок може бути навіть довшим при визначенні рівня вовчакового антикоагулянта ( $\geq 48$  год).

Інтерпретацію коагуляційних тестів для різних НОАК наведено в *табл. 4*.

### 3. Лікарські взаємодії та фармакокінетика вітамін К-незалежних антикоагулянтів

Як відомо, лікування АВК потребує ретельного монітування множинних взаємодій з іншими лікарськими засобами та продуктами харчування. Однак, незважаючи на очікувані менш значущі лікарські взаємодії, клініцисти, призначаючи НОАК, повинні враховувати можливі фармакокінетичні ефекти супутньої терапії та вплив коморбідних станів.

Однією з «вузлових точок» взаємодії НОАК з іншими лікарськими засобами є транспортер Р-глікопротеїн (Р-ГП), який сприяє значній повторній секреції НОАК після всмоктування у травному тракті. Більше того, Р-ГП може бути також залучений і до процесу ниркового кліренсу [66]: конкурентне пригнічення цього шляху, відповідно, сприяє підвищенню рівнів НОАК у плазмі крові. Багато лікарських засобів, які застосовують пацієнти з ФП, є інгібіторами Р-ГП (наприклад, верапаміл, дронедазон, аміодарон і хінідин).

В основі печінкового кліренсу ривароксабану й апіксабану лежить елімінація, залежна від цитохрому СYP3A4 (компонент системи цитохромів P450) [67]. Потужні інгібітори або індуктори СYP3A4 можуть суттєво впливати на концентрації НОАК у плазмі крові, що необхідно враховувати при призначенні цих препаратів.

Механізми кліренсу апіксабану, відмінні від ниркових, є різними: метаболізм, біліарна секреція та пряма екскреція у просвіт кишечника. При цьому внесок СYP3A4 у цей процес є мінімальним, у зв'язку з чим взаємодії на рівні СYP3A4 для апіксабану мають меншу клінічну значущість [57]. Однак, згідно з матеріалами про медичне застосування апіксабану, його не рекомендовано комбінувати з потужними інгібіторами СYP3A4 та Р-ГП.

З іншого боку, потужні індуктори Р-ГП та СYP3A4 (такі як рифампіцин, карбамазепін тощо) сприятимуть суттєвому зниженню концентрації НОАК у плазмі, у зв'язку з чим такі комбінації слід призначати з обережністю.

Участь СYP3A4 у метаболізмі едоксабану досить мізерна ( $< 4\%$ ), у зв'язку з чим немає потреби в корекції дози цього препарату навіть у випадку комбінування з потужними інгібіторами СYP3A4.

Біодоступність дабігатрану набагато нижча, ніж в інших представників цього класу [60].

Таблиця 4

Інтерпретація коагуляційних тестів у пацієнтів, які приймають різні НОАК, а також діапазони значень при залишковому рівні препаратів у плазмі (P5–P95) у пацієнтів зі збереженим функціональним станом систем елімінації (за результатами клінічних досліджень)

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Піковий рівень у плазмі	2 год після прийому всередину	1–4 год після прийому всередину	1–2 год після прийому всередину	2–4 год після прийому всередину
Залишковий рівень у плазмі	12 год після прийому	12 год після прийому	12 год після прийому [36]	24 год після прийому
Протромбіновий час	Не може застосовуватися	Може подовжуватися, проте немає даних про зв'язок з ризиком кровотеч [37]	Подовжується, однак показник варіабельний; немає даних про зв'язок з ризиком кровотеч [36, 38] Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: немає даних	Подовжується, однак немає даних про зв'язок з ризиком кровотеч Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: 12–26 с з реагентом Neoplastin Plus; потребує локального калібрування
MNV	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися
АЧТЧ	Діапазон значень (P10–P90) при залишковому рівні препарату в плазмі (150 мг): 40,3–76,4 с Діапазон значень (P10–P90) при залишковому рівні препарату в плазмі (110 мг): 37,5–60,9 с При залишковому рівні препарату в плазмі: значення $> 2 \times$ VMH може бути асоційованим з підвищеним ризиком кровотечі [39]	Не може застосовуватися	Подовжується, однак немає даних про зв'язок з ризиком кровотеч [36]	Не може застосовуватися
РТЧ	У дослідженні RE-LY немає даних про діапазон значень При залишковому рівні препарату в плазмі: $> 200$ нг/мл $\geq 65$ с: може бути асоційованим з підвищеним ризиком кровотечі [39, 40]	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися	Не може застосовуватися
Анти-Ха-активність (хромогенний метод)	Не застосовується	Кількісний; немає даних про порогові значення для кровотечі чи тромбозу Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: 1,4–4,8 МО/мл	Кількісний [41]; немає даних про порогові значення для кровотечі чи тромбозу Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: 0,05–3,57 МО/мл *	Кількісний; немає даних про порогові значення для кровотечі чи тромбозу Діапазон значень при залишковому рівні препарату в плазмі: 6–239 мкг/л
ЕЧЗ	Діапазон значень (P10–P90) при залишковому рівні препарату у плазмі (150 мг): 44,3–103 Діапазон значень (P10–P90) при залишковому рівні препарату у плазмі (110 мг): 40,3–84,6 При залишковому рівні препарату в плазмі: значення $\geq 3 \times$ VMH може бути асоційованим з підвищеним ризиком кровотечі [39]	Не впливає [37]	Не впливає	Не впливає
АЧЗ	Досить плавна дозозалежна відповідь Немає даних про застосування цього тесту Обмежене практичне значення	Немає даних Не може застосовуватися	Немає даних Не може застосовуватися	Мінімальний вплив Не може застосовуватися

**Примітка.** Немає потреби в рутинному моніторингу. Інтерпретація результатів лабораторних досліджень повинна бути виваженою, особливо за певних обставин. АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час; РТЧ – розведений тромбіновий час; ЕЧЗ – екариновий час зсідання; MNV – міжнародне нормалізоване відношення; АЧЗ – активований час зсідання; VMH – верхня межа норми; P2,5 – перцентиль 2,5; P5 – перцентиль 5; P10 – перцентиль 10; P90 – перцентиль 90; P95 – перцентиль 95; P97,5 – перцентиль 97,5. \* P2,5–P97,5 для едоксабану.

Клінічне значення цього полягає в тому, що навіть незначні коливання рівня абсорбції препарату можуть суттєво вплинути на його концентрації в плазмі крові, на відміну від інших НОАК, для яких така особливість має менше значення.

Зменшення дози НОАК досить обґрунтоване в пацієнтів з високим ризиком геморагічних ускладнень, а також у тих випадках, коли прогнозується вища концентрація препарату в плазмі крові [4, 27, 28, 84, 85].

Основні дані про фармакокінетичні особливості НОАК та найбільш значущі лікарські взаємодії підсумовані на рис. 2 та в табл. 5, 6.

Для клінічної інтерпретації лікарських взаємодій та інших чинників, які можуть впливати на плазмові концентрації НОАК, нами був обраний підхід трьох рівнів «тривоги» (див. табл. 6):

1) взаємодії I, які виключають застосування тієї чи іншої комбінації з НОАК (тобто «протипоказано» застосування, чи є «перешкоди» для такого поєднання) – позначені в табл. 6 темно-сірим кольором;

2) взаємодії II з рекомендацією здійснити корекцію дози НОАК, оскільки такі взаємодії при-

зводять до зміни плазмової концентрації або впливають на фармакокінетику НОАК таким чином, що це збільшує ризик виникнення небажаних явищ – позначені в табл. 6 сірим кольором;

3) взаємодії III, за яких рекомендовано дотримуватися оригінальних доз препаратів (окрім випадків наявності двох або більше супутніх взаємодій II). У таких ситуаціях доцільність прийому НОАК потребує експертного оцінювання, в результаті якого можливе прийняття рішення не призначати препарат (як у випадку взаємодії I) або здійснити корекцію дози (як при взаємодії II) – позначені в табл. 6 світло-сірим кольором.

### Прийом їжі, антациди та введення препаратів через назогастральний зонд

Ривароксабан рекомендують приймати під час їжі (площа під кривою плазмової концентрації (ППК) збільшується на 39 % – аж до досягнення біодоступності, яка наближається до 100 %); у той же час така взаємодія не характерна для інших НОАК. Поєднане застосування ІПП або H<sub>2</sub>-блокаторів призводить до незначного зменшення біодоступності дабігатрану, однак це не

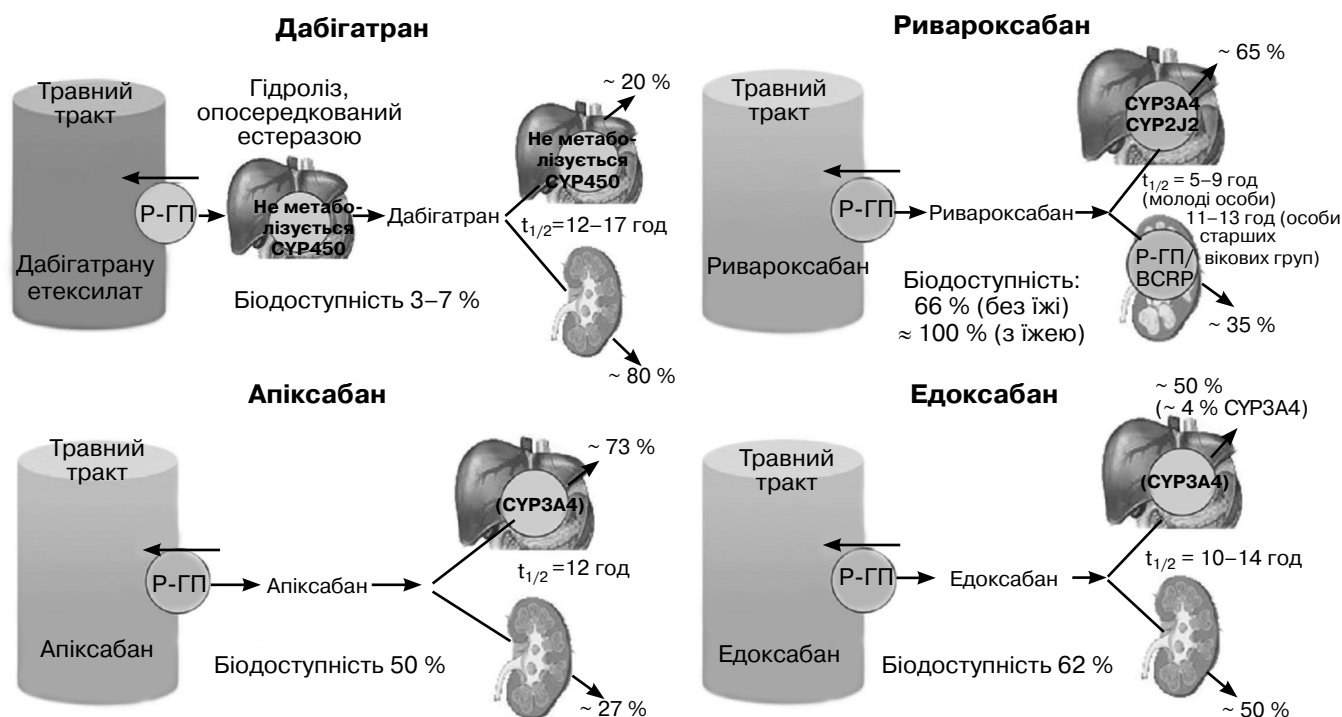


Рис. 2. Абсорбція і метаболізм різних НОАК. Взаємодії можливі на рівнях абсорбції, першої трансформації, метаболізму та екскреції. BCRP – транспортер BCRP (breast cancer resistance protein, «білок резистентності раку молочної залози»).  $t_{1/2}$  – період напіввиведення.

Таблиця 5  
Абсорбція (всмоктування) і метаболізм різних НОАК

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Біодоступність	3–7 %	50 %	62 % [51]	66 % без їжі Практично 100 % з їжею
Проліки	Так	Ні	Ні	Ні
Неренальний/ренальний кліренс дози, що всмокталася <sup>1</sup>	20 %/80 %	73 %/27 % [52–55]	50 %/50 % [36, 51, 56]	65 %/35 %
Печінковий метаболізм: залучення СУР3А4	Ні	Так (елімінація; помірний внесок) [57]	Мінімальна (< 4 % елімінації)	Так (елімінація; помірний внесок)
Вплив їжі на всмоктування	Не впливає	Не впливає	Більше на 6–22 %; мінімальний вплив [58]	Більше на 39 % [59]
Чи рекомендоване вживання з їжею?	Ні	Ні	Ні	Обов'язково
Вплив Н <sub>2</sub> -блокаторів / ІПП на всмоктування	Від –12 % до 30 % (не має клінічного значення) [60–62]	Не впливають [63]	Не впливає	Не впливає [59, 64]
Азійська етнічна приналежність	+25 % [62]	Не впливає	Не впливає [58]	Не впливає
Гастроінтестинальна переносність	Диспепсія 5–10 %	Задовільна	Задовільна	Задовільна
Період напіввиведення	12–17 год [61]	12 год	10–14 год [51, 65]	5–9 год (молоді) 11–13 год (старшого віку)

**Примітка.** <sup>1</sup> Для ясності дані наведено у вигляді одиничних значень, які є середніми в діапазонах, визначених у різних дослідженнях.

Таблиця 6  
Вплив лікарських взаємодій та інших клінічних чинників на концентрацію НОАК у плазмі крові (площа під кривою «концентрація–час»; area under the curve [AUC]), а також рекомендації щодо корекції дози препаратів

Препарат	Дія через	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
<b>Антиаритмічні препарати</b>					
Аміодарон	Помірне конкурентне інгібування Р-ГП	+12–60 % [58]	Немає ФКД °	+40 % [63, 64, 244]	Мінімальний вплив ° (застосовувати з обережністю при КК < 50 мл/хв)
Дигоксин	Інгібування Р-ГП	Не впливає [245]	На сьогодні немає даних	Не впливає	Не впливає [246, 247]
Дилтіазем	Конкурентне інгібування Р-ГП та слабе інгібування СУР3А4	Не впливає [58]	+40 % [60]	На сьогодні немає даних	Мінімальний вплив # (застосовувати з обережністю при КК 15–50 мл/хв)
Дронедарон	Конкурентне інгібування Р-ГП та інгібування СУР3А4	+70–100 % (США: 2×75 мг при КК 30–50 мл/хв)	Немає ФКД чи ФДД: застосовувати з обережністю	+85 % (знизити дозу НОАК на 50 %)	Помірний вплив *, однак немає ФКД або ФДД: застосовувати з обережністю; намагатися уникати прийому
Хінідин	Конкурентне інгібування Р-ГП	+53 % [248; M]	На сьогодні немає даних	+77 % [240, 249, 250] (немає потреби у зменшенні дози, якщо призначений за показаннями)	Ступінь збільшення невідомий
Верапаміл	Конкурентне інгібування Р-ГП та слабе інгібування СУР3А4	+12–180 % [58] (зменшити дозу НОАК і приймати одночасно)	Немає ФКД	+53 % (УВ) (немає потреби у зменшенні дози, якщо призначений за показаннями)	Мінімальний вплив * (застосовувати з обережністю при КК 15–50 мл/хв)

Продовження таблиці 6

Препарат	Дія через	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
<b>Інші серцево-судинні препарати</b>					
Аторвастатин	Інгібування Р-ГП та інгібування СУР3А4	+18 % [251]	На сьогодні немає даних	Не впливає	Не впливає [252]
<b>Антибіотики</b>					
Кларитроміцин; еритроміцин	Помірне конкурентне інгібування Р-ГП та інгібування СУР3А4	+15–20 %	На сьогодні немає даних	+90 % [94] (знизити дозу НОАК на 50 %)	+30–54 % [42, 247]
Рифампіцин*	Р-ГП/ВСМР та СУР3А4/СУР2J 2 індуктори	–66 % § [253]	–54 % § [238]	Уникати прийому за можливості: мінус 35 %, однак з компенсаторним збільшенням в активних метаболітів [243]§	До мінус 50 % §
<b>Противірусні препарати</b>					
Інгібітори протеази ВІЛ (наприклад, ритонамір)	Конкурентне інгібування або індукція Р-ГП та ВСМР; інгібування СУР3А4	На сьогодні немає даних	Виражене збільшення [М]	На сьогодні немає даних	До +153 % [247]
<b>Противірикові засоби</b>					
Флуконазол	Помірне інгібування СУР3А4	На сьогодні немає даних	На сьогодні немає даних	На сьогодні немає даних	+42 % (якщо систематично приймається) [247]
Ітраконазол Кетоконазол Позаконазол Вориконазол	Потужне конкурентне інгібування Р-ГП та ВСМР; інгібування СУР3А4	+140–150 % (США: 2×75 мг при КК 30–50 мл/хв)	+100 % [60]	+87–95 % [64] (знизити дозу НОАК на 50 %)	До +160 % [247]
<b>Імуносупресори</b>					
Циклоспорин Такролімус	Конкурентне інгібування Р-ГП	Не рекомендовано	На сьогодні немає даних	+73 %	Ступінь збільшення невідомий
<b>Протиізапальні</b>					
Напроксен °	Конкурентне інгібування Р-ГП	На сьогодні немає даних	+55 % [254]	Не впливає (однак фармакодинамічно призводить до подовження часу кровотечі)	На сьогодні немає даних
<b>Антациди</b>					
Н <sub>2</sub> -блокатори ІПП Гідроксиди Al-Mg	Абсорбція у травному тракті	–12–30 % [45, 53, 58]	Не впливає [55]	Не впливає	Не впливає [241, 242]
<b>Інші препарати</b>					
Карбамазепін* Фенобарбітал* Фенітоїн* Звіробій*	Р-ГП/ВСМР та СУР3А4/СУР2J 2 індуктори	–66 % § [253]	–54 % § [М]	–35 % &	До –50 % §



Продовження таблиці 6

Препарат	Дія через	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
<b>Інші чинники</b>					
Вік $\geq 80$ років	Зростання плазмового рівня		#	%	
Вік $\geq 75$ років	Зростання плазмового рівня			%	
Маса тіла $\leq 60$ кг	Зростання плазмового рівня		#		
Функціональний стан нирок	Зростання плазмового рівня	Див. табл. 8			
Інші чинники підвищеного геморагічного ризику		Фармакодинамічна взаємодія (антиагреганти; НПЗП; системна терапія глюкокортикоїдами; інші антикоагулянти); дані про шлунково-кишкові кровотечі; нещодавно виконані оперативні втручання на «критичних» органах (мозок, очі); тромбозитопенія (наприклад, на тлі хіміотерапії); HAS-BLED $\geq 3$ балів			

**Примітка.** ■ – поєднання протипоказане/не рекомендоване. ■ – знизити дозу (зі 150 до 110 мг двічі на добу для дабігатрану; з 20 до 15 мг один раз на добу ривароксабану; з 5 до 2,5 мг двічі на добу для апіксабану). ■ – розглянути питання про зменшення дози препарату, якщо наявні 2 або більше таких чинників. Клітинки, обведені штрихуванням: немає клінічних або фармакокінетичних даних. %: вік не чинить статистично значущого впливу після стандартизації за масою тіла і функціональним станом нирок. ФКД – фармакокінетичні дані; ФДД – фармакодинамічні дані; М – монографії до препарату; УВ – уповільнене вивільнення. \* Деякі взаємодії призводять до зменшення рівнів НОАК у плазмі крові, на відміну від більшості взаємодій, у результаті яких рівень НОАК у плазмі крові збільшується. § У низці випадків це є протипоказанням до поєданого застосування. § Для едоксабану означає, що таке поєдане застосування можливе, незважаючи на зменшення рівня препарату в плазмі, яке вважається клінічно незначущим. Однак оскільки така комбінація проспективно не досліджувалася, її слід застосовувати з обережністю або уникати за можливості. ° Базується на дослідженнях *in vitro*, в яких порівнювали IC50 (концентрація напівмаксимального інгібування) для інгібування P-ГП з максимальними рівнями в плазмі крові при терапевтичних дозах; та/або аналізі взаємодії кінцевих точок ефективності й безпечності лікування у фазі III клінічних досліджень [82, 83]. На цей час поки що немає даних про пряму фармакокінетичну взаємодію. # Згідно з монографіями, необхідно знизити дозу з 5 до 2,5 мг двічі на добу, якщо виконуються 2 з 3 критеріїв: вік  $\geq 80$  років, маса тіла  $\leq 60$  кг, креатинін сироватки  $\geq 1,5$  мг/дл.

має суттєвого клінічного значення [60, 61]. Для інших НОАК не виявлено значущих взаємодій з антацидами [58, 63]. На сьогодні немає даних про вплив добавок на основі рибі'ячого жиру на фармакокінетику будь-якого з НОАК; поряд з цим, такі взаємодії малоімовірні. Результати досліджень свідчать про подібну біодоступність апіксабану і ривароксабану при їх введенні в подрібненій формі, наприклад, через назогастральний зонд [89]. Капсули дабігатрану не слід розкривати. На сьогодні немає даних про можливість подрібнення таблеток едоксабану.

#### Фармакодинамічна взаємодія

Окрім фармакокінетичних взаємодій, цілком зрозуміло, що асоціація НОАК з іншими антикоагулянтами, антиагрегантами (АСК, клопідогрель, тиклопідин, прасугрель, тикагрелор тощо) та НПЗП підвищує ризик геморагічних ускладнень. Є дані про те, що поєдане застосування антиагрегантів збільшує ризик кровотеч, принаймні на 60 % (подібно до асоціації з АВК) [91–93]. Таким чином, необхідно ретельно зважувати ризики та користь від застосування подібних комбінацій у кожному конкретному випадку. Поєдане застосування НОАК з подвійною антиагрегантною терапією повинно тривати впродовж обмежено-

го часу, ураховуючи геморагічний ризик такої потрібної комбінації.

#### 4. Переходи між режимами антикоагулянтної терапії

Переходи між режимами прийому антикоагулянтів диктують необхідність не лише безпечного продовження антикоагулянтної терапії, а й мінімізації ризику геморагічних ускладнень. Це потребує врахування фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей різних режимів антикоагуляції в контексті кожного окремого пацієнта.

#### Перехід з антагоністів вітаміну К на прийом вітаміну К-незалежних пероральних антикоагулянтів

Прийом НОАК можна розпочати одразу після того, як МНВ становитиме  $< 2,0$ . Якщо МНВ становить 2,0–2,5, прийом НОАК можна розпочати як одразу, так і (краще) наступного дня. Якщо МНВ становить  $> 2,5$ , слід урахувати точний рівень цього показника, а також часовий проміжок, упродовж якого значення МНВ, імовірно, буде нижчим від порогового:  $t_{1/2}$  для аценокумаролу – 8–14 год;  $t_{1/2}$  для вар-

фарину – 36–42 год;  $t_{1/2}$  для фенпрокумону – 6 днів (120–200 год). Після закінчення цього часового проміжку МНВ слід визначити повторно. Запропонована уніфікована схема (див. також верхню панель рис. 3), яка враховує дані в монографіях до препаратів і передбачає, що прийом НОАК може бути розпочатий, якщо МНВ становить  $\leq 3$  для ривароксабану,  $\leq 2,5$  для едоксабану та  $\leq 2$  для апіксабану й дабігатрану.

### Перехід з парентеральних антикоагулянтів на прийом вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів

Внутрішньовенний нефракціонований гепарин (НФГ): прийом НОАК може бути розпочатий після того, як припинене внутрішньовенне введення НФГ (період напіввиведення + 2 год). Такий перехід слід здійснювати з обережністю в пацієнтів із хронічним захворюванням нирок,

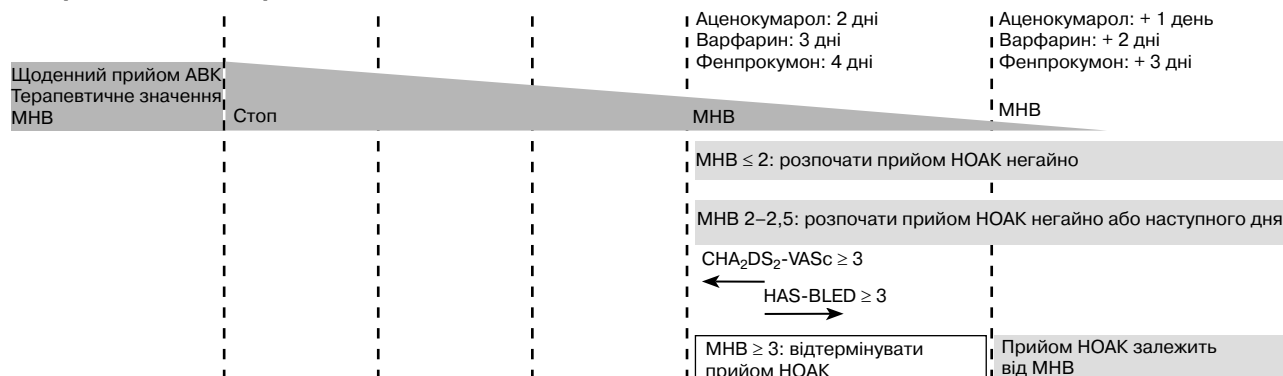
оскільки в них елімінація гепарину може сповільнюватися.

Низькомолекулярні гепарини (НМГ): прийом НОАК може бути розпочатий тоді, коли мала бути введена наступна доза НМГ.

### Перехід з вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів на прийом антагоністів вітаміну К

Ураховуючи повільний початок дії АВК, може знадобитися 5–10 днів для того, щоб досягнути значення МНВ у межах терапевтичного вікна, при цьому можливі виражені індивідуальні коливання. У зв'язку з цим НОАК і АВК слід приймати одночасно до тих пір, поки значення МНВ не буде в межах терапевтичного вікна; подібний принцип діє також і у випадку НМГ, введення яких триває на тлі ініціювання прийому АВК (див. рис. 3, нижня панель). Для варфарину або аценокумаролу не рекоменду-

#### Перехід з АВК на прийом НОАК



#### Перехід з НОАК на прийом АВК

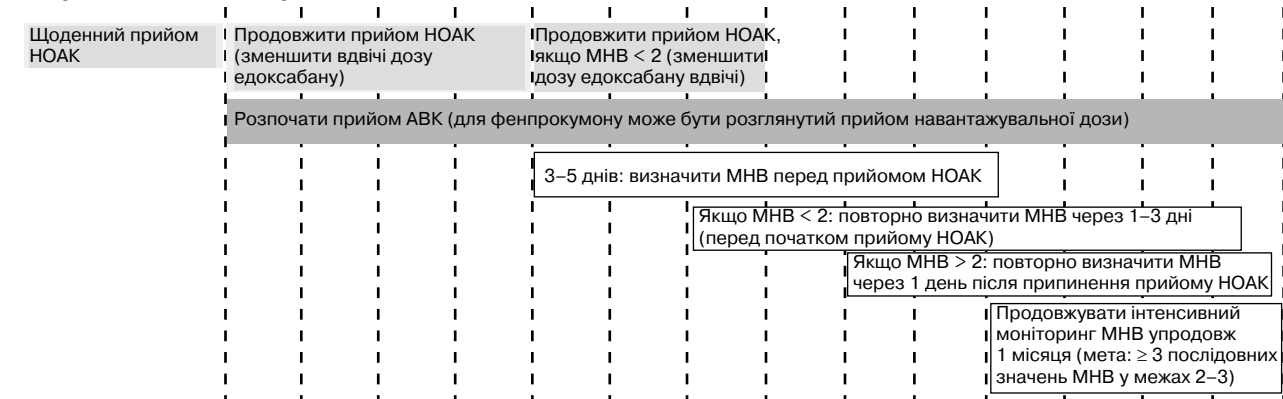


Рис. 3. Перехід з АВК на НОАК і навпаки.

Таблиця 7

Розрахований період напіввиведення та вплив на площу під кривою концентрації НОАК за різних стадій ХХН, порівняно зі здоровими добровольцями

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
КК > 80 мл/хв	12–17 год [61]	12 год	10–14 год [51, 65]	5–9 год (молоді) 11–13 год (старшого віку)
КК 50–80 мл/хв ХХН I–II стадій	~17 год [122] (+50 %)	~14,6 год [123] (+16 %)	~8,6 год [124] (+32 %)M	~8,7 год [125] (+44 %) [126]
КК 30–50 мл/хв ХХН III стадії	~ 19 год [122] (+320 %)	~17,6 год (+29 %)	~9,4 год [124] (+74 %)M	~9,0 год (+52 %) [126]
КК 15–30 мл/хв ХХН IV стадії	~ 28 год [122] (+530 %)	~17,3 год (+44 %)	~16,9 год [124] (+72 %)M	~9,5 год (+64 %) [126]
КК ≤ 15 мл/хв ХХН V стадії; без діалізу	Немає даних	– (+36 %)	– (+93 %)M	– (+70 %) [127]

ється навантажувальна доза, яка доцільна у випадку фенпрокумону.

Оскільки НОАК можуть додатково впливати на величину МНВ (особливо інгібітори фактора зсідання Ха), під час перехресної фази лікування при проведенні моніторингу МНВ важливо пам'ятати про таке:

1) МНВ слід визначати безпосередньо перед наступним прийомом НОАК у період його одночасного прийому з АВК;

2) МНВ слід визначати повторно через 24 год після прийому останньої дози НОАК (тобто на тлі монотерапії АВК) для пересвідчення в адекватній антикоагуляції.

Також рекомендується інтенсивно монітувати значення МНВ упродовж першого місяця, допоки не будуть досягнуті стабільні значення цього показника (тобто, значення МНВ у межах 2,0–3,0 у  $\geq 3$  послідовних вимірюваннях). Так, наприкінці дослідження ENGAGE-AF пацієнти, в яких здійснювався перехід з едоксабану на АВК, упродовж періоду до 14 днів отримували НОАК у половинній дозі до тих пір, поки МНВ не досягнув терапевтичного інтервалу; при цьому застосовувалася інтенсивна стратегія моніторингу цього показника [94]. Як відомо, некоректне проведення переходу асоційоване з підвищенням ризику інсульту [29, 95, 97], у той час як дотримання зазначеної вище схеми є безпечним [28, 94]. Наразі невідомо, чи стосується режим переходу із застосуванням половинної дози інших НОАК.

### Перехід з пероральних вітамін К-незалежних антикоагулянтів на парентеральні антикоагулянти

Уведення парентерального антикоагулянта (НФГ чи НМГ) можливо розпочати тоді, коли мала би бути прийнята наступна доза НОАК.

### Перехід з прийому одного перорального вітамін К-незалежного антикоагулянта на інший

Прийом альтернативного НОАК може бути розпочатий тоді, коли мав би бути прийом чергової дози попереднього препарату, окрім ситуацій, коли очікується концентрація в плазмі крові, вища за терапевтичну (наприклад, у пацієнта з порушеним функціональним станом нирок). У таких випадках може бути розглянутий триваліший проміжок до початку прийому нового препарату (табл. 7, 8).

### Перехід з ацетилсаліцилової кислоти або клопідогрелю на прийом пероральних вітамін К-незалежних антикоагулянтів

Прийом НОАК можна розпочати одразу після припинення застосування АСК або клопідогрелю, окрім тих випадків, коли прийом такої комбінації виправданий, незважаючи на підвищений геморагічний ризик.

### 5. Моніторинг прихильності до призначеної антикоагулянтної терапії

Антикоагулянтний ефект НОАК швидко згасає – через 12–24 год після прийому останньої дози. У зв'язку з цим дуже важливим є дотримання жорсткої прихильності до призначеного лікування. Навіть якщо провести відповідні тести для визначення концентрації НОАК у крові, їхні результати не можуть бути достовірним інструментом моніторингу прихильності, оскільки вони сильно залежать від проміжку між виконанням тесту й останнім прийомом препарату. Відсутність потреби в проведенні рутинного лабораторного моніторингу на тлі прийому НОАК – причина менш інтенсивного динамічного спостереження

Таблиця 8  
Фармакокінетичні властивості НОАК та їхнє дозування при ХХН

Показник	Дабігатран	Апіксабан	Едоксабан	Ривароксабан
Частка діючої речовини, виведеної шляхом ниркового кліренсу, від абсорбованої дози	80 %	27 % [52–55]	50 % [36]	35 %
Біодоступність	3–7 %	50 %	62 % [51]	66 % без прийому їжі; майже 100 % при прийомі разом з їжею
Частка діючої речовини, виведеної шляхом ниркового кліренсу, від уведеної дози	4 %	12–29 % [52–55]	37 % [36]	33 %
Ухвалено до застосування при КК $\geq$ ...	$\geq 30$ мл/хв	$\geq 15$ мл/хв	$\geq 15$ мл/хв	$\geq 15$ мл/хв
Рекомендації щодо дозування	КК $\geq 50$ мл/хв: немає потреби в корекції (тобто, 150 мг двічі на добу)	Креатинін сироватки $\geq 1,5$ мг/дл: немає потреби в корекції дози (тобто, 5 мг двічі на добу) <sup>1</sup>	КК $\geq 50$ мл/хв: немає потреби в корекції (тобто, 60 мг один раз на добу) <sup>2</sup>	КК $\geq 50$ мл/хв: немає потреби в корекції (тобто, 20 мг один раз на добу)
Дозування при ХХН	Якщо КК 30–49 мл/хв, можливий прийом у дозі 150 мг двічі на добу (М), однак (згідно з рекомендаціями ЄТК [5]), слід розглянути режим дозування 110 мг двічі на добу На замітку: режим дозування 75 мг двічі на добу схвалений лише у США <sup>3</sup> : якщо КК 15–30 мл/хв якщо КК 30–49 мл/хв та інші чинники (див. табл. 6) (наприклад, верапаміл)	КК 15–29 мл/хв: 2,5 мг двічі на добу Якщо наявні два з трьох таких критеріїв: вік $\geq 80$ років; маса $\leq 60$ кг; креатинін сироватки $\geq 1,5$ мг/дл: знизити дозу до 2,5 мг двічі на добу	КК 15–49 мл/хв: 30 мг один раз на добу	КК 15–49 мл/хв: 15 мг один раз на добу
Не рекомендується, якщо...	КК $< 30$ мл/хв	КК $< 15$ мл/хв	КК $< 15$ мл/хв	КК $< 15$ мл/хв

**Примітка.** ■ – протипоказано / не рекомендується. ■ – знизити дозу (при застосуванні за показаннями). ■ – розглянути питання про зниження дози препарату, якщо наявні два або більше таких чинників (див. табл. 6). <sup>1</sup> Згідно з даними монографій до препарату, рекомендується зниження дози з 5 до 2,5 мг двічі на добу, якщо виконуються три критерії: вік  $\geq 80$  років; маса  $\leq 60$  кг; креатинін сироватки  $> 1,5$  мг/дл. <sup>2</sup> FDA застерігає від застосування едоксабану в пацієнтів з КК  $> 95$  мл/хв. ЕМА радить, що «едоксабан може бути призначений пацієнтам з високим КК лише після ретельного зважування індивідуальних ризиків тромбоемболічних та геморагічних ускладнень», враховуючи тенденцію до меншої ефективності порівняно з АВК. <sup>3</sup> Немає показань з боку ЕМА. Рекомендації FDA базуються на фармакокінетичних даних. Слід ретельно зважувати ризики та користь такого підходу. Слід урахувати, що капсули 75 мг недоступні на європейському фармацевтичному ринку.

пацієнтів, які приймають ці препарати (на відміну від осіб, що застосовують АВК). Клініцистам необхідно застосовувати різні технології для підвищення прихильності пацієнтів до призначеної антикоагулянтної терапії, оскільки відомо, що в реальній клінічній практиці прихильність становить  $\leq 80$  % для більшості препаратів [98, 99]. Цілком очевидно, що такий низький показник нівелює всі переваги призначеного лікування.

## 6. Дії при порушенні режиму прийому препаратів

### Пропуск прийому препарату

Пропущена доза препарату може бути прийнята до настання того моменту, коли пройде 50 % інтервалу дозування. Наприклад, для НОАК, який приймається двічі на добу (тобто кожні 12 год), це правило виглядатиме так: якщо пацієнт пропустив черговий прийом препарату

(наприклад, зранку чи ввечері), і час до наступного прийому становить не менше 6 год – слід якомога швидше прийняти препарат у звичайній дозі; якщо до прийому наступної дози лишається менше 6 год – пацієнту не слід приймати препарат, а дочекатися прийому звичайної дози у звичайний для нього час. Винятком з цього правила можуть бути ситуації, коли пацієнт має високий ризик виникнення інсульту і низький – геморагічних ускладнень. У такому випадку час до прийому наступної дози може становити і менше 6 годин.

Для НОАК, які приймаються один раз на добу, діє такий принцип: пацієнт може прийняти забуту дозу препарату, якщо після моменту планового прийому пройшло менше 12 год. За умови, коли це неможливо, – не слід приймати пропущену дозу препарату; в такому випадку черговий прийом препарату здійснюється наступного дня.

### **Помилковий прийом подвійної дози препарату**

У випадку НОАК, які приймаються двічі на добу, плановий прийом наступної дози (тобто, через 12 год) слід пропустити, а звичайний прийом (двічі на добу) відновити через 24 год. У випадку НОАК, які приймаються один раз на добу, пацієнту слід продовжити прийом препарату у звичному режимі, тобто без пропуску дози наступного дня.

### **Невпевненість щодо прийому препарату**

Іноді пацієнт чітко не може вказати, чи прийняв він дозу препарату. У таких випадках, якщо НОАК приймається двічі на добу, пацієнту не рекомендується одразу приймати іншу пігулку; наступну дозу йому слід прийняти через 12 год.

У тих випадках, коли НОАК приймається один раз на добу, можливими є два варіанти:

– якщо геморагічний ризик низький ( $\text{HAS-BLED} \leq 2$ ) або тромботичний ризик – високий ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$ ), пацієнту можна рекомендувати прийняти іншу пігулку, а далі продовжувати прийом препарату у звичайному режимі;

– якщо геморагічний ризик високий ( $\text{HAS-BLED} \geq 3$ ) або тромботичний ризик – низький ( $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \leq 2$ ), пацієнту можна рекомендувати дочекатися до прийому наступної планової дози.

### **Передозування**

У випадку передозування доцільною є госпіталізація пацієнта для динамічного спостере-

ження та, за необхідності, вжиття невідкладних заходів; при цьому слід урахувати обсяг потенційного передозування.

## **7. Пацієнти з хронічною хворобою нирок**

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є чинником ризику як тромбоемболічних, так і геморагічних ускладнень у пацієнтів з ФП [110]; у зв'язку з цим велике практичне значення має врахування функціонального стану нирок при веденні пацієнтів з порушеннями серцевого ритму [111].

Клінічна значущість ХХН у пацієнтів з неклапанною ФП може зводитися до таких положень:

1. ХХН слід розглядати як значущий чинник ризику інсульту в пацієнтів з ФП. Наявність ХХН підвищує також і ризик геморагічних ускладнень, зокрема на тлі прийому всіх пероральних антикоагулянтів (НОАК і АВК).

2. Вітамін К-незалежні пероральні антикоагулянти обґрунтовано позиціонують як препарати вибору в пацієнтів з ФП та ХХН II–III стадій.

3. На сьогодні немає результатів досліджень, які би порівнювали ризики геморагічних ускладнень у пацієнтів з ХХН на тлі прийому різних НОАК. Ураховуючи потенційний вплив подальших коливань і погіршення функціонального стану нирок, дабігатран, який має переважно нирковий шлях елімінації, не є НОАК вибору в пацієнтів з ХХН III стадії, особливо, коли величина КК наближається до 30 мл/хв. Згідно з рекомендаціями ЄТК, у пацієнтів з КК 30–49 мл/хв рекомендована доза дабігатрану становить 110 мг [5].

Корекція дози НОАК у пацієнтів з ХХН може оптимізувати відношення «користь/ризик лікування» у кожному конкретному випадку (див. табл. 8). При цьому слід ураховувати також й інші чинники, як-от масу тіла, вік та супутню фармакотерапію.

4. Оскільки немає результатів досліджень або клінічного досвіду, слід уникати застосування НОАК у пацієнтів з ФП, які перебувають на гемодіалізі, або мають ХХН V стадії ( $\text{Kf} \leq 15$  мл/хв). У таких випадках більш доцільні АВК, однак і їхню користь у вказаній категорії пацієнтів не доведено однозначно. Слід також ураховувати, що вторинний дефіцит вітаміну К унаслідок мальнутриції, часте застосування антибіотиків, порушення обміну холестерину можуть призводити до варіабельності відповіді на терапію АВК.

Таким чином, велике практичне значення має ретельне індивідуалізоване зважування користі й ризиків антикоагулянтної терапії, зокрема в пацієнтів з ХХН.

5. У пацієнтів, які приймають НОАК, слід ретельно моніторувати функціональний стан нирок – принаймні один раз на рік – з метою вчасного виявлення його змін та адекватної корекції дози. У пацієнтів з порушеним функціональним станом нирок (тобто КК  $\leq$  60 мл/хв) інтервал контролю має бути коротшим і становити «КК/10» місяців. В осіб старших вікових груп ( $\geq$  75–80 років) або старезних пацієнтів контроль функціонального стану нирок слід здійснювати принаймні кожні 6 міс, особливо у випадку дабігатрану чи едоксабану, які мають переважно нирковий кліренс.

Гострі захворювання часто транзиторно порушують функціональний стан нирок (інфекції, гостра серцева недостатність тощо), що також диктує необхідність корекції дози НОАК.

## **8. Дії при підозрі на передозування за відсутності кровотечі, або коли результати коагуляційних тестів свідчать про високий ризик кровотечі**

Перевищення рекомендованих доз НОАК збільшує ризик виникнення геморагічних ускладнень. Це може статися тоді, коли пацієнт прийме (зокрема навмисно) надмірну дозу препарату, або за умови впливу чинників, які сприяють збільшенню концентрації у плазмі діючої речовини понад терапевтичні рівні (наприклад, гостра ниркова недостатність, особливо у випадку дабігатрану, лікарські взаємодії тощо).

У подібних випадках важливо відмежовувати стани, коли виникає кровотеча, або, навпаки, передозування не призводить до виникнення геморагічних ускладнень. Згідно з даними клінічних досліджень, зафіксовані рідкісні випадки передозування без виникнення кровотеч або інших небажаних реакцій. Цікаво відзначити, що для ривароксабану описано так званий «ефект стелі», який полягає в тому, що, внаслідок обмеженого всмоктування, прийом препарату в надтерапевтичних дозах ( $\geq$  50 мг) не призводить до зростання середньої концентрації в плазмі крові [130]. Однак на сьогодні немає даних щодо існування цього ефекту в інших інгібіторів фактора зсідання Ха або дабігатрану.

У випадку нещодавнього одномоментного прийому надмірної дози будь-якого НОАК (особливо, якщо пройшло  $\leq$  2 год) можливе застосування активованого вугілля (за стандартною схемою для дорослих у дозі 30–50 г) для зменшення абсорбції препарату, хоча клінічних даних про ефективність такого заходу обмаль [40, 131, 132].

У випадку підозри про передозування, результати коагуляційних тестів можуть допомогти з'ясувати його ступінь, а також визначити потенційний геморагічний ризик. Ураховуючи відносно короткий період напіввиведення НОАК, у більшості випадків без виникнення активної кровотечі доцільною є тактика динамічного спостереження. Якщо вважається за необхідне більш агресивне зниження концентрації у плазмі крові діючої речовини, або очікується її повільна нормалізація (наприклад, за ниркової недостатності), можуть бути вжиті заходи, описані у розділі «Ведення пацієнтів з геморагічними ускладненнями».

## **9. Ведення пацієнтів з геморагічними ускладненнями**

### **Кровотечі, не загрозливі для життя**

Додатково до стандартних процедур (механічна компресія, хірургічний гемостаз, заміщення втраченої рідини та інша гемодинамічна підтримка), необхідно пам'ятати, що, враховуючи відносно короткий період напіввиведення, час є найбільш значущим антидотом для НОАК. Після припинення лікування відновлення гемостазу слід очікувати впродовж 12–24 год після прийому останньої дози, оскільки плазмовий період напіввиведення для більшості НОАК становить близько 12 год [144]. Ця обставина підкреслює необхідність збору анамнестичних даних про режим дозування, точний час прийому останньої дози, чинники, які можуть впливати на концентрацію у плазмі крові діючої речовини (інгібітори Р-ГП, ХХН тощо) та систему гемостазу (зокрема супутній прийом антиагрегантів).

Серед інших заходів слід розглянути такі, як поповнення об'єму крові, що циркулює, а також відновлення нормальної кількості тромбоцитів (у випадку тромбоцитопенії  $\leq$   $60 \cdot 10^9$ /л або тромбоцитопатії).

Слід пам'ятати про те, що в пацієнтів, які приймають дабігатран, час елімінації залежить від функціонального стану нирок (див. табл. 7). У

Таблиця 9  
Заходи, які можуть бути вжиті у випадку кровотечі

Показник	Прямі інгібітори тромбіну (дабігатран)	Інгібітори фактора зсідання Ха (апіксабан, едоксабан, ривароксабан)
Кровотеча, не загрозлива для життя	<p>Анамнестичні дані про останній прийом препарату + режим дозування</p> <p>Визначити час до нормалізації гемостазу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– функціональний стан нирок не порушений: 12–24 год</li> <li>– КК 50–80 мл/хв: 24–36 год</li> <li>– КК 30–50 мл/хв: 36–48 год</li> <li>– КК &lt; 30 мл/хв: ≥ 48 год</li> </ul> <p>Підтримка діурезу</p> <p>Забезпечення локального гемостазу</p> <p>Заміщення рідини (колоїди за потреби)</p> <p>Еритроцитарна маса (за потреби)</p> <p>Тромбоцитарна маса (у випадку тромбоцитопенії ≤ 60 · 10<sup>9</sup>/л або тромбоцитопатії)</p> <p>Свіжозаморожена плазма (з метою плазмозаміщення, а не нейтралізації дії антикоагулянтів)</p> <p>Транексамова кислота може застосовуватися як ад'ювантна терапія</p> <p>Десмопресин може застосовуватися у специфічних випадках (коагулопатії або тромбоцитопатії)</p> <p>Розглянути доцільність діалізу (попередні дані: – 65 % через 4 год) [122]</p> <p>Може застосовуватися гемоперфузія через активоване вугілля (базується на доклінічних дослідженнях)</p>	<p>Анамнестичні дані про останній прийом препарату + режим дозування</p> <p>Нормалізація гемостазу: 12–24 год</p> <p>Забезпечення локального гемостазу</p> <p>Заміщення рідини (колоїди за потреби)</p> <p>Еритроцитарна маса (за потреби)</p> <p>Тромбоцитарна маса (у випадку тромбоцитопенії ≤ 60 · 10<sup>9</sup>/л або тромбоцитопатії)</p> <p>Свіжозаморожена плазма (з метою плазмозаміщення, а не нейтралізації дії антикоагулянтів)</p> <p>Транексамова кислота може застосовуватися як ад'ювантна терапія</p> <p>Десмопресин може застосовуватися у специфічних випадках (коагулопатії або тромбоцитопатії)</p>
Загрозлива для життя кровотеча	<p>Усе вище зазначене</p> <p>КПК 50 Од/кг (додатково 25 Од/кг за потреби) (немає клінічних даних)</p> <p>Активованій КПК (50 Од/кг; максимально 200 Од/кг на добу): немає переконливих даних про додаткові переваги над КПК. Якщо препарат доступний, його застосування може передувати введенню КПК</p> <p>Рекомбінантний активований фактор зсідання VII (90 мкг/кг); немає даних про додаткову користь + дорогий (лише результати експериментальних досліджень)</p> <p>Ідаруцизумаб 5 г внутрішньовенно (очікується схвалення)</p>	<p>Усе вище зазначене</p> <p>КПК 50 Од/кг (додатково 25 Од/кг за потреби) (дані, отримані у здорових добровольців)</p> <p>Активованій КПК (50 Од/кг; максимально 200 Од/кг на добу): немає переконливих даних про додаткові переваги над КПК. Якщо препарат доступний, його застосування може передувати введенню КПК</p> <p>Рекомбінантний активований фактор зсідання VII (90 мкг/кг); немає даних про додаткову користь + дорогий (лише результати експериментальних досліджень)</p>

**Примітка.** КПК – концентрат протромбінового комплексу.

випадку кровотечі на тлі прийому дабігатрану необхідно забезпечити адекватний діурез. Незважаючи на те, що дабігатран може бути діалізований, на сьогодні існує досить обмежений клінічний досвід застосування діалізу в цій ситуації [39, 145, 146].

На відміну від дабігатрану, діаліз не є методом вибору в пацієнтів, які приймають інгібітори фактора зсідання Ха, що пов'язано з високим ступенем зв'язування з білками плазми крові. Проведення діалізу в таких пацієнтів не сприятиме значущому зниженню концентрації у плазмі крові діючої речовини, що було підтверджено на прикладі едоксабану й апіксабану [148, 149].

### Загрозливі для життя кровотечі

Окрім заходів, зазначених у табл. 9 та рис. 4, можливим є також застосування інших прокоагулянтних засобів, а саме інгібіторів фібринолізу (наприклад, транексамової або амінокапронової кислот) або десмопресину (особливо у специфічних ситуаціях, асоційованих з коагулопатіями або тромбопатіями). Однак на сьогодні практично немає клінічних даних про їхню ефективність при кровотечах на тлі прийому НОАК, і застосування цих прокоагулянтів не може замінити перераховані вище заходи.

Введення свіжозамороженої плазми не сприятиме нейтралізації антикоагулянтного

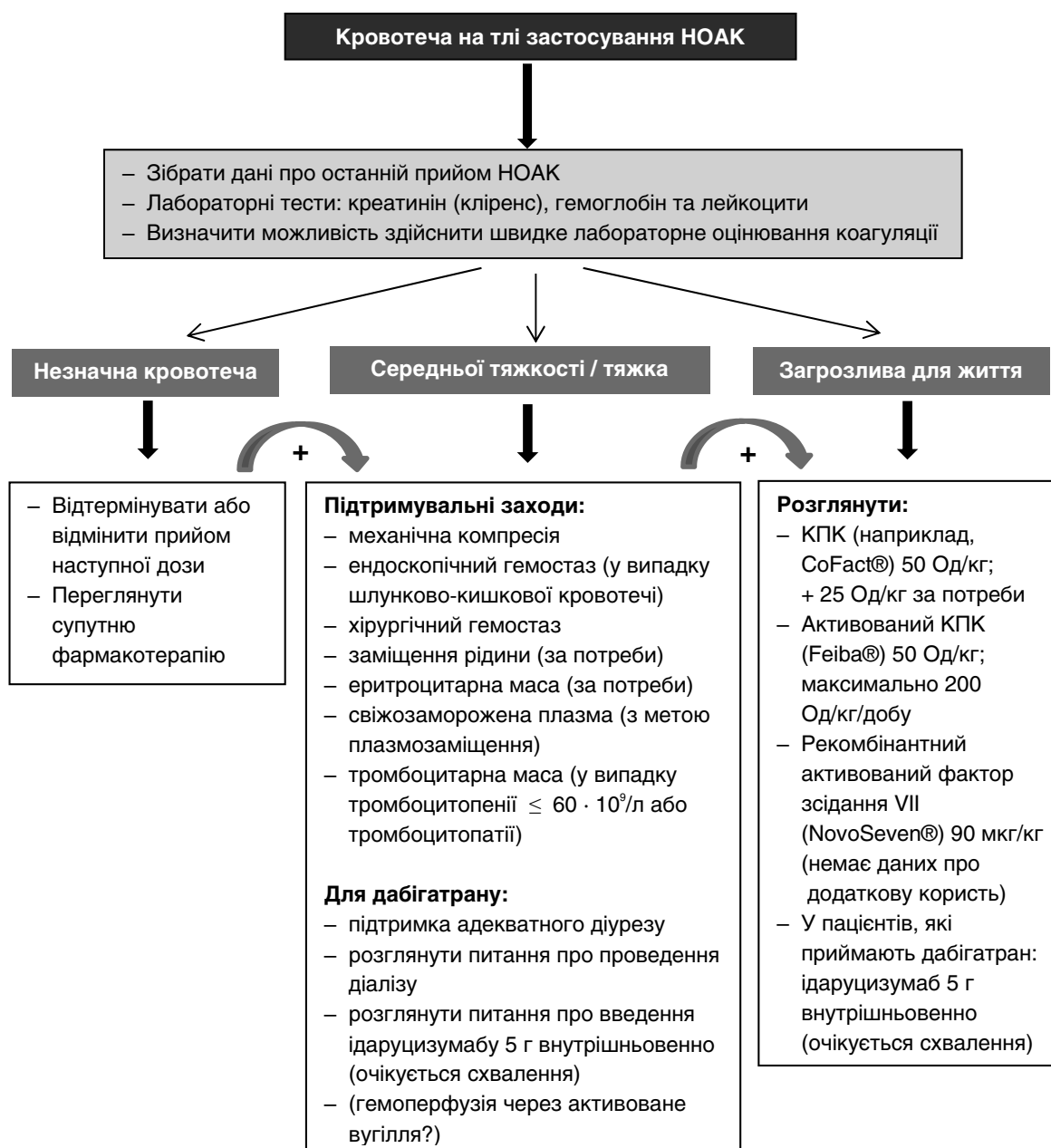


Рис. 4. Ведення пацієнтів з кровотечами, які виникають на тлі прийому НОАК. Можливі терапевтичні заходи у випадку малої або тяжкої кровотечі в пацієнтів, які приймають НОАК. За van Ryn J. та співавт. [39].

ефекту, однак може бути показане для поповнення об'єму плазми, що циркулює, у пацієнтів, які потребують масивної трансфузійної терапії.

За відсутності дефіциту вітаміну К, а також у тих випадках, коли АВК не застосовуються, вве-

дення вітаміну К не матиме жодного ефекту при кровотечах на тлі НОАК. Це саме стосується і протаміну сульфату, який нейтралізує ефекти гепарину, однак жодним чином не впливає на НОАК-асоційовані кровотечі.

*Переклад к. мед. н. К.О. Михалева*



## Обновленное практическое руководство Европейской ассоциации сердечного ритма по применению витамин К-независимых антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Часть 1

H. Heidbuchel<sup>1</sup>, P. Verhamme<sup>2</sup>, M. Alings<sup>3</sup>, M. Antz<sup>4</sup>, H.-C. Diener<sup>5</sup>, W. Hacke<sup>6</sup>, J. Oldgren<sup>7</sup>, P. Sinnaeve<sup>2</sup>, A.J. Camm<sup>8</sup>, P. Kirchhof<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup> Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Hasselt, Бельгия

<sup>2</sup> University of Leuven, Левен, Бельгия

<sup>3</sup> Amphia Ziekenhuis, Бреда, Нидерланды

<sup>4</sup> Klinikum Oldenburg, Ольденбург, Германия

<sup>5</sup> University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Эссен, Германия

<sup>6</sup> Ruprecht Karls Universität, Гейдельберг, Германия

<sup>7</sup> Uppsala University, Уппсала, Швеция

<sup>8</sup> St George's University, Лондон, Великобритания

<sup>9</sup> University of Birmingham, Бирмингем, Великобритания

<sup>10</sup> University of Münster, Мюнстер, Германия

Настоящее руководство является обновлением оригинальных практических рекомендаций, опубликованных в июне 2013 г. Витамин К-независимые (новые) пероральные антикоагулянты (НОАК) являются альтернативой антагонистам витамина К (АВК) в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза. В настоящем руководстве освещены практические аспекты применения НОАК, в частности: 1) иницирование терапии НОАК и принципы динамического наблюдения за пациентами; 2) определение антикоагулянтного эффекта НОАК; 3) фармакокинетика и лекарственные взаимодействия НОАК; 4) переход между разными режимами антикоагулянтной терапии; 5) действия при нарушении режима приема препаратов; 6) применение НОАК у пациентов с хронической болезнью почек; 7) действия при передозировке препаратов; 8) ведение пациентов с кровотечениями как осложнением антикоагулянтной терапии; 9) принципы применения НОАК у пациентов, готовящихся к плановым хирургическим вмешательствам или абляции; 10) принципы применения НОАК у пациентов, которым будет выполнено экстренное хирургическое вмешательство; 11) кардиоверсия у пациентов, принимающих НОАК; 12) выбор между НОАК и АВК у пациентов со злокачественным новообразованиями.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, инсульт, кровотечение, фармакология, независимые от витамина К новые пероральные антикоагулянты, НОАК.

## Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Part 1

H. Heidbuchel<sup>1</sup>, P. Verhamme<sup>2</sup>, M. Alings<sup>3</sup>, M. Antz<sup>4</sup>, H.-C. Diener<sup>5</sup>, W. Hacke<sup>6</sup>, J. Oldgren<sup>7</sup>, P. Sinnaeve<sup>2</sup>, A. J. Camm<sup>8</sup>, P. Kirchhof<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup> Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Hasselt, Belgium

<sup>2</sup> University of Leuven, Leuven, Belgium

<sup>3</sup> Amphia Ziekenhuis, Breda, Netherlands

<sup>4</sup> Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany

<sup>5</sup> University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

<sup>6</sup> Ruprecht Karls Universität, Heidelberg, Germany

<sup>7</sup> Uppsala University, Uppsala, Sweden

<sup>8</sup> St George's University, London, United Kingdom

<sup>9</sup> University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

<sup>10</sup> University of Münster, Münster, Germany

The current manuscript is an update of the original Practical Guide, published in June 2013. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are an alternative for vitamin K antagonists (VKAs) to prevent stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). Both physicians and patients have to learn how to use these drugs effectively and safely in clinical practice. Many unresolved questions on how to optimally use these drugs in specific clinical situations remain. The European Heart Rhythm Association set out to coordinate a unified way of informing physicians on the use of the different NOACs. A writing group defined what needs to be considered as 'non-valvular AF' and listed 15 topics of concrete clinical scenarios for which practical answers were formulated, based on available evidence. The topics are (i) practical start-up and follow-up scheme for patients on NOACs; (ii) how to measure the anticoagulant effect of NOACs; (iii) drug-drug interactions and pharmacokinetics of NOACs; (iv) switching between anticoagulant regimens; (v) ensuring adherence of NOAC intake; (vi) how to deal with dosing errors; (vii) patients with chronic kidney disease; (viii) what to do if there is a (suspected) overdose without bleeding, or a clotting test is indicating a risk of bleeding?; (ix) management of bleeding complications; (x) patients undergoing a planned surgical intervention or ablation; (xi) patients undergoing an urgent surgical intervention; (xii) patients with AF and coronary artery disease; (xiii) cardioversion in aNOAC-treated patient; (xiv) patients presenting with acute stroke while onNOACs; and (xv) NOACs vs. VKAs in AF patients with a malignancy.

**Key words:** atrial fibrillation, anticoagulation, stroke, bleeding, pharmacology, non-VKA oral anticoagulants, NOAC.

# Перелік статей, опублікованих в «Українському кардіологічному журналі» у 2015 р.

## № 1

### Оригінальні дослідження

#### Атеросклероз, ішемічна хвороба серця

Влияние фактора времени на результаты реперфузионной терапии (первичного перкутанного коронарного вмешательства) у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

**Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Г. Терентьев, И.В. Тарапон, В.Ю. Кобыляк, А.Ю. Сиренко, Н.П. Левчук, Е.Н. Крот** ..... 15

#### Аритмії серця

Аллельный полиморфизм гена коннексина-40 (rs10465885) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза

**О.С. Сычѳв, Т.В. Михалева, Т.В. Талаева, И.М. Горбась, К.А. Михалев, А.С. Жуковская** ..... 27

Ефективність та безпечність електричної кардіоверсії у хворих з фібриляцією передсердь

**Л.І. Васильєва, О.С. Калашникова, В.Г. Дзяк** ..... 40

Клінічні характеристики та перебіг уперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь

**О.Й. Жарінов, Ю.І. Залізна, К.О. Міхалев, В.О. Куць** ..... 46

Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немыми инфарктами головного мозга

**О.С. Сычѳв, А.А. Бородай, С.В. Федькив, Э.С. Бородай** ..... 54

#### Артеріальна гіпертензія

Взаємозв'язок тонуусу та об'єму заповнення центральних вен у хворих на есенціальну гіпертензію II стадії з різним циркадним ритмом артеріального тиску

**І.А. Плеш, Л.І. Гайдич** ..... 65

#### Серцева недостатність

Полиморфизм T<sup>-786</sup>→C гена ендотеліальної NO-синтази у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності інсулінорезистентності

**Л.Г. Воронков, Н.Г. Горовенко, М.Р. Ільницька** ..... 69

#### Профілактична кардіологія

Методологія профілактики і ранньої діагностики хвороб системи кровообігу в сучасних умовах

**В.М. Корнацький, А.П. Дорогой, Д.М. Мороз** ..... 75

#### Хвороби міокарда

Продольное сегментарное смещение стенок левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией

**Е.М. Трёмбовецкая, Г.В. Кнышов, В.П. Захарова** ..... 81

#### Спостереження з практики

Корегована транспозиція магістральних судин

**О.В. Мельничук, Т.В. Беляєва, Є.С. Рей, В.А. Слободський, О.В. Циж** ..... 86

#### Огляди

Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимо-

связь, прогноз, стратификация риска. Часть 2. Кальциноз венечных артерий: диагностика, интерпретация данных, взаимосвязь с другими диагностическими методами выявления ишемической болезни сердца

**М.И. Лутай, И.П. Голикова** ..... 92

Научные доказательства эффективности эплеренона у больных с дисфункцией левого желудочка: от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности

**С.Н. Кожухов, А.Н. Пархоменко** ..... 105

#### Ювілеї

**Борис Михайлович Тодуров**

(до 50-річчя від дня народження) ..... 112

#### Інформація

Перелік статей, опублікованих в «Українському кардіологічному журналі» у 2014 р. .... 114

До відома авторів ..... 118

## № 2

### Оригінальні дослідження

#### Артеріальна гіпертензія

Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія у молодих: чи всіх маємо лікувати?

**Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко** ..... 17

Взаємозв'язок показниками добового моніторингу артеріального тиску та деформацією і швидкістю деформації міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Є.Ю. Тітов, Н.С. Поленова, О.О. Даниленко** ..... 26

Вплив фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на параметри деформації міокарда лівого шлуночка в чоловіків з артеріальною гіпертензією

**Г.В. Дзяк, М.Ю. Колесник** ..... 34

#### Хвороби міокарда

Влияние блокады левой ножки пучка Гиса на показатели продольного смещения стенок левого желудочка у больных дилатационной кардиомиопатией

**Е.М. Трёмбовецкая, Г.В. Кнышов, В.П. Захарова** ..... 41

#### Функціональна діагностика

Оцінка життєздатності міокарда методом магнітно-резонансної візуалізації у передбаченні ефективності ревазуляризації при ішемічній кардіоміопатії

**Н.Д. Орищин** ..... 49

#### Метаболічні порушення

Лептинорезистентність, стан вуглеводного та ліпідного обміну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом

**О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, О.Ю. Кулик** ..... 58

#### Аритмії серця

Использование метаболической терапии у больных с фибрилляцией предсердий

**О.С. Сычев, Е.Н. Романова, О.В. Срибная** ..... 65

Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немыми инфарктами головного мозга  
**А.А. Бородай, С.В. Федькив, Э.С. Бородай, Т.В. Гетьман, А.В. Рыбак** ..... 71

Течение впервые возникшего трепетания предсердий на протяжении пятнадцати лет после кардиоверсии  
**Ю.В. Зинченко, Т.В. Михалева** ..... 81

#### Атеросклероз, ішемічна хвороба серця

Взаимосвязь заболеваний пародонта с факторами риска развития ишемической болезни сердца  
**О.В. Скочко, Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев** ..... 87

#### Спостереження з практики

Ультразвуковая декальцификация створок аортального клапана  
**Б.М. Тодуров** ..... 95

#### Огляди

Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 3. Взаимосвязь кальцификации венечных артерий с кальцинозом других локализаций (аорта, клапаны сердца), остеопорозом. Возможности прогноза и стратификации риска  
**М.И. Лутай, И.П. Голикова** ..... 99

#### Новини кардіології

Клопідогрель – безпечніший за тикагрелор щодо кровотеч: ретельний аналіз дослідження PLATO  
**J. DiNicolantonio, F. D'Ascenzo, A. Tomek, S. Chatterjee, A. Niazi, G. Biondi-Zoccai** ..... 113

#### Ювілеї

**Георгій Вікторович Дзяк** ..... 124

**Євгенія Хомівна Заремба** ..... 126

#### Інформація

До відома авторів ..... 128

### № 3

#### Оригінальні дослідження

##### Артеріальна гіпертензія

Упруго-эластические свойства артериальной стенки в зависимости от возраста у мужчин с артериальной гипертензией  
**Г.В. Дзяк, Э.Л. Колесник** ..... 13

Порівняння ефективності лікування за допомогою комбінацій лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та бісопрололу й гідрохлоротіазиду в пацієнтів з помірною і тяжкою артеріальною гіпертензією

**Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко, Г.В. Пономарьова, П.І. Сидоренко, С.А. Поліщук, О.О. Сніцаренко** ..... 20

##### Атеросклероз, ішемічна хвороба серця

Перипроцедурне пошкодження міокарда у хворих на стабільну стенокардію залежно від способу медикаментозної протекції

**М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобиляк, Ю.М. Соколов** ..... 29

Роль набуті аутоімунної відповіді в розвитку гострого коронарного синдрому  
**Т.В. Талаєва, В.О. Шумаков, В.В. Братусь** ..... 40

Зміни активності згортувальної та протизгортувальної систем крові в жінок з різним ступенем ризику серцево-судинних подій

**Н.В. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, О.М. Пленова, А.І. Пастушина, А.В. Ляхоцька** ..... 48

Вегетативный дисбаланс у больных со стенокардией напряжения: возможности физиологических триггеров процесса прекондicionирования

**Н.Т. Ватугин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников** ..... 55

#### Аритмії серця

Предикторы возникновения тромба и сладжа у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, связь с предварительной терапией антикоагулянтами

**О.С. Сычѐв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай** ..... 60

Зміни структури і функції міокарда в пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь після кардіоверсії при тривалому спостереженні

**Н.П. Левчук, О.Й. Жарінов, М.Р. Ікоркін, О.С. Сичов** ..... 68

#### Хвороби міокарда

Продольное сегментарное смещение стенок левого желудочка у больных с недостаточностью митрального клапана

**Е.М. Трёмбовецкая** ..... 75

#### Клінічна фармакологія

Якість життя пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця: місце ранолоазину

**О.А. Єпанчинцева, О.П. Надорак, Ю.А. Борхаленко, О.Й. Жарінов** ..... 79

#### Спостереження з практики

Отложение жировой ткани в миокарде в норме и при патологии. Клинический случай липоматозной гипертрофии правого желудочка

**М.И. Лутай, С.В. Федькив, И.П. Голикова, Е.А. Немчина, А.А. Чекалова, В.А. Слободской, В.В. Товстуха** ..... 84

Течение аритмии у больных, перенесших эпизод трепетания предсердий 1 : 1

**Ю.В. Зинченко, А.И. Фролов** ..... 94

#### Огляди

Магнітно-резонансна візуалізація в діагностиці ішемічного ураження міокарда лівого шлуночка

**С.В. Федьків, С.С. Теличкун** ..... 103

#### Некролог

**Ірина Казимирівна Следзевська (1928–2015)** ..... 113

**Олексій Олексійович Мойбенко (1931–2015)** ..... 115

#### Інформація

Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України ..... 117

XVI Національний конгрес кардіологів України ..... 119

### № 4

#### Проблемні статті

Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия

**В.Н. Коваленко, М.Н. Долженко, Е.Г. Несукай, Я.С. Дьяченко, А.О. Нудченко** ..... 17

**Оригінальні дослідження****Артеріальна гіпертензія**

Уніфікований алгоритм антигіпертензивної терапії та контроль домашнього артеріального тиску у хворих з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці

**К.М. Амосова, Ю.В. Руденко** ..... 25

Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

**Г.Д. Радченко, Т.Г. Слащева, Ю.М. Сіренко, Л.О. Муштенко** ..... 34

Предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу

**Л.А. Міщенко** ..... 47

Показники добового моніторингу артеріального тиску, ліпідного спектра крові, вазодилататорна функція ендотелію та індекс маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі лікування карведилолом і атенололом

**Л.С. Вайда, Н.В. Лозинська, М.В. Габріель, О.І. Гай** ..... 55

**Атеросклероз, ішемічна хвороба серця**

Оцінка якості життя в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та систолічною дисфункцією лівого шлуночка після аортокоронарного шунтування залежно від об'єму життєздатного міокарда

**Б.М. Тодуров, О.В. Зеленчук, І.М. Кузьмич, Н.Б. Іванюк** ..... 61

Структурно-функціональні зміни левого желудочка серця і рівень альдостерона в крові у больних в віддаленні терміни після перенесеного інфаркта міокарда

**Л.Н. Бабий, Н.П. Строганова, С.Ю. Савицький, У.Ю. Остапчук** ..... 66

Клиническая и прогностическая роль уровня мозгового натрийуретического пептида у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка при длительном наблюдении

**В.И. Целуйко, Т.А. Лозовая** ..... 74

**Серцева недостатність**

Діагностичні та прогностичні можливості кардіотропних аутоантитіл у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця з різною скоротливою здатністю міокарда

**В.Ю. Жарінова, В.О. Табакович-Вацеба, І.О. Сенько** ..... 81

**Аритмії серця**

Магнитно-резонансная диагностика пораженных головного мозга у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

**А.А. Бородай, С.В. Федьків, Э.С. Бородай, Т.Н. Шаповалов, А.В. Бачинский, О.С. Сычѐв** ..... 87

**Популяційна кардіологія**

Особливості поширеності чинників серцево-судинного ризику в жінок залежно від наявності менопаузи

**О.І. Мітченко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник, А.Д. Деєв, В.Ю. Романов, Г.Я. Ілюшина** ..... 96

**Клінічна фармакологія**

Лечение пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и микроальбуминурией с применением комбинации индапамида ретарда и амлодипина: ретроспективный анализ результатов исследования NESTOR

**Обзор научных данных по материалам O. Hanon, C. Bouilly, L. Caillar, F. Labougee, S. Cochiello, E. Chaussade** ..... 103

**Огляди**

Профилактическая антиаритмическая терапия у больнх с фибрилляцией предсердий

**Ю.В. Зинченко, А.И. Фролов** ..... 110

**Новини кардіології**

Глобальне здоров'я та серцево-судинні захворювання

**B. Nascimento, L. Brant, D. Moraes, A. Ribeiro** ..... 123

**Інформація**

Засідання експертної ради проекту з попередження венозних тромбоемболічних ускладнень «Територія безпеки» ..... 135

**Некролог**

**Ірина Михайлівна Горбась (1955–2015)** ..... 137

**№ 5****Передова стаття**

Сучасний стан і перспективи розвитку екстреної, невідкладної кардіохірургії та інтервенційної кардіології в Україні

**Г.В. Книшов, В.М. Коваленко, В.В. Лазоришинець, К.В. Руденко, Ю.В. Давидова, Л.М. Прокопович, С.О. Сіромаха** ..... 13

**Оригінальні дослідження****Артеріальна гіпертензія**

Чинники, які впливають на контроль артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку

**Г.Д. Радченко, Т.Г. Слащева, Ю.М. Сіренко, Л.О. Муштенко** ..... 19

Ефективність і переносимість фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: дослідження PICASSO

**C. Farsang, від імені дослідників PICASSO** ..... 33

**Функціональна діагностика**

Оптимізація діагностики серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу шляхом використання спекл-трекінг ехокардіографії

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Є.Ю. Тітов, Н.С. Поленова, О.О. Даниленко** ..... 43

Роль сучасних методів візуалізації серця в оцінюванні ремоделювання лівого шлуночка при хронічних формах ішемічної хвороби серця

**В.С. Танасічук, С.В. Федьків, Т.М. Бабкіна, Н.В. Танасічук-Гажиева** ..... 50

**Аритмії серця**

Тромбоэмболический потенциал трепетания предсердий

**О.С. Сычѐв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай** ..... 63

**Кардіохірургія**

Профілактика серцевої недостатності при корекції мітральної недостатності ішемічного генезу

**С.А. Руденко** ..... 71

**Хвороби міокарда**

Кардиотекторные и кардиотоксичные микроэлементы при хронической ревматической болезни сердца

**О.В. Сияченко, Г.С. Такташов, М.В. Ермолаева** ..... 75

**Метаболічні порушення**

Порушення ліпідного обміну та сурогатні маркери атеро-

склерозу у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі фізіологічної та постхірургічної менопаузи

**О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Ілюшина ..... 79**

Лептинорезистентність та серцево-судинний ризик у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом

**О.Ю. Кулик, О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Л.В. Якушко ..... 85**

### Популяційна кардіологія

Нова концепція оцінки серцево-судинного ризику за фремінгемськими критеріями – визначення віку судин. Перший досвід використання в українській популяції хворих на артеріальну гіпертензію

**Є.П. Свіщенко, Л.А. Міщенко від імені лікарів – учасників дослідження «Вік судин» ..... 95**

### Огляди

Вплив поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) на серцево-судинну систему

**М.М. Долженко, Л.Є. Лобач, С.В. Поташев ..... 104**

### Інформація Асоціації кардіологів України

Профілактика венозних тромбозів і емболій у пацієнтів терапевтичного профілю: сучасний стан проблеми, можливі шляхи її вирішення в Україні. Результати проекту «Територія безпеки»

**О.М. Пархоменко від імені лікарів – учасників проекту «Територія безпеки» ..... 110**

Резолюція XVI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 23–25 вересня 2015 р.) ..... 126

### Ювілеї

**Юрій Андрійович Іванів (до 60-річчя від дня народження) ..... 131**

## № 6

### Практичні рекомендації

Профілактика, діагностика та лікування інфекційного ендокордиту. Рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокордиту та клапанів серця Асоціації кардіологів України

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай (модератори), Г.В. Книшов, М.Т. Ватутін, Л.Г. Воронков, М.Г. Ілляш, Д.В. Рябенко, В.Й. Целуйко ..... 11**

### Проблемні статті

Венозний тромбоемболізм: ефективність діагностики та надання медичної допомоги в сучасних умовах

**Б.М. Тодуров, А.І. Ячник, Г.І. Ковтун, В.О. Шевченко, І.М. Кузьмич, В.А. Ячник ..... 25**

### Оригінальні дослідження

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця

Динаміка рівня серцевого тропоніну I у хворих зі стабільною стенокардією після проведення планового перкутанного коронарного втручання залежно від способу медикаментозної кардіопротекції

**М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобиляк, Ю.М. Соколов ..... 35**

Морфологічні особливості ішемізованої та позаішемічної зон міокарда в пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця

**О.С. Гавриш, В.А. Кричків ..... 44**

### Артеріальна гіпертензія

Оцінка порушень пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну

**Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко ..... 53**

Результати дослідження рівня ендотеліальних факторів вазоконстрикції й вазодилатації в дітей з первинною артеріальною гіпертензією

**Ю.В. Марушко, Т.І. Гавриленко, Т.В. Гишак, О.А. Підгайна ..... 59**

### Аритмії серця

Гендерні особливості якості життя та емоційного стану у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження

**О.С. Сичов, А.О. Бородай, О.М. Романова, С.В. Лизогуб, О.В. Срібна, О.В. Левчук, Е.С. Бородай ..... 64**

Клінічні характеристики госпіталізованих пацієнтів із безсимптомною фібриляцією і тріпотінням передсердь за даними одноцентрового реєстру

**Н.С. Павлик, У.П. Черняга-Ройко, С.С. Павлик, О.Й. Жарінов ..... 72**

### Хвороби міокарда

Галектин-3 и обратное ремоделирование сердца после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана

**В.И. Целуйко, А.В. Жадан, Э. Зедгинидзе ..... 79**

### Спостереження з практики

Современное немедикаментозное лечение фибрилляции предсердий у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Случаи из практики

**Ю.В. Зинченко, А.В. Доронин, М.Р. Икоркин ..... 83**

### Лекції

Физическая реабилитация в комплексной программе лечения больных, перенесших инфаркт миокарда

**И.Э. Малиновская, В.А. Шумаков, Н.М. Терещенко ..... 90**

Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца

**В.В. Бугаенко ..... 100**

### Огляди

Резистентна артеріальна гіпертензія: пошук оптимальної комбінованої терапії

**О.Г. Обертинська ..... 113**

### Некролог

**Геннадій Васильович Книшов (1934–2015) ..... 124**

### Додаток №1

**Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України**

## До відома авторів

### Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей у реферативних наукометричних базах, до яких входитиме журнал (зокрема PИHЦ, Google Академія, Scopus та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу».

2. Стаття (українською або російською мовою) повинна супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті повинні стояти підписи всіх авторів.

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові всіх авторів статті, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, контактні дані. За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті. Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою TimesNewRoman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

7. Оригінальні статті повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

8. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі *.tif* або *.jpg*. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їх змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання. Розміщення таблиці або рисунка у статті необхідно позначити квадратом на полі зліва, вказавши номер.

9. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами: назва, прізвища та ініціали авторів, ключові слова, інформація про мету, матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Увага! Резюме англійською мовою має бути більш розгорнутим, ніж резюме кирилицею, воно повинно містити такі розділи: мета, матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки.

10. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 20 джерел, в оглядах літератури – не більше 80 джерел) слід складати виключно в алфавітному порядку: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії –

місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. На всі джерела літератури обов'язково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

**11. Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури**, який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься **відповідно до вимог міжнародних баз даних**. А саме: для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, необхідно виконати транслітерацію, а назву видання, в якому її опубліковано, необхідно перекласти англійською. Крім того, якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, у цьому списку необхідно зазначити **прізвища всіх авторів без винятку**. Тобто, структура посилання має виглядати так: всі автори (*транслітерація*), назва видання (*транслітерація і англійський переклад*), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках. Якщо в списку є посилання на іноземні публікації, вони повторюються в списку, але розділові знаки ставляться згідно з зарубіжними бібліографічними стандартами.

12. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

13. У статтях потрібно використовувати систему CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи». Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

14. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua, у роздрукованому вигляді – на поштову адресу редакції: 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

*Рецензії надісланих статей надсилаються авторам електронною поштою.*

*Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.*

*Рукописи редакція не повертає.*

### Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури <sup>1</sup>

#### Для статей кирилицею:

##### **Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Радченко А.Д., Михеева Е.В., Сиренко Ю.М. и др. Эффективность лечения на основе препарата Лористы // Артериальная гипертензия.– 2010.– № 6.– С. 23–35.

##### **Список 2 (згідно з вимогами Scopus)**

Radchenko AD, Mikheyeva EV, Sirenko YuM, Kushnir SN, Ponomariova GV. *Arterialnaya Hypertensiya – Arterial Hypertension* 2010;6:23–35 (in Russ).

#### Для статей латиницею:

##### **Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*.– 2008.– Vol. 117 (8).– P. 1037–1044.

##### **Список 2 (згідно з вимогами Scopus)**

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117(8):1037–1044.

#### Для монографій кирилицею:

##### **Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты.– СПб: ЭЛБИ, 2005.– 288 с.

##### **Список 2 (згідно з вимогами Scopus)**

Deriugin MB, Boitsov SA. *ELBI*, 2005.228 p (in Russ).

<sup>1</sup> Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно з вимогами Scopus.

## **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 – опубліковано на сайті [www.journal.ukrcardio.org](http://www.journal.ukrcardio.org)

---

## **Український кардіологічний журнал**

Науково-практичний журнал

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.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України  
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Підписано до друку 16.02.2016 р.  
Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica  
Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 3

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](http://www.4w.com.ua), e-mail: [4w@4w.com.ua](mailto:4w@4w.com.ua)