

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Ukrainian Journal of Cardiology



2/2016

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), 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. Тащук (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

Оригінальні дослідження / Original articles

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Ендотелійзалежна вазодилатація у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST та відновленим коронарним кровотоком: механізми розвитку та значення для клінічного перебігу захворювання

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, А.О. Степура, О.І. Іркін, Д.О. Білий, О.В. Шумаков, О.О. Сопко, Ю.М. Соколов

Мета – оцінити функцію ендотелію в динаміці гострого періоду інфаркту міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією і визначити зв'язок її порушень з розвитком синдрому «невідновленого кровотоку» та ускладненнями госпітального періоду захворювання. У дослідження залучено 151 пацієнта з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, що надійшли протягом перших 12 год від розвитку симптомів захворювання. У всіх пацієнтів проведено пробу з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ) при госпіталізації (у середньому через $(13,8 \pm 1,5)$ год від розвитку симптоматики) і на 7-му добу. Виявлено, що пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST характеризуються зниженням приросту діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ у 1-шу добу з подальшим її поліпшенням на тлі сучасної терапії ($P=0,014$). Результати ППЗВ у 1-шу добу не залежали від основних клініко-анамнестичних характеристик, локалізації ГІМ і ступеня вираження ураження вінцевих артерій, але корелювали з вихідним рівнем глюкози ($r=-0,29$, $P=0,004$). Зниження приросту діаметра плечової артерії $< 5\%$ при проведенні ППЗВ асоціювалося з більш рідкісною спонтанною реканалізацією інфарктзалежної вінцевої артерії і більш частим розвитком синдрому по reflow після первинної ангіопластики, що зумовлювало більшу ймовірність внутрішньогоспітальних ускладнень (розвиток гострої серцевої недостатності, смерті) у цій групі. Найгірші результати перебігу госпітального періоду відзначено у хворих з парадоксальною реакцією при проведенні ППЗВ.

14 The endothelium-dependent vasodilation in revascularized patients with ST elevation acute coronary syndrome and patent infarct-related coronary artery: mechanisms and implications for the clinical course of the disease

Ya.M. Lutay, O.M. Parkhomenko, A.O. Stepura, O.I. Irkin, D.O. Belyi, O.V. Shumakov, O.O. Sopko, Yu.M. Sokolov

Шкала оцінки ризику госпітальної летальності STIMUL у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST

С.В. Король

Мета – розробити шкалу стратифікації ризику госпітальної летальності для хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST. До реєстру ГКС з елевацією сегмента ST – STIMUL – увійшли 1103 особи з ГКС, госпіталізовані в кардіологічні стаціонари м. Вінниці та м. Хмельницького (3 центри) від січня 2008 р. до червня 2011 р. До шкали госпітальної летальності увійшли 9 незалежних прогностичних чинників несприятливого прогнозу: вік, ознаки гострої серцевої недостатності за Killip при госпіталізації, рівень систолічного артеріального тиску нижче 100,0 мм рт. ст., частота скорочень серця 100,0 за 1 хв і більше, швидкість клубочкової фільтрації 65,0 мл/хв і нижче, рівень гемоглобіну менше 100,0 г/мл, тропоніну I – 8,0 нг/мл і більше, проведення реперфузійної терапії, ознаки серцевої недостатності в анамнезі. Кожному з чинників було надано певну кількість балів, підсумовування яких дозволило визначити ризик госпітальної летальності. Відповідно, значення від 0 до 6,5 бала відповідали низькому ризику летального наслідку в стаціонарі (1,0 %), 7,0–11,5 бала – помірному (4,0–5,0 %), 12,0–16,5 – високому (25,0–30,0 %), 17 балів і більше – дуже високому ($\geq 85,0\%$). Критичним значенням, при якому суттєво збільшувалися шанси пацієнта з ГКС з елевацією сегмента ST померти в стаціонарі, було 15,5 бала. При тестуванні шкала передбачала госпітальну летальність у 57,10 % осіб, виживання хворих у стаціонарі – в 98,8 % (c-statistic – 94,0 %; $P<0,001$), що свідчить про високу прогностичну значущість шкали.

24 The STIMUL risk score for in-hospital mortality in patients with ST segment elevation acute coronary syndrome

S.V. Korol

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження

О.С. Сичов, А.О. Бородай, Л.Л. Вавілова

31 Myocardial remodeling after cardioversion and predictors of rhythm control in patients with persistent atrial fibrillation of non-valvular origin

O.S. Sychov, A.O. Borodai, L.L. Vavilova

Мета – оцінити ремоделювання міокарда після кардіоверсії та вивчити предиктори контролю синусового ритму (СР) при спостереженні протягом 21 міс. У проспективному повздовжньому дослідженні обстежено 95 пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) перед відновленням СР. Трансторакальну ехокардіографію виконали всім хворим на етапі залучення в дослідження і в кінці спостереження. Через 21 міс спостереження у 52 (54,7 %) пацієнтів було збережено СР. Пацієнти із СР мали достовірно більшу фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), менші індекси об'єму лівого та правого передсердь. Вони також відрізнялися достовірно меншим ступенем функціональної мітральної регургітації та меншим функціональним класом (ФК) за NYHA, як порівняно з даними до кардіоверсії, так і з групою з повторним епізодом аритмії. Під час уніваріантного аналізу за допомогою Cox's-F тесту з контролем ритму були пов'язані: вік ≥ 65 років ($P=0,003$), застосування аміодарону ($P<0,001$), застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) / блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) ($P<0,001$), товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) $< 1,7$ см ($P=0,01$), індекс об'єму лівого передсердя < 48 мл/м² ($P=0,04$). Проте вперше діагностована ФП ($P=0,3$), застосування статинів ($P=0,07$), Ет > 8 см/с ($P=0,3$) і ФВ ЛШ ≥ 40 % ($P=0,08$) не були пов'язані з контролем ритму серця. Відновлення СР у пацієнтів з персистентною формою ФП приводило до достовірно нижчого ФК за NYHA, зменшення порожнин передсердь, поліпшення систолічної функції ЛШ та зменшення ступеня мітральної регургітації. Застосування аміодарону, ІАПФ/БРА, вік ≥ 65 років, ТМШП $< 1,7$ см, але не індекс лівого передсердя < 48 мл/м² та ФВ ЛШ ≥ 40 %, були незалежними предикторами контролю ритму протягом спостереження.

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Предсказующая ценность серийных измерений уровня циркулирующей матриксной металлопротеиназы-9 у пациентов с гипертонической болезнью III стадии

38 Prognostic value of serial measurements of matrix metalloproteinase-9 in stage III essential hypertension patients

O.E. Berezin, O.O. Lisova

А.Е. Березин, О.А. Лисова

Цель – изучить предсказующую ценность серийных измерений уровня циркулирующей матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) для наступления повторных сердечно-сосудистых событий у больных гипертонической болезнью (ГБ) III стадии. В исследование включено 102 пациента с ГБ III стадии, легкой и умеренной артериальной гипертензией через 3 нед после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Период наблюдения составил 12 мес с интервалами 3 мес. Уровень циркулирующей ММП-9 оценивали в начале исследования и через 6 мес наблюдения. Клиническое интервью проводили каждые 3 мес в течение 1 года после получения образцов крови. В качестве клинических точек учитывали все сердечно-сосудистые исходы (повторный инсульт или транзиторная ишемическая атака, ишемическая болезнь сердца, внезапная смерть, сахарный диабет, сердечно-сосудистые события, включая хроническую сердечную недостаточность и потребность в госпитализации по этим причинам). Увеличение концентрации ММП-9 на протяжении 6 мес после перенесенного мозгового ишемического инсульта ассоциируется с возрастанием частоты возникновения сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковой у лиц с отсутствием прироста уровня циркулирующей ММП-9. Корректированное отношение шансов (ОШ) для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ГБ III стадии при начальном уровне ММП-9 более 1001,0 нг/мл по сравнению с более низкими ее концентрациями составляет 2,78 (95 % ДИ 2,41–2,95; $P=0,001$), а при содержании циркулирующей ММП-9 через 6 мес наблюдения более 956,5 нг/мл по сравнению с более низкими ее концентрациями ОШ возрастает до 3,02 (95 % ДИ 2,72–3,57; $P=0,001$). Уровень циркулирующей ММП-9 является независимым предиктором возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых исходов у больных ГБ III стадии на протяжении 1 года после мозгового ишемического инсульта.

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Дослідження варіабельності серцевого ритму та структурно-функціонального стану серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

48 Investigation of heart rate variability, structural and functional heart state in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Федьків, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, О.В. Дмитриченко

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Fedkiv, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, O.V. Dmitrichenko

Мета – вивчити особливості варіабельності ритму серця та структурно-функціонального стану серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП). Обстежено 56 осіб, яких розділили на дві групи. Першу групу становили 34 хворих з клінічно підозрюваним міокардитом, до другої – увійшли 22 пацієнти з ДКМП. Усі обстежені мали систолічну дисфункцію лівого шлуночка – фракція викиду становила ≤ 45 %. У результаті встановлено, що у хворих на ДКМП порівняно з пацієнтами з міокардитом виявлено більш виражене порушення балансу симпатичної і парасимпатичної регуляції серцевого ритму за нижчими показниками варіабельності ритму серця (SDNN і HF/LF на 24,3 та 52,7 % відповідно) та більш частий розвиток порушень ритму (шлуночкової екстрасистолії та нестійкої шлуночкової тахікардії відповідно на 57,1 та 51,6 %), що асоціюється із виявленням дифузних фібротичних

змін міокарда при магнітно-резонансній візуалізації серця з відстроченим контрастуванням. Встановлено взаємозв'язок між порушенням балансу симпатичної і парасимпатичної регуляції серцевого ритму та наявністю надшлуночкових порушень ритму із розміром правого і лівого передсердь як при міокардиті, так і при ДКМП.

Популяційна кардіологія / Population cardiology

Динамика структури липидного фактора серцево-судинного ризику на протязі 35 років в міській популяції чоловіків **54** Dynamics in the structure of lipid factor of cardiovascular risk at 35 years follow-up among urban male population

Е.А. Кваша, І.П. Смирнова, І.М. Горбась, О.В. Срибная

O.O. Kvasha, I.P. Smirnova, I.M. Gorbas, O.V. Sribna

Цель – оцінити розповсюдженість гіперхолестеринемії (ГХС) і її динаміку по даним 35-літнього моніторингу серцево-судинного ризику в міській популяції чоловіків в віці 18–64 років. В 2014–2015 гг. обстежено 855 чоловіків в віці 18–64 років. Отримані дані порівняні з результатами аналогічних досліджень, виконаних в 1980 г. (1258 осіб), 2000 г. (1025 осіб), 2005 г. (998 осіб) і 2010 г. (1009 осіб). При відсутності стійких змін стандартизованих по віку показників розповсюдженості (СПР) гіпоальфахолестеринемії (15,5–15,3 %) встановлено значиме збільшення СПР ГХС з 46,7 до 60,3 % ($P < 0,01$), а високих і дуже високих рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНП) – з 24,3 до 58,2 % ($P < 0,001$). При цьому реєструють зростання середньопопуляційних рівнів загального холестерину (з 5,21 до 5,76 ммоль/л, $P < 0,001$), ХС ЛПНП (з 3,34 до 4,09 ммоль/л, $P < 0,001$) і зменшення середнього рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (з 1,36 до 1,08 ммоль/л, $P < 0,01$). Негативна динаміка липидного профілю серед міських чоловіків, по всій видимості, обумовлена погіршенням економічної і соціально-політичної ситуації в країні. Необхідно подальше вивчення липидного профілю для розуміння стійкості виявлених змін і оцінки їх можливого внеску в формування показників здоров'я населення в майбутньому.

Огляди / Reviews

Оцінювання якості життя в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця **61** Evaluation of quality of life in patients with stable ischemic heart disease

О.А. Єпанчинцева, Ю.А. Борхаленко, О.Й. Жарінов, В.М. Тодуров

O.A. Yepanchintseva, Yu.A. Borkhalenko, O.J. Zharinov, V.M. Todurov

Асоційована зі станом здоров'я якість життя (ЯЖ) – один із критеріїв оцінки тяжкості хвороби в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) та ефективності її лікування, зокрема після планових реваскуляризаційних втручань. Основним інструментом оцінювання ЯЖ вважають опитувальники. Загальні опитувальники охоплюють широке коло ознак, спільних для багатьох хвороб. Водночас для більш детального вивчення змін ЯЖ при окремих нозологіях використовують хворобоспецифічні опитувальники. Визначальними чинниками рівня ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС є вік, стать, соціально-демографічні показники, клінічні симптоми (найчастіше – напади стенокардії та/або вияви серцевої недостатності), супутні хвороби та стани, а також побічні ефекти і наслідки застосованого лікування, зокрема реваскуляризаційних втручань. В огляді проаналізовано вплив на ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС аортокоронарного шунтування та коронарного стентування порівняно з оптимальною медикаментозною терапією на різних термінах спостереження. Показники ЯЖ після операції аортокоронарного шунтування у довгострокові терміни були кращими порівняно з короткотривалим періодом спостереження.

Statin intolerance: the clinician's perspective **71** Непереносимість статинів: точка зору клініциста

T. Stulc, R. Ceska, A.M. Jr. Gotto

T. Stulc, R. Ceska, A.M. Jr. Gotto

Muscle problems and other adverse symptoms associated with statin use are frequent reasons for non-adherence and discontinuation of statin therapy, which results in inadequate control of hyperlipidemia and increased cardiovascular risk. However, most patients who experience adverse symptoms during statin use are able to tolerate at least some degree of statin therapy. Given the profound cardiovascular benefits derived from statins, an adequate practical approach to statin intolerance is, therefore, of great clinical importance. Statin intolerance can be defined as the occurrence of myalgia or other adverse symptoms that are attributed to statin therapy and that lead to its discontinuation. In reality, these symptoms are actually unrelated to statin use in many patients, especially in those with atypical presentations following long periods of treatment. Thus, the first step in approaching patients with adverse symptoms during the course of statin therapy is identification of those patients for whom true statin intolerance is unlikely, since most of these patients would probably be capable of tolerating adequate statin therapy. In patients with statin intolerance, an altered dosing regimen of very low doses of statins should be attempted and, if tolerated, should gradually be increased to achieve the highest tolerable doses. In addition, other lipid-lowering drugs may be needed, either in combination with statins, or alone, if statins are not tolerated at all. Stringent control of other risk factors can aid in reducing cardiovascular risk if attaining lipid treatment goals proves difficult.

Лекції / Lectures

- Електрокардіографічна діагностика інфаркту міокарда в поєднанні з порушеннями внутрішньошлуночкової провідності **77** Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction combined with intraventricular conduction disorders
- Г.П. Вережнікова** **G.P. Verezhnikova**

Стаття присвячена електрокардіографічній діагностиці інфаркту міокарда в поєднанні з порушеннями внутрішньошлуночкової провідності. Інфаркт міокарда може виникати на тлі наявних порушень внутрішньошлуночкової провідності або ускладнюватися гострою появою внутрішньошлуночкових блокад. У статті розглядаються особливості змін ЕКГ залежно від локалізації порушень провідності в системі Гіса – Пуркінє і вогнищевих уражень міокарда. Наводяться деякі ЕКГ-критерії гострого коронарного синдрому в поєднанні з блокадою лівої ніжки пучка Гіса, як одного з найбільш складних електрокардіографічних синдромів.

Практичні рекомендації / Practical guidelines

- Діагностика та лікування хвороб перикарда. Рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України **86** The diagnosis and treatment of the pericardial diseases. The guidelines of the Working Group on Myocardial, Pericardial, Endocardial and Valve Diseases of the Ukrainian Association of Cardiology
- В.М. Коваленко, О.Г. Несукай (укладачі), Л.Г. Воронков, М.Г. Ілляш, Д.В. Рябенко, В.Й. Целуйко, А.С. Козлюк** **V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay (moderators), L.G. Voronkov, M.G. Illiash, D.V. Riabenko, V.I. Tseluiko, A.S. Kozliuk**

Хвороби перикарда можуть бути як ізольованим самостійним захворюванням, так і компонентом системних захворювань та виникати внаслідок інфекційних і неінфекційних причин. Робоча група з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України підготувала нові рекомендації з діагностики й лікування хвороб перикарда на підставі європейських рекомендацій 2015 р., переглянула і доповнила класифікацію міокардиту (затверджено на XVI Національному конгресі кардіологів України у вересні 2015 р.). У рекомендаціях висвітлено нові можливості візуалізаційних методів діагностики, а також новітні схеми лікування хворих.

- Оновлені практичні настанови Європейської асоціації серцевого ритму щодо застосування вітамін К-незалежних антикоагулянтів у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь. Частина 2 **96** 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 2
- Н. Heidbuchel, P. Verhamme, M. Alings, M. Antz, H.-C. Diener, W. Hacke, J. Oldgren, P. Sinnaeve, A.J. Camm, P. Kirchhof** **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 й 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 здійснюватимуть екстрене хірургічне втручання; 11) кардіоверсія в пацієнтів, які приймають НОАК; 12) вибір між НОАК та АВК у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями.

Ювілеї / Jubilees

- Дмитро Деонисович Зербіно** **113 Dmytro Deonysovych Zerbino**
(до 90-річчя від дня народження) (to 90 years anniversary)
- Ілля Миколайович Ємець** **115 Illia Mykolayovych Yemets**
(до 60-річчя від дня народження) (to 60 years anniversary)

Інформація / Information

- До відома авторів **116** Information for authors

УДК 616.127-005.8-036.11-02-036-092

Ендотелійзалежна вазодилатація у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST та відновленим коронарним кровотоком: механізми розвитку та значення для клінічного перебігу захворювання

Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко, А.О. Степура, О.І. Іркін,
Д.О. Білий, О.В. Шумаков, О.О. Сопко, Ю.М. Соколов

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром, проба з потокозалежною вазодилатацією, ендотеліальна дисфункція, синдром no-reflow

Ендотелій відіграє важливу роль у підтриманні судинного гомеостазу. Завдяки синтезу ендотелійзалежних факторів констрикції та релаксації відбувається контроль тону судинної стінки, тромбоутворення, клітинної проліферації та атерогенезу [19]. Результати проспективних досліджень свідчать, що ендотеліальна дисфункція – це чинник ризику виникнення смерті від серцево-судинних причин [10, 24]. Утім проблему ендотеліальної дисфункції у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) вивчено недостатньо. Лишаються відкритими питання щодо механізмів її розвитку, ролі у виникненні та прогресуванні захворювання, оптимальних методів вивчення, впливу на перебіг захворювання та можливостей корекції.

Мета роботи – оцінити функцію ендотелію в динаміці гострого періоду інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією та визначити зв'язок її порушень з розвитком синдрому «невідновленого кровотоку» та ускладненнями госпітального періоду захворювання.

Матеріал і методи

Обстежено 151 хворого з ГКС з елевацією сегмента ST на ЕКГ. Пацієнти були госпіталізова-

ні з листопада 2010 р. до березня 2013 р. у відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України протягом перших 12 год від розвитку симптомів захворювання. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) діагностували згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ, Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України [1, 26]. Вік хворих становив $(56,33 \pm 0,58)$ року, час від розвитку симптомів до госпіталізації – $(4,47 \pm 0,38)$ год. Характеристики пацієнтів наведено в табл. 1.

Досліджувану групу хворих становили здебільшого чоловіки (86,1 %) відносно молодого віку, переважно з ГІМ передньої локалізації. Основним методом реваскуляризації було проведення первинної перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики (ПТКА) (68,2 %), стентування вінцевих артерій (ВА) виконано у 95 (62,9 %) хворих та ангіопластику – у 8 (5,3 %) пацієнтів. Тромболітичну терапію проведено 27 (17,9 %) хворим, з них у 8 осіб ПТКА було проведено протягом 1-ї доби (фармакоінвазивна стратегія), а ще у 9 хворих – протягом подальшого періоду госпіталізації. Таким чином, усі хворі, що мали показання, отримували реперфузійну терапію при госпіталізації. Реваскуляризацію протягом 1-ї доби не проводили 21 (13,9 %) хво-

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих з ГІМ (n=151)

Показник	Кількість хворих
Чоловіча стать	130 (86,09 %)
Артеріальна гіпертензія	105 (69,54 %)
Цукровий діабет	16 (10,60 %)
Куріння	84 (55,63 %)
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	41 (27,52 %)
Стабільна стенокардія в анамнезі	36 (23,84 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	14 (9,27 %)
ГІМ передньої локалізації	86 (56,95 %)
ГІМ задньої локалізації	67 (44,37 %)
Поширення на бічну стінку	56 (37,09 %)
Первинна ПТКА	103 (68,21 %)
Тромболітична терапія	27 (17,88 %)
Без ревазуляризації протягом 1-ї доби	21 (13,91 %)

рому, які мали спонтанну реканалізацію інфарктзалежної ВА, що клінічно виявлялося відсутністю болювого синдрому та позитивною динамікою сегмента ST на ЕКГ. Утім, майже половині з цих хворих (10 (47,6 %)) проведено ревазуляризацію протягом подальшого госпітального періоду захворювання.

Усі пацієнти отримували стандартну терапію згідно з рекомендаціями [1, 26] (табл. 2).

У дослідження не залучали хворих з істинним кардіогенним шоком, набряком легенів, клапанними вадами, які потребують хірургічного втручання, та тяжкою супутньою патологією.

Реактивну гіперемію визначали за допомогою проби з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ). Пробу проводили на ультразвуковому сканері IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція) за допомогою судинного датчика LA523K (4–13 МГц/40 мм) у 1-шу та на 7-му добу госпітального періоду ГІМ. Пробу проводили мінімум через 4 год після припинення болю ангінозного характеру, за відсутності явних ознак серцевої недостатності та мінімум через 4 год після припинення внутрішньовенної інфузії нітратів (нітрати тривалої дії відміняли мінімум за 24 год). Пробу проводили за стандартною методикою [5, 29]. Умовно прийнято вважати нормальною реакцією плечової артерії її дилатацію на тлі реактивної гіперемії більше ніж на 10 % від початкового діаметра [29].

Із 111 хворих, яким проведено коронароангіографію (КВГ) та ПТКА протягом 1-ї доби (у 103 пацієнтів – первинна ПТКА та у 8 – фармакоінвазивна стратегія), у 85 оцінювали стан епі-

Таблиця 2

Терапія хворих з ГІМ (n=151)

Показник	Кількість хворих
Низькомолекулярні гепарини	80 (52,98 %)
Фондапаринукс	78 (51,66 %)
Ацетилсаліцилова кислота	139 (92,05 %)
Блокатори P2Y12 рецепторів	150 (99,34 %)
Нітрати внутрішньовенно	21 (13,91 %)
Нітрати per os	14 (9,27 %)
Бета-адреноблокатори	145 (96,03 %)
Інгібітори АПФ / БРА	140 (92,72 %)
Статини	151 (100 %)
Антагоністи альдостерону	45 (29,80 %)

Примітка. АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

кардіального кровотоку та міокардіальної перфузії. Епікардіальний кровотік оцінювали за класифікацією TIMI [29], міокардіальну перфузію – за методикою Myocardial blush grade (MBG) [30]. У всіх хворих отримували згоду на проведення досліджень та тривале спостереження.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel та програми Statistica (StatSoft Inc, США), з використанням непараметричного тесту Уїлкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стьюдента, χ^2 -тесту Мантела – Хансела. Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Для оцінки можливого впливу інвазивних втручань на результати проби з реактивною гіперемією у 1-шу добу ГІМ 14 хворим, у яких з технічних причин (зайнятість установки) була незначна затримка з проведенням ургентного втручання, ППЗВ проводили двічі протягом 1-ї доби захворювання. Перший раз – до КВГ (у середньому через (13,4±5,4) хв після госпіталізації) та другий раз – після первинної ПТКА (у середньому через (14,5±3,2) год після госпіталізації). За результатами цих досліджень не виявлено суттєвого впливу інвазивних процедур на результати ППЗВ (приріст діаметра плечової артерії до втручання становив (5,64±0,81) %, після ПТКА – (6,31±0,74) %, $P=0,487$, коефіцієнт кореляції $r=0,91$, $P=0,000007$) (рис. 1). Це дозволило в подальшому здійснювати пробу в більш спокійний час, не затримуючи проведення невідкладного відновлення кровотоку.

У загальній групі хворих реактивну гіперемію за допомогою ППЗВ перший раз визначали в середньому через $(13,8 \pm 1,5)$ год від розвитку симптомів ГІМ (протягом приблизно 10 год від госпіталізації) та другий раз – на 7-му добу захворювання.

Виявлено суттєве зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ протягом 1-ї доби ГІМ з наступним збільшенням цього показника в динаміці спостереження (табл. 3).

Структуру результатів ППЗВ у хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST у динаміці госпітального періоду представлено на рис. 2. Майже половина (43,05 %) хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST у 1-шу добу захворювання мали значне порушення результатів проби з реактивною гіперемією (приріст діаметра плечової артерії менший за 5 %). У динаміці госпітального періоду захворювання відзначено суттєве зменшення кількості хворих з парадоксальною реакцією (приріст ≤ 0) при проведенні проби (16,56 %

Таблиця 3
Результати ППЗВ у хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST у динаміці госпітального періоду ($M \pm m$)

Діаметр плечової артерії	1-ша доба	7-ма доба	P
Вихідний, мм	$4,60 \pm 0,52$	$4,36 \pm 0,49$	0,001
Кінцевий, мм	$4,89 \pm 0,51$	$4,71 \pm 0,49$	0,016
Приріст, %	$6,41 \pm 0,53$	$8,25 \pm 0,49$	0,014

у 1-шу добу проти 9,27 % на 7-му добу відповідно, $P=0,042$) та збільшення хворих з адекватною відповіддю на ППЗВ. Приріст діаметра плечової артерії на 10 % та більше спостерігали у 23,84 % хворих у 1-шу добу та у 36,44 % на 7-му–10-ту добу ($P=0,017$). Утім кількість хворих з проміжними значеннями ППЗВ майже не змінювалася.

Приріст діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ у всіх основних клініко-анамнестичних підгрупах суттєво не відрізнявся від такого в загальній групі хворих. Утім, хворі молодшого віку (менш ніж 50 років) та пацієнти

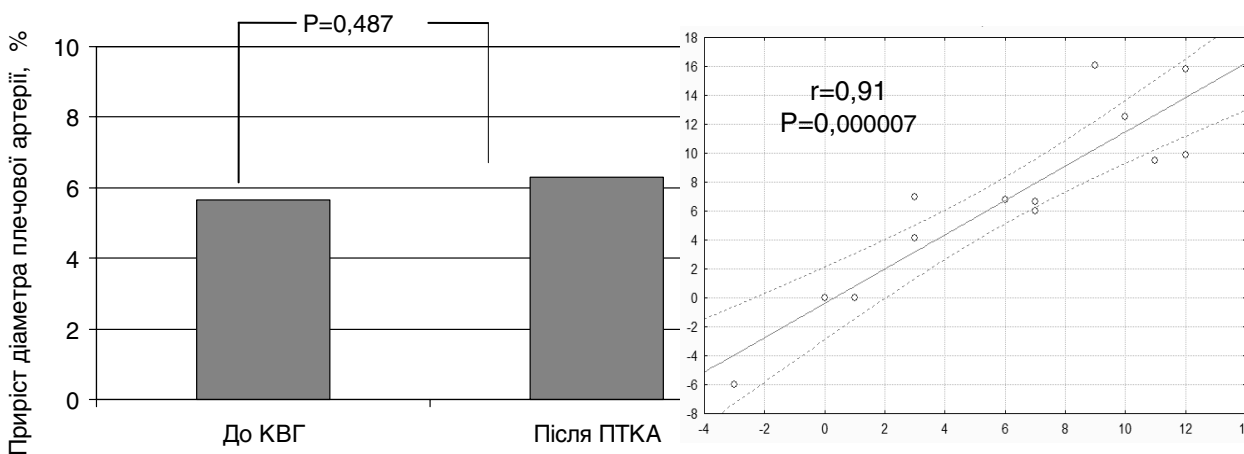


Рис. 1. Результати ППЗВ у першу добу ГІМ до КВГ та після проведення первинної ПТКА.

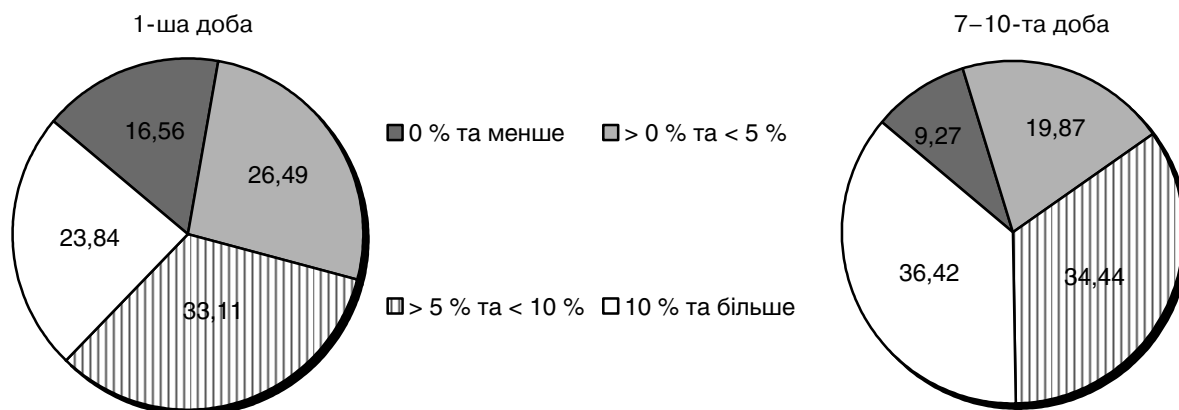


Рис. 2. Структура результатів ППЗВ у хворих з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST у динаміці госпітального періоду, %.

Таблиця 4

Результати ППЗВ у хворих з ГІМ у динаміці госпітального періоду залежно від основних клініко-анамнестичних характеристик, $M \pm t$

Характеристика групи	n	1-ша доба	7-ма доба
Загальна група хворих	151	6,41±0,53	8,25±0,49*
Цукровий діабет	16	5,67±1,57	6,14±1,20
Артеріальна гіпертензія	105	6,24±0,65	7,45±0,59
Куріння	84	7,06±0,78	8,28±0,62
Жінки	21	5,77±1,18	7,43±1,39
Вік ≥ 70 років	14	5,57±1,31	6,03±1,67
Вік ≤ 50 років	37	6,63±1,14	6,26±1,08
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	41	5,51±1,22	6,75±1,11
Стабільна стенокардія в анамнезі	36	6,03±0,87	7,03±0,94
ХСН в анамнезі	9	5,77±1,98	4,95±1,54

Примітка. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у 1-шу добу ($P=0,01$).

з анамнезом хронічної серцевої недостатності (ХСН) мали гірші результати ППЗВ на 7-му добу (табл. 4).

Результати ППЗВ не залежали від локалізації ГІМ і становили: (6,74±0,77) % – у хворих з переважним ураженням передньої стінки та (6,10±0,77) % – з ураженням задньої стінки лівого шлуночка.

Таким чином, хворі з ГІМ з елевацією сегмента ST характеризуються початково низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ, що свідчить про порушення ендотеліальної функції у 1-шу добу з наступним її поліпшенням на тлі сучасного лікування. Результати ППЗВ у 1-шу добу у хворих з ГІМ не залежали від основних клініко-анамнестичних характеристик та локалізації ГІМ. Ці дещо несподівані результати свідчать про те, що причини ендотеліальної дисфункції в момент розвитку ГКС відрізняються від таких у хворих зі стабільними формами ішемічної хвороби серця. Подібні результати отримані і в дослідженні S.M. Chen та співавт. у пацієнтів з ГІМ молодого віку [6].

Для подальшого аналізу всіх хворих розділили на дві групи залежно від результатів ППЗВ у 1-шу добу ГІМ. Як граничний критерій використовували округлене значення медіани – 5 % (медіана – 5,47 %). I групу становили 86 хворих з приростом діаметра плечової артерії ≥ 5 % (віком у середньому (56,8±1,1) року), II групу – 65 хворих з приростом < 5 % (віком у середньому (55,8±1,3) року). Серед пацієнтів II групи також виділено підгрупу IIA (24 пацієнти) з парадоксальною реакцією при проведенні проби (при-

Таблиця 5

Клініко-анамнестична характеристика хворих з ГІМ

Показник	I група (n=86)	II група (n=65)
Чоловіча стать	73 (84,88 %)	57 (87,69 %)
Артеріальна гіпертензія	60 (69,77 %)	45 (69,23 %)
Цукровий діабет	10 (11,63 %)	6 (9,23 %)
Куріння	46 (53,49 %)	38 (58,46 %)
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	22 (25,58 %)	19 (29,23 %)
Стабільна стенокардія в анамнезі	22 (25,58 %)	14 (21,54 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	11 (12,79 %)	3 (4,62 %)
ХСН в анамнезі	5 (5,81 %)	4 (6,15 %)
Передня локалізація ГІМ	47 (54,65 %)	39 (60,00 %)
Поширення на бічну стінку	32 (37,21 %)	24 (36,92 %)
Первинна ПТКА	61 (70,93 %)	50 (76,92 %)
Тромболітична терапія	13 (15,12 %)	14 (21,54 %)
Без реваскуляризації протягом 1-ї доби	16 (18,60 %)	5 (7,69 %)*

Примітка. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у 1-шу добу ($P=0,048$).

ріст ≤ 0). Час від розвитку симптомів до госпіталізації у пацієнтів I групи становив (4,49±0,52) год, у хворих II групи – (4,44±0,61) год. Основні клініко-анамнестичні характеристики хворих та характеристики ГІМ представлено в табл. 5. Значущої різниці між групами за цими показниками не спостерігали.

Утім, на момент госпіталізації ознаки спонтанної реперфузії інфарктзалежної ВА (не проводилася реваскуляризація протягом 1-ї доби) мали 18,6 % осіб I групи та 7,69 % осіб II групи ($P=0,048$). Отримані дані можуть свідчити про кращу активність фібринолітичної системи у хворих з меншою дисфункцією ендотелію.

Аналіз лабораторних даних також не виявив суттєвої різниці між групами щодо рівня маркерів системного запалення, показників ліпідного спектра крові та функції нирок (табл. 6). Однак у хворих II групи були значно вищі показники глюкози крові при госпіталізації: (7,42±0,26) ммоль/л у I групі проти (8,33±0,47) ммоль/л у II групі ($P=0,038$). Ці дані цікаві з огляду на те, що групи суттєво не відрізнялися за кількістю хворих із супутнім цукровим діабетом (11,63 % у I групі проти 9,23 % у II групі, $P=0,638$). Таке підвищення рівня глюкози, найбільш вірогідно, є стресовим.

Раніше вже було показано, що «стресова» гіперглікемія асоціюється з розвитком мікровазкулярної обструкції [12]. За даними публікацій,

Таблиця 6
Дані лабораторних досліджень у хворих з ГІМ

Показник	I група (n=86)	II група (n=65)
C-реактивний білок, г/л ¹	6,09±0,52	6,25±0,77
Фібриноген, г/л ¹	3,21±0,11	3,10±0,11
Рівень лейкоцитів, ·10 ⁹ /л ¹	10,21±0,41	10,00±0,37
Загальний холестерин, ммоль/л	6,00±0,19	5,99±0,16
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,82±0,16	3,67±0,19
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,40±0,03	1,38±0,03
Тригліцериди, ммоль/л	1,89±0,18	2,16±0,18
Креатинін, мкмоль/л	89,77±2,60	90,18±2,93
Кліренс креатиніну, мл/хв	115,86±4,06	121,04±4,89
Глюкоза крові (перший забір крові), ммоль/л	7,42±0,26	8,33±0,47*

Примітка. ¹ Показник визначали у 71 пацієнта I групи і 51 хворого II групи. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у 1-шу добу (P=0,038). ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності.

гіперглікемія у пацієнтів із ГІМ з елевацією сегмента ST, в яких рівень глікозильованого гемоглобіну в межах норми (що свідчить про гострий, або «стресовий» характер гіперглікемії), пов'язана з більшим розміром некрозу міокарда, погіршенням контрактильної функції лівого шлуночка та несприятливим перебігом госпітального та постгоспітального періодів захворювання [12, 17]. У нашому дослідженні виявили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем глюкози на момент госпіталізації та результатами проби з реактивною гіперемією у 1-шу добу ГІМ (r=-0,29, P=0,004). В умовах гіперглікемії ендотеліальні клітини зменшують продукцію NO [7]. Одночасно спостерігали активацію ядерного фактора κB, експресію генів запалення та збільшення адгезії лейкоцитів [18, 22]. Минуща гіперглікемія призводить до експресії молекул адгезії VCAM-1 та MCP-1, яка зберігається протягом деякого часу після нормалізації рівня глюкози [22]. Таким чином, як постійна так і минуща гіперглікемія здатна спричинити ендотеліальну дисфункцію за механізмами, дуже схожими на ті, які беруть участь у розвитку системного запалення. З іншого боку, порушення мікроциркуляції на тлі погіршення функціонального стану ендотелію можуть викликати розвиток «стресової» гіперглікемії. Не виключено також, що у хворих з ГІС «стресова» гіперглікемія та ендотеліальна дисфункція є наслідком дії інших чинників та розвиваються паралельно, підтримуючи один одного.

Таблиця 7
Перебіг госпітального періоду захворювання

Показник	I група (n=86)	II група (n=65)	Підгрупа IIA (n=24)
ГЛШН II–III класу за Killip			
1-ша доба	12 (13,95 %)	15 (23,81 %)	4 (16,67 %)
2-га доба	10 (11,63 %)	10 (15,38 %)	4 (16,67 %)
3-тя доба	5 (6,02 %)	10 (15,38 %)*	4 (16,67 %)
5-та доба	2 (2,33 %)	7 (10,77 %)*	3 (12,50 %)*
ФШ/ШТ	8 (9,30 %)	7 (10,77 %)	3 (12,50 %)
АВ-блокада 2–3-го ступеня	3 (3,49 %)	4 (6,15 %)	3 (12,5 %)
ФП	1 (1,16 %)	2 (3,08 %)	1 (4,17 %)
Рання післяінфарктна стенокардія	8 (9,30 %)	4 (6,15 %)	2 (8,33 %)
Рецидив інфаркту міокарда	1 (1,16 %)	3 (4,62 %)	1 (4,17 %)
Смерть	0	3 (4,62 %)*	2 (8,34 %)*

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи (P<0,05). АВ-блокада – атріо-вентрикулярна блокада.

Проаналізовано перебіг госпітального періоду ГІМ залежно від результатів ППЗВ (табл. 7). За відсутності суттєвих відмінностей між групами за частотою реєстрації гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) (II–III класу за Killip) на момент госпіталізації, починаючи з 3-ї доби ГІМ, вияви гострої серцевої недостатності значно частіше спостерігали в пацієнтів II групи. Незважаючи на відносно невелику кількість хворих, залучених у дослідження, та відносно малий рівень госпітальної летальності у загальній групі (1,99 %), усі померлі хворі мали порушення ендотеліальної функції (ППЗВ < 5 %) при першому дослідженні, що стало причиною статистично значущих відмінностей між групами за цим показником. Деяко несподіваною стала відсутність суттєвої різниці між групами за частотою розвитку ішемічних подій: ранньої післяінфарктної стенокардії та рецидиву інфаркту міокарда. Це може бути обумовлено більшою кількістю хворих без ревазуляризації у 1-шу добу у I групі. Найгірші результати перебігу госпітального періоду захворювання відзначені у підгрупі IIA: значно частіший розвиток ускладнень – гострої серцевої недостатності, блокад серця та смерті (див. табл. 7).

КВГ протягом 1-ї доби захворювання проведено в 111 хворих. Одно-, дво- та трисудинне ураження ВА, а також ураження стовбура лівої

Таблиця 8
Ураження вінцевих артерій у хворих з ГІМ

Ураження ВА	I група (n=61)	II група (n=50)
Односудинне	26 (42,62 %)	23 (46,00 %)
Двосудинне	22 (36,07 %)	17 (34,00 %)
Трисудинне	9 (14,75 %)	6 (12,00 %)
Стовбур лівої ВА	4 (6,56 %)	4 (8,00 %)

ВА з однаковою частотою виявляли у хворих обох груп (табл. 8).

Результати оцінки стану епікардіального кровотоку та міокардіальної перфузії на момент аналізу були доступні у 85 пацієнтів (I група – 43 пацієнти та II група – 42 пацієнти, з них 17 пацієнтів з підгрупи IIA). До проведення первинного ПТКА 5 пацієнтам I групи та 3 пацієнтам II групи проведено фібринолітичну терапію тенектеплазою (11,6 % у I групі проти 7,14 % у II групі, $P=0,410$). При проведенні КВГ не виявлено суттєвих відмінностей за станом епікардіального кровотоку між групами (табл. 9). Закрити ВА виявлено у 67,4 % пацієнтів I групи та 71,4 % пацієнтів II групи ($P=0,805$), а також у 82,4 % пацієнтів підгрупи IIA ($P=0,255$ порівняно з I групою). Стентування ВА проведено у 41 (95,3 %) хворого I групи, 39 (92,9 %) хворих II групи та 16 (94,1 %) хворих підгрупи IIA ($P>0,05$ при порівнянні між групами). Кількість використовуваних стентів у середньому становила $1,16\pm 0,05$ у пацієнтів I групи та $1,09\pm 0,04$ у пацієнтів II групи. Стан епікардіального кровотоку у хворих двох груп після ПТКА також суттєво не відрізнявся: кровотік TIMI 3 визначався у 88,4 % пацієнтів I групи та 92,9 % пацієнтів II групи, а також у 88,2 % у підгрупі IIA ($P>0,05$ при порівнянні між групами).

Проведено порівняльну оцінку результатів ППЗВ у хворих, які на момент виконання КВГ мали відкриту (TIMI 2–3 – 26 (30,59 %) хворих) та закрити (TIMI 0–1 – 59 (69,41 %) хворих) ВА. Виявлено, що пацієнти зі спонтанною реканалізацією інфарктзалежної ВА мали значно кращі показники ППЗВ у 1-шу добу ГІМ ($(8,76\pm 1,73)$) проти ($(5,21\pm 0,83)$) % відповідно, $P=0,045$). У I групі також виявлено значно більше хворих, яким не проводили ревазуляризацію протягом 1-ї доби у зв'язку з неінвазивними ознаками спонтанної реканалізації (18,60 % в I групі проти 7,69 % в II групі відповідно, $P=0,048$).

Отримані дані дозволили припустити, що у хворих з результатами ППЗВ > 5 % відбувається активація фібринолізу, яка забезпечує більш час-

Таблиця 9
Стан епікардіального кровотоку до та після первинної ПТКА у хворих з ГІМ

Показник	I група (n=43)	II група (n=42)
До ПТКА		
TIMI 0–1	29 (67,44 %)	30 (71,43 %)
TIMI 2	12 (27,91 %)	9 (21,43 %)
TIMI 3	2 (4,65 %)	3 (7,14 %)
Після ПТКА		
TIMI 0–1	0	0
TIMI 2	5 (11,63 %)	3 (7,14 %)
TIMI 3	38 (88,37 %)	39 (92,86 %)

ту та повну реканалізацію ВА. Раніше було показано, що внутрішньоартеріальна інфузія ацетилхоліну (агоніст ендотелію) сприяє швидкому вивільненню тканинного активатора плазміногену, втім блокада ендотеліальної NO-синтетази (N^G -мометил – L-аргінін) призводить до значного зниження його рівня. Це вказує, що виділення тканинного активатора плазміногену – деякою мірою NO-залежний процес. NO також є активним регулятором процесів тромбоутворення: при агрегації тромбоцитів запускається NO-залежний механізм зворотного зв'язку, обмежуючи цей процес. Першою ланкою цього механізму є вивільнення NO з самих тромбоцитів, що задіяні в процесі тромбоутворення. Друга ланка – це взаємодія тромбоцитів та клітин ендотелію, яка реалізується завдяки вивільненню АДФ з активованих тромбоцитів, що активує ендотеліальну NO-синтетазу (eNOS). Ендотеліальний NO у подальшому запобігає агрегації тромбоцитів та протидіє вазоконстрикторним ефектам тромбоксану A_2 і серотоніну. В умовах дефіциту ендотеліального NO цей захисний механізм не працює, що сприяє вазоконстрикції та тромбоутворенню [9, 25]. Вважається, що дисфункція ендотелію також призводить до зниження рівня тромбомодуліну – білка, який блокує здатність тромбіну розщеплювати фібриноген та активує протеїн C [9]. Саме ці механізми, ймовірно, лежать в основі взаємодії ендотелію і процесів тромбоутворення/фібринолізу, та пояснюють отримані дані. Підтвердженням взаємозв'язку ендотеліальної функції та фібринолізу можуть також служити наші попередні дані щодо зниження ефективності тромболітичної терапії у хворих з поліморфізмом гена eNOS [2].

Виявлені суттєві відмінності між групами при оцінці результатів ревазуляризації за методикою MBG (табл. 10).

Таблиця 10

Стан міокардіальної перфузії після первинної ПТКА у хворих з ГІМ

Показник	I група (n=43)	II група (n=42)	Підгрупа ІІА (n=17)
MBG 1	1 (2,33 %)	4 (9,52 %)	3 (17,65 %)*
MBG 2	6 (13,95 %)	10 (23,81 %)	4 (23,53 %)
MBG 3	36 (83,72 %)	28 (66,67 %)*	10 (58,82 %)*

Примітка. * Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у пацієнтів I групи ($P < 0,05$).

Ця методика дозволяє оцінити міокардіальну перфузію на рівні мікроциркуляції та суттєво доповнює оцінку епікардіального кровотоку за ТІМІ [13]. У низці досліджень саме оцінка за шкалою MBG виявилася найбільш чутливим маркером розвитку несприятливих серцево-судинних ускладнень і смерті після проведення ПТКА у хворих з ГІМ, незалежно від стану епікардіального кровотоку [3, 13, 23]. Методика MBG передбачає бальну (від 0 до 3) оцінку міокардіальної перфузії. При цьому синдром «невідновленого кровотоку» (no reflow) визначається у хворих з оцінкою 0–1 бал, 2 бали за MBG характеризують синдром «уповільненого кровотоку» (slow reflow) та 3 бали – повне відновлення кровопостачання на рівні мікроциркуляції [23, 30]. У нашому дослідженні хворі II групи мали тенденцію, яка набувала статистичної значущості в підгрупі ІІА, до більш частого розвитку синдрому no-reflow. Утім хворі I групи характеризувалися значно кращим відновленням мікроциркуляторного кровотоку після проведення первинної ПТКА.

Зворотний аналіз виявив, що хворі з оцінкою мікроциркуляторної перфузії MBG 3 мали значно кращі результати ППЗВ, ніж хворі із синдромом «уповільненого» або «невідновленого» мікроциркуляторного кровотоку. Так, приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ становив $(7,15 \pm 1,00)$ % у хворих з MBG 3; $(4,00 \pm 0,68)$ % – у хворих з MBG 2 ($P=0,092$ порівняно з MBG 3) та $(1,31 \pm 2,68)$ % – у хворих з MBG 1 ($P=0,130$ порівняно з MBG 3). Відсутність статистичної достовірності можна пояснити малою кількістю хворих з MBG 0–2 та варіабельністю результатів проби. Втім, якщо об'єднати хворих з «уповільненим» та «невідновленим» кровотоком, то результати набувають достовірності ($(7,15 \pm 1,00)$ % при MBG 3 проти $(3,36 \pm 0,96)$ % при MBG 1–2; $P=0,039$).

На сьогодні немає єдиної концепції розвитку синдрому no-reflow. Вважають, що цей синдром

є мультифакторним за своєю природою, але можна виділити 4 основних патогенетичних складових, участь яких визначається як індивідуальними особливостями, так і часом від розвитку ГКС до проведення ревазуляризації. До цих патогенетичних механізмів відносять: ішемічне та реперфузійне пошкодження, дистальну емболізацію та чутливість мікроциркуляції до пошкодження, яка характеризує генетичну або набуту схильність до розвитку цього синдрому [20]. Усі ці патогенетичні механізми описують теорію вторинного (щодо процесів у епікардіальних ВА) пошкодження мікроциркуляції міокарда. Але пояснити тільки за допомогою цієї теорії велику різноманітність клінічних виявів (відсутність скарг, стабільні стенокардія, ГКС з елевацією сегмента ST та без елевації) при морфологічно однакових пошкодженнях атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях досить складно. Не дуже вкладається в цю теорію також значне збільшення ризику повторних коронарних подій протягом перших місяців після ГІМ. На сьогодні багато фактів свідчить про те, що порушення міокардіальної мікроциркуляції можуть передувати дестабілізації атеросклеротичної бляшки і розвитку атеротромбозу і мають суттєву роль у патогенезі гострого коронарного синдрому та розвитку синдрому «невідновленого» кровотоку [16].

У низці досліджень у пацієнтів з ГІМ показано суттєве зменшення коронарного кровотоку (приблизно на 50 %) у ВА, які не обумовлювали розвиток інфаркту [8]. При цьому погіршення кровотоку спостерігали як до, так і після відновлення магістрального кровотоку в інфарктзалежній ВА під час первинної ПТКА, що свідчить швидше на користь глобальних, ніж локальних, порушень міокардіальної мікроциркуляції у хворих з ГІМ [27]. У пацієнтів без значущих стенозів ВА проведення проби з внутрішньокоронарним введенням ацетилхоліну дозволяло виявити групу з високим ризиком серцево-судинних ускладнень (зокрема ГКС) у майбутньому (знижений коронарний резерв), що свідчить про участь ендотеліальної дисфункції в патогенезі цих ускладнень [4]. Такий самий зв'язок між зниженням коронарного резерву та збільшенням кількості перипроцедурних ускладнень та серцево-судинних подій протягом тривалого спостереження було показано і для пацієнтів, яким проводили ПТКА у зв'язку з наявністю значущого ураження ВА. На підтримку ролі ендотеліальної

дисфункції у розвитку синдрому no-reflow виступають також результати проспективних та ретроспективних досліджень з використанням статинів для запобігання його розвитку. В одному з досліджень прийом статинів до розвитку ГІМ передньої локалізації дозволяв на 74 % зменшити ймовірність розвитку синдрому «невідновленого кровотоку» після проведення первинної ПТКА [11]. Результати реєстрів також свідчать, що прийом статинів до розвитку ГІМ або їх призначення у 1-шу добу ГІМ дозволяє запобігти серцево-судинним ускладненням у післяінфарктний період, тоді як відміна цих препаратів при розвитку ГІМ асоціюється з найгіршими результатами [15]. Більше того, призначення великих доз статинів безпосередньо перед проведенням первинної ПТКА дозволяло зменшити розмір інфаркту міокарда та запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень [21]. Збільшення частоти випадків спонтанної реканалізації інфарктзалежної ВА та зменшення розмірів інфаркту міокарда було також продемонстровано при застосуванні інгібіторів АПФ (поліпшують функцію ендотелію) у передінфарктний період [14].

Висновки

1. Хворі з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST характеризуються низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні проби з потокозалежною вазодилатацією в першу добу, що свідчить про початкові порушення ендотеліальної функції з подальшим її поліпшенням на тлі сучасного лікування.

2. Результати проби з потокозалежною вазодилатацією в першу добу у хворих з гострим інфарктом міокарда не залежать від основних клініко-анамнестичних характеристик, переважної локалізації інфаркту міокарда та ступеня ураження вінцевих артерій, але корелюють з рівнем глюкози на момент госпіталізації.

3. Ендотеліальна дисфункція в першу добу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST асоціюється з рідшою спонтанною реканалізацією інфарктзалежної вінцевої артерії та частішим розвитком синдрому no-reflow після проведення первинної перкутанної транслюмінальної ангіопластики, що може обумовлювати більшу частоту випадків внутрішньогоспітальних ускладнень.

Література

1. Пархоменко А.Н., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 3.
2. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Іркин О.И. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами-распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения // Укр. кардіол. журн.– 2009.– Додаток 1. – С. 15–24.
3. Brener S.J., Dizon J., Mehran R. et al. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: Analysis from the HORIZONS-AMI trial // Amer. Heart J.– 2013.– Vol. 166 (4).– P. 676–683.
4. Britten M.B., Zeiher A.M., Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome // Coron. Artery Dis.– 2004.– Vol. 15.– P. 259–264.
5. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340.– P. 1111–1115.
6. Chen S.M., Tsai T.H., Hang C.L. et al. Endothelial dysfunction in young patients with acute ST-elevation myocardial infarction // Heart Vessels.– 2011.– Vol. 26 (1).– P. 2–9.
7. Du X.L., Edelstein D., Dimmeler S. et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site // J. Clin. Investigation.– 2001.– Vol. 108 (9).– P. 1341–1348.
8. Gibson C.M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs // Circulation.– 2000. – Vol. 101.– P. 125–130.
9. Gregory Y.H. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipid factors and endothelial functions in women undergoing surgical menopause: implications for prevention for atherosclerosis // Am. Heart J.– 1997.– Vol. 134 (4).– P. 164–771.
10. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Circulation.– 2001.– Vol. 104 (22).– P. 2673–2678.
11. Iwakura K., Ito H., Kawano S. et al. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction // Eur. Heart J.– 2006.– Vol. 27.– P. 534–539.
12. Jensen C.J., Eberle H.C., Nassenstein K. et al. Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI // Clin. Res. Cardiol.– 2011.– Vol. 100 (8).– P. 649–659.
13. Kampinga M.A., Nijsten M.W., Gu Y.L. et al. Is the myocardial blush grade scored by the operator during primary percutaneous coronary intervention of prognostic value in patients with ST-elevation myocardial infarction in routine clinical practice? // Circ. Cardiovasc. Interv.– 2010.– Vol. 3 (3).– P. 216–223.
14. Kennon S., Barakat K., Hitman G.A. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with reduced troponin release in non-ST-elevation acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol.– 2001.– Vol. 38.– P. 724–728.
15. Lenderink T., Boersma E., Gitt A.K. et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes // Eur. Heart J.– 2006.– Vol. 27 (15).– P. 1799–1804.
16. Lerman A., Holmes D.R., Herrmann J., Gersh B.J. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? // Eur. Heart J.– 2007.– Vol. 28 (7).– P. 788–797.
17. Liu Y., Yang Y.M., Zhu J. et al. Haemoglobin A(1c), acute

- hyperglycaemia and short-term prognosis in patients without diabetes following acute ST-segment elevation myocardial infarction // *Diabet. Med.*– 2012.– Vol. 29 (12).– P. 1493–1500.
18. Luppi P., Cifarelli V., Tse H. et al. Human C-peptide antagonises high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor- κ B pathway // *Diabetologia.*– 2008.– Vol. 51 (8).– P. 1534–1543.
19. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis.*– 1995.– Vol. 118.– P. 81–90.
20. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L., Crea F. Myocardial no-reflow in humans // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54.– P. 281–292.
21. Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49 (12).– P. 1272–1278.
22. Piga R., Naito Y., Kokura S. et al. Short-term high glucose exposure induces monocyte-endothelial cells adhesion and transmigration by increasing VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells // *Atherosclerosis.*– 2007.– Vol. 193 (2).– P. 328–334.
23. Prasad S., Meredith I.T. Current Approach to Slow Flow and No-Reflow A preventive approach appears to be the best strategy based on current understanding of this phenomenon // *Cardiac. Interventions. Today.*– 2008.– N 1.– P 43–51.
24. Schächinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101.– P. 1899–1906.
25. Shechter M., Shechter A., Hod H. et al. Brachial artery endothelial function predicts platelet function in control subjects and in patients with acute myocardial infarction // *Platelets.*– 2012.– Vol. 23 (3).– P. 202–210.
26. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33 (20).– P. 569–619.
27. Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T. et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101.– P. 948–954.
28. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group // *New Engl J. Med.*– 1985.– Vol. 312 (14).– P. 932–936.
29. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2011.– Vol. 300.– P. 2–12.
30. Van't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H. et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction myocardial blush grade // *Circulation.*– 1998.– Vol. 97.– P. 2302–2306.

Надійшла 13.03.2016 р.

Эндотелийзависимая вазодилатация у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST и восстановленным коронарным кровотоком: механизмы развития и значение для клинического течения заболевания

Я.М. Лутай, А.Н. Пархоменко, А.А. Степура, О.И. Иркин, Д.А. Белый, А.В. Шумаков, А.А. Сопко, Ю.Н. Соколов

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

Цель работы – оценить функцию эндотелия в динамике острого периода инфаркта миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST по результатам пробы с потокозависимой вазодилатацией и определить связь ее нарушений с развитием синдрома «невозобновленного кровотока» и осложнениями госпитального периода заболевания.

Материал и методы. В исследование включен 151 пациент с острым коронарным синдромом с элевацией ST. Больные поступили в течение первых 12 ч от развития симптомов заболевания. У всех пациентов проведена проба с потокозависимой вазодилатацией (ППЗВ) при поступлении (в среднем через $(13,8 \pm 1,5)$ ч от развития симптоматики) и на 7-е сутки.

Результаты. Выявлено, что пациенты с острым ИМ с элевацией ST характеризуются снижением прироста диаметра плечевой артерии при проведении ППЗВ в 1-е сутки с последующим ее улучшением на фоне современной терапии ($P=0,014$). Результаты ППЗВ в 1-е сутки не зависели от основных клинико-anamnestических характеристик, локализации острого ИМ и выраженности поражения венечных артерий, но коррелировали с исходным уровнем глюкозы ($r=-0,29$, $P=0,004$).

Выводы. Снижение прироста диаметра плечевой артерии $< 5\%$ при проведении ППЗВ ассоциировалось с более редкой спонтанной реканализацией инфарктзависимой венечной артерии и более частым развитием синдрома no-reflow после первичной ангиопластики, что обусловило большую вероятность внутригоспитальных осложнений (развитие острой левожелудочковой недостаточности, смерть) в этой группе. Наихудшие результаты течения госпитального периода отмечены у больных с парадоксальной реакцией при проведении ППЗВ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, проба с потокозависимой вазодилатацией, эндотелиальная дисфункция, синдром no-reflow.

The endothelium-dependent vasodilation in revascularized patients with ST elevation acute coronary syndrome and patent infarct-related coronary artery: mechanisms and implications for the clinical course of the disease

Ya.M. Lutay, O.M. Parkhomenko, A.O. Stepura, O.I. Irkin, D.O. Belyi, O.V. Shumakov, O.O. Sopko, Yu.M. Sokolov

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

The aim – to assess flow-dependent vasodilation in acute phase of STEMI and determine the association of impaired reactive hyperemia with no-/slow-reflow syndrome development and clinical complications of STEMI. Decreased flow-mediated brachial artery dilation (FMD) was associated with death and cardiovascular events in different categories of patients but was not thoroughly studied in recent acute MI.

Material and methods. 151 patients with ST elevation MI were investigated. All patients were admitted during first 12 hours after symptoms onset and treated according to current guidelines. Endothelium-dependent FMD was measured using high-resolution ultrasound at admission (13.8 ± 1.5 hours after MI onset) and at day 7.

Results. Patients with recent ST elevation MI had initially reduced brachial artery FMD with further improvement of endothelial function to day 7 (6.41 ± 0.53 % at day 1 vs 8.25 ± 0.49 % at day 7, $P=0.014$). The results of FMD test at the day of admission were not associated with any of the major risk factors, MI characteristics or initial laboratory markers, except glucose level ($r=-0.29$, $P=0.004$).

Conclusions. Patients with preserved endothelial function at day 1 significantly more often had complete recovery of coronary microcirculation (Myocardial Blush Grade 3) after primary PTCA (83.7 % of patients with $FMD \geq 5$ % vs 66.7 % of patients with $FMD < 5$ %, $P=0.047$). Impaired reactive hyperemia ($FMD < 5$ %) was associated with no- /slow-reflow development and complicated index hospitalisation (death and acute heart failure development). The worst hospital outcomes were observed in patients with $FMD \leq 0$ %.

Key words: acute coronary syndrome, flow-mediated brachial artery dilation, endothelial dysfunction, no-reflow.

УДК 616.127–085.273.55

Шкала оцінки ризику госпітальної летальності STIMUL у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST

С.В. Король

Українська військово-медична академія, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, реєстр, шкала, госпітальна летальність

Відомо багато чинників ризику, які можуть мати несприятливий прогностичний ефект, однак ізольовано вони рідко дозволяють визначити подальший перебіг захворювання. Тому оцінка ризику виникнення ускладнень у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) заснована на мультіваріантних моделях – шкалах [2, 4, 6–10].

Стратифікація ризику за цими шкалами має бути точною, надійною і, бажано, нескладною та доступною, пов'язаною з найменшими витратами. Більшість шкал розроблено на базі даних клінічних досліджень (TIMI-STEMI, In-TIME II, PAMI, CADILLAC, PURSUIT, GUSTO та ін.), в які входили хворі певних категорій [6–10]. Тому під час валідації деяких шкал з'ясувалося, що їхня інформативність обмежена. У модель оцінки ризику PURSUIT входили хворі з ГКС без елевації сегмента ST [4]. У шкали PAMI, CADILLAC входили пацієнти з ГКС з елевацією сегмента ST, яким проводили черезшкірне коронарне втручання [6, 8], а модель TIMI-STEMI була придатна лише для прогнозування тридцятиденної смертності хворих після тромболізису [7]. З огляду на те, що за даними реєстрового дослідження, здійсненого ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, реперфузійну терапію (РТ) було проведено в 30,3 % пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ) в Україні [5], то для більшості хворих у нашій країні, яким не від-

новлювали прохідність інфарктзалежної артерії, використовувати ці шкали неможливо.

На сьогодні однією з найточніших вважають шкалу GRACE, розроблену на підставі міжнародного реєстру ГКС [10]. Однак Україна не брала участі у створенні цього реєстру.

Мета роботи – розробити шкалу стратифікації ризику госпітальної летальності для хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.

Матеріал і методи

У реєстр STIMUL (з елевацією ST Інфаркти Міокарда в Україні та Летальність, свідоцтво про реєстрацію авторського права № 49626 від 7.06.2013 р.) увійшли 1103 хворих з ГКС з елевацією сегмента ST віком 18 років і більше, які були госпіталізовані в кардіологічні та кардіохірургічні стаціонари м. Вінниці та м. Хмельницького (3 центри) за період від січня 2008 до червня 2011 р. протягом перших 24 год з моменту розвитку симптомів [1].

Умови реєстру передбачали аналіз даних усіх пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST, які відповідали критеріям залучення та дали усну інформовану згоду на участь у дослідженні. Введення пацієнтів у дослідження не повинно було впливати на стратегію його лікування в стаціонарі.

Критерії залучення: типовий больовий синдром; зміни на ЕКГ: підйом сегмента ST ≥ 1 мм як мінімум у двох суміжних відведеннях або, ймовірно, нова повна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Критерії вилучення: смерть хворого до госпіталізації; ІМ, як ускладнення первинних коронарних втручань, аортокоронарного шунтування.

Дані оброблено за допомогою програм Microsoft Excel і SAS 9.1 for Windows 2000. Для парних параметричних вимірювань застосовували t-критерій Стьюдента. Статистично значущою вважали різницю при $P < 0,05$.

Для категоріальних величин наявність статистичного зв'язку з результативною ознакою (госпітальна летальність та дворічна смертність) визначали за допомогою кростабуляційного аналізу на підставі показника χ^2 . Відносну силу зв'язків оцінювали за допомогою коефіцієнта ϕ (для чотирипольних таблиць) і коефіцієнтів V Крамера та зв'язаності (для асиметричних таблиць) із подальшим обчисленням відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Для даних метричної шкали зв'язок визначали методом бінарної логістичної регресії.

Змінні, які демонстрували значущий сильний зв'язок із результативною ознакою, комбінували в моделі в багатофакторній логістичній регресії на підставі критеріїв χ^2 , 2Log передбачення, R^2 Кокса і Снелла та R^2 Нагелькерка. Крім того, тестували можливі ефекти взаємодії змінних. Із регресійного аналізу до уваги брали не тільки безпосередньо ВШ, а й розмах відношення. Також враховували зафіксовану кількість летальних наслідків як у початковому наборі даних, так і у випадкових вибірках. У результаті було складено орієнтовне ранжування незалежних прогностичних чинників між собою з присвоєнням останнім певної кількості балів для створення кумулятивної шкали ризиків госпітальної летальності та дворічної смертності.

У подальшому проводили ROC-аналіз із побудовою відповідної кривої (c-statistic), яка дозволила визначити величину з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності відносно прогнозування певної події і поділити хворих на категорії низького та високого ризику.

Створену модель також тестували на випадковій вибірці, до якої увійшло 175 хворих з ГКС з елевацією сегмента ST. Вказане дозволило стверджувати, що ризики відрізкам шкали присвоєні коректно, оскільки коливання відсотків

смертності у спостереженнях не перевищувало 3,0 %.

Для порівняння можливості передбачення летального наслідку моделлю оцінки ризику STIMUL та шкалою GRACE визначали коефіцієнт детермінації R^2 .

Результати та їх обговорення

У хворих з ГКС з елевацією сегмента ST встановлено статистично значущі зв'язки ($P < 0,001$) між госпітальною летальністю та ознаками гострої серцевої недостатності (СН) за Killip при госпіталізації ($\chi^2=379,6$; $\phi=0,6$), рівнем артеріального тиску ($\chi^2=360,1$; $\phi=0,6$), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) ($\chi^2=264,2$; $\phi=0,5$); частотою скорочень серця (ЧСС) при госпіталізації ($\chi^2=180,7$; $\phi=0,4$), часом до госпіталізації ($\chi^2=53,4$; $\phi=0,2$), віком ($\chi^2=47,7$; $\phi=0,2$), рівнем гемоглобіну ($\chi^2=43,6$; $\phi=0,2$), жіночою статтю ($\chi^2=39,2$; $\phi=0,2$), передньою локалізацією ІМ ($\chi^2=14,9$; $\phi=0,1$), ознаками СН в анамнезі ($\chi^2=14,1$; $\phi=0,1$), проведенням РТ ($\chi^2=9,1$; $\phi=0,1$) та надлишковою масою тіла ($\chi^2=8,1$; $\phi=0,1$).

Концентрація тропоніну I у померлих у стаціонарі становила ($49,3 \pm 6,8$) нг/мл порівняно з ($15,2 \pm 1,0$) нг/мл у хворих, яких виписали з відділення ($P < 0,001$).

За результатами ROC-аналізу, значення систолічного артеріального тиску (САТ) менше 100 мм рт. ст., ЧСС 100 за 1 хв та вище, гемоглобіну менше 100,0 г/л, ШКФ 65,0 мл/хв і менше, тропоніну I 8,0 нг/мл та більше мали найбільшу прогностичну цінність у визначенні несприятливого наслідку у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST.

У подальшому вищевказані фактори використовували для побудови моделі оцінки ризику госпітальної летальності методом багатофакторної логістичної регресії (табл. 1) [3].

У хворих з ГКС з елевацією сегмента ST, які увійшли в дослідження, незалежними прогностичними чинниками несприятливого наслідку в стаціонарі були: вік, жіноча стать, рівень САТ, ЧСС, ШКФ, концентрація тропоніну I, вміст гемоглобіну, гостра СН за Killip при госпіталізації, непроведення реперфузії та ознаки хронічної СН в анамнезі.

Регресії обчислювали кілька разів, разом із деяким перетворенням факторів: групи гострої СН за Killip збільшували, а за віком, навпаки, розбивали на групи, оскільки з віком ризик летального наслідку зростав. Крім того, тестували

Таблиця 1

Предиктори госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST, визначені методом логістичної регресії

Показник	B	Стандартна похибка	Критерій Вальда	Ступені свободи	P	ВШ	95 % ДІ
Вік	0,02	0,02	2,13	1	<0,05	1,02	1,0–1,05
Жіноча стать	1,81	0,35	27,42	1	<0,001	6,09	3,10–11,97
CAT < 100 мм рт. ст.	1,76	0,34	26,12	1	<0,001	5,82	2,96–11,42
ЧСС \geq 100 за 1 хв	0,72	0,35	4,33	1	<0,05	2,06	1,04–4,05
Гемоглобін < 100 г/л	0,55	0,39	1,97	1	<0,05	1,73	1,80–3,74
ШКФ \leq 65 мл/хв	1,08	0,34	10,21	1	<0,001	2,93	1,52–5,67
Гостра СН \geq II класу за Killip	2,24	0,31	50,81	1	<0,001	9,37	5,06–17,34
Ознаки хронічної СН	0,42	0,12	2,23	1	<0,05	1,12	1,04–2,33
РТ	0,79	0,38	4,42	1	<0,05	2,21	1,06–4,62
Константа	-8,89	1,03	73,80	1	<0,001	0,00	-

ефекти взаємодії змінних. Оскільки смертність у чоловіків та жінок варіювала в різних вікових групах, було прийнято рішення не вводити стать як окремий чинник до шкали. Вказані перетворення дозволили наповнити категорії чинників ризику достатньою кількістю спостережень для проведення подальшого аналізу.

На підставі ВШ та їх розмаху, значень відношення розмахів кожному чиннику було надано певну кількість балів та складено шкалу госпітальної летальності (табл. 2) [3].

У модель оцінки ризику госпітальної летальності ввійшли: вік, ознаки гострої СН за Killip при госпіталізації, рівень САТ менше 100 мм рт. ст., ЧСС 100 за 1 хв і більше, ШКФ 65,0 мл/хв і менше, рівень гемоглобіну менше 100,0 г/л та тропоніну I \geq 8,0 нг/мл і більше, проведення РТ, ознаки СН в анамнезі.

Підсумовування балів дозволило визначити ризик госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST (табл. 3).

Відповідно значення від 0 до 6,5 бала відповідали низькому ризику летального наслідку в стаціонарі (1,0 %); 7,0–11,5 бала – помірному (4,0–5,0 %); 12,0–16,5 – високому (25,0–30,0 %); 17 і більше балів – дуже високому (\geq 85,0 %). Критичним середнім значенням, при якому суттєво збільшувався ризик пацієнта з ГКС з елевацією сегмента ST померти в стаціонарі, було 15,5 бала.

При тестуванні валідності шкали методами t-тесту та логістичної регресії виявили, що можливість передбачення летальних наслідків та виживання у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST у стаціонарі за допомогою моделі оцінки ризику STIMUL статистично значуща ($P < 0,001$).

Таблиця 2

Шкала оцінки ризику госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST

Незалежний прогностичний чинник	ВШ	95 % ДІ	Відношення розмаху	Летальність у вибірках, %	Бали для підсумовування	
Вік, роки	< 45	-	-	<7,0	0,5	
	45–59	1,23	1,02–1,99	1,95	1,0	
	60–69	1,47	1,34–3,03	2,26	2,5	
	70–79	2,81	2,53–3,71	1,46	34,0	3,5
	\geq 80	3,71	3,01–3,95	1,31	25,0	5,0
Гостра СН, клас за Killip	0–I	-	-	-	0,5	
	II–III	3,61	3,01–11,41	3,79	62,0	2,0
	IV	9,37	5,06–17,34	3,42	25,0	5,0
САТ < 100 мм рт. ст.	5,82	2,96–11,42	3,86	11,0	3,0	
ЧСС \geq 100 за 1 хв	2,06	1,04–4,05	3,89	51,0	2,5	
Гемоглобін < 100,0 г/мл	1,73	1,03–3,74	3,63	25,0	2,0	
ШКФ \leq 65,0 мл/хв	1,82	1,34–10,21	7,61	64,0	4,0	
Тропонін I \geq 8,0 нг/мл	2,12	1,98–7,28	3,68	15,0	1,5	
РТ	Так	-	-	-	0,5	
	Ні	2,21	1,06–4,62	4,36	18,0	2,0
Ознаки СН в анамнезі	1,12	1,04–2,33	2,24	20,0	1,0	

Таблиця 3

Оцінка ризику госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST

Сума балів	Ризик, %	Ризик
≤ 6,5	1,0	Низький
7,0–11,5	4,0–5,0	Помірний
12,0–16,5	25,0–30,0	Високий
≥ 17,0	≥ 85,0	Дуже високий

Таблиця 4

Ймовірність передбачення госпітальної летальності шкалою STIMUL у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST

Площа під кривою	Стандартна похибка	P	95 % ДІ
0,94	0,02	<0,001	0,90–0,98

Використовуючи регресійний аналіз, провели оцінку збігу випадків летальних наслідків у стаціонарі серед хворих, які увійшли до реєстру, та можливості передбачення останніх за шкалою госпітальної летальності. Виявлено, що при тестуванні шкала передбачає госпітальну летальність у 57,10 % випадків, а можливість хворого вижити – у 98,8 % (ВШ 1,66; 95 % ДІ 1,44–1,92; $P < 0,001$) і тому є високоінформативною.

У табл. 4 та на рисунку представлені c-statistic та ROC-крива для шкали оцінки ризику госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST. ROC-крива не перетинає діагональну лінію абсолютно неінформативного тесту, а більша площа під кривою (c-statistic) – 94,0 %

(95 % ДІ 0,90–0,98; $P < 0,001$) свідчить про високу прогностичну значущість шкали. При порівнянні c-statistic для шкали TIMI становило 0,65 [7]; GRACE – 0,83 [10]. Вказане свідчить про високу прогностичну значущість шкали STIMUL.

При порівнянні можливості передбачити летальний наслідок за шкалами STIMUL та GRACE варіація становила 75,9 %. Вказане свідчить, що шкали суттєво збігаються, проте не настільки, щоб можна було одну замінити іншою, оскільки існують 24 % дисперсії ознаки, які шкала GRACE не пояснює.

Висновки

1. У шкалу госпітальної летальності STIMUL увійшли 9 прогностичних чинників: вік, ознаки гострої серцевої недостатності за Killip при госпіталізації, рівень систолічного артеріального тиску, частота скорочень серця, швидкість клубочкової фільтрації, рівень гемоглобіну менше 100,0 г/л та тропоніну I 8,0 нг/мл і більше, проведення реперфузійної терапії та ознаки серцевої недостатності в анамнезі.

2. Шкала госпітальної летальності дозволяє поділяти хворих з гострим коронарним синдромом на групи з низьким ($\leq 6,5$ бала), середнім (7,0–11,5), високим (12,0–16,5) та дуже високим ($\geq 17,0$ бала) ризиком несприятливого прогнозу в стаціонарі. Критичне значення, при якому сут-

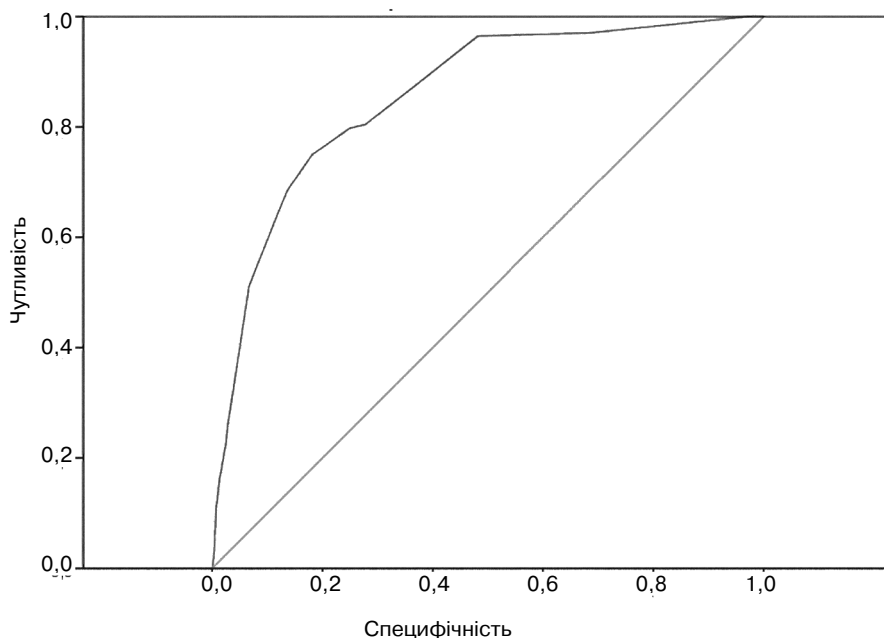


Рисунок. Крива ROC для шкали оцінки ризику госпітальної летальності у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST.

тево збільшується ризик летальності хворого з гострим коронарним синдромом, – 15,5 бала.

3. Шкала госпітальної летальності є високоінформативною: передбачення летальності – у 57,1 % випадків, виживання хворого в стаціонарі – у 98,8 % (c-statistic 94,0 %, $P < 0,001$).

4. При аналізі зв'язку між шкалами оцінки ризику STIMUL та GRACE встановлено, що моделі подібні, але існують 24 % дисперсії ознаки, які шкала GRACE не пояснює.

Література

1. Валуєва С.В., Денисюк В.І. Пілотний реєстр гострих коронарних синдромів з елевацією сегмента ST «STIMUL»: характеристика хворих, організація медичної допомоги на госпітальному етапі лікування // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 3. – С. 72–79.
2. Копиця М.П., Титаренко Н.В., Біла Н.В. та ін. Модель оцінки ризику розвитку летального виходу при гострому коронарному синдромі // Укр. кардіол. журн. – 2012. – Додаток 1. – С. 117.
3. Король С.В. Спосіб прогнозування госпітальної летальності при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST. – Пат. UA № 83743, G01N33/00. Заявка на патент

№ и 201304439. – Заявл. 9.04.2013, опубл. 25.09.2013. – Бюл. № 18, 2013.

4. Пархоменко О.М., Гур'єва О.С., Іркін О.І. та ін. Шкала оцінки ризику несприятливих віддалених наслідків інфаркту міокарда // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 23–30.

5. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Дашан Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1 (81). – С. 20–24.

6. Addala S., Grines C.L., Dixon S.R. et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score) // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 629–632.

7. Antman E.M., Cohen M., Bernink P. et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – P. 835–842.

8. Halkin A., Singh M., Nikolsky E. et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1397–1405.

9. Morrow D.A., Antman E.M., Giugliano R.P. et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST elevation myocardial infarction: An In TIME II Substudy // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P.1571–1575.

10. Pieper K.S., Gore J.M., FitzGerald G. et al. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 157. – P. 1097–1105.

Надійшла 27.11.2015 р.

Шкала оценки риска госпитальной летальности STIMUL у пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST

С.В. Король

Українська військово-медична академія, Київ

Цель работы – разработать шкалу стратификации риска госпитальной летальности для больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией сегмента ST.

Материал и методы. В регистр острых коронарных синдромов с элевацией сегмента ST – STIMUL – вошли 1103 пациента с острым коронарным синдромом, которые были госпитализированы в кардиологические стационары г. Винницы и г. Хмельницкого (3 центра) с января 2008 до июня 2011 г.

Результаты. В шкалу госпитальной летальности вошли 9 независимых прогностических факторов неблагоприятного прогноза: возраст, признаки острой сердечной недостаточности по Killip при поступлении, уровень систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст., частота сокращений сердца 100 в 1 мин и более, скорость клубочковой фильтрации 65,0 мл/мин и ниже, уровень гемоглобина менее 100,0 г/мл и тропонина I 8,0 нг/мл и более, проведение реперфузионной терапии и признаки сердечной недостаточности в анамнезе. Каждому из факторов было предоставлено определенное количество баллов, суммирование которых позволило определить риск госпитальной летальности. Значения от 0 до 6,5 балла соответствовали низкому риску летального исхода в стационаре (1,0 %), 7,0–11,5 балла – умеренному (4,0–5,0 %), 12,0–16,5 – высокому (25,0–30,0 %), 17 и более – очень высокому ($\geq 85,0$ %). Критическим значением, при котором существенно увеличивался риск пациента с ОКС с элевацией ST умереть в стационаре, было 15,5 балла.

Выводы. При тестировании шкала предусматривала госпитальную летальность 57,10 % лиц, выживаемость больных в стационаре – 98,8 % (c-statistic – 94,0 %; $P < 0,001$), что свидетельствует о высокой прогностической значимости шкалы.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST, реєстр, шкала, госпітальна летальність.

The STIMUL risk score for in-hospital mortality in patients with ST segment elevation acute coronary syndrome

S.V. Korol

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

The aim – to develop a risk model to predict in-hospital mortality in patients with ST segment elevation acute coronary syndrome.

Material and methods. The prospective survey STIMUL included data regarding characteristics, treatment, and outcome of 1103 patients with ST segment elevation acute coronary syndromes diagnosed in Vinnitsya and Chmelnytsky regions.

Results. The risk predicting model of in-hospital mortality uses the weighted risk score being derived from 9 adverse risk factors, such as: older age, higher Killip class, lower systolic blood pressure and hemoglobin, elevated heart rate and serum creatinine, no reperfusion, elevated serum cardiac markers (≥ 8 ng/dl), history of heart failure. The risk score model validates in-hospital mortality risk as low (1 %; ≤ 6.5 points), middle (4–5 %; 7–11.5 points), high (25–30 %; 12–16.5 points) and very high score (≥ 85 %; ≥ 17 points).

Conclusions. This model is a simple robust tool for prediction of death in STEMI patients and has excellent discriminative ability (c-statistic = 0,94).

Key words: ST segment elevation acute coronary syndrome, survey, risk predicting model, in-hospital mortality.

УДК 616.12-008.313-085.847+612.173.1

Ремоделювання міокарда після кардіоверсії та предиктори збереження синусового ритму у хворих із персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження

О.С. Сичов, А.О. Бородай, Л.Л. Вавілова

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *фібриляція передсердь, ремоделювання міокарда, контроль ритму серця*

Фібриляція передсердь (ФП) – найчастіша аритмія у світі, з поширеністю в загальній популяції 1–2 %, яка становить серйозну проблему для громадського здоров'я та зумовлює значні витрати в системі охорони здоров'я у будь-якій країні світу. Дані епідеміологічних досліджень демонструють подальше зростання виникнення та поширення ФП [2]. Незважаючи на високу ефективність кардіоверсії (> 90 %) для відновлення синусового ритму (СР), відновлений СР протягом року зберігається менш ніж у половини пацієнтів [1]. Пошук та уточнення найбільш оптимальних предикторів збереження СР є важливим, оскільки це допомагає у прийнятті оптимального рішення щодо стратегії ведення хворого з ФП та у визначенні групи пацієнтів, які матимуть переваги саме від відновлення СР.

Мета роботи – оцінити ремоделювання міокарда після кардіоверсії та вивчити предиктори контролю синусового ритму при спостереженні протягом 21 місяця.

Матеріал і методи

У проспективному поздовжньому дослідженні взяли участь 95 хворих із персистентною формою ФП (28 (29,5 %) жінок та 67 (70,5 %) чоловіків). Діагностували аритмію вперше у 32 (34,0 %) осіб. Тривалість ФП становила в середньому 4,1 року, а середня тривалість епізоду – 4,2 міс. Більшість пацієнтів мали симптоми арит-

мії, адже повідомлений хворими III–IV клас за EHRA відзначено у 61 (64,2 %) пацієнта. Водночас III–IV функціональний клас (ФК) за NYHA виявлено у 16 (16,8 %) осіб. Основними захворюваннями були: ішемічна хвороба серця (39 (41,1 %) пацієнтів), гіпертонічна хвороба (35 (36,8 %)), міокардіофіброз (11 (11,6 %)), гіпертрофічна кардіоміопатія (8 (8,4 %)), метаболічна кардіоміопатія (2 (2,1 %)). Супутню артеріальну гіпертензію відзначено у 74 (80,4 %) пацієнтів, цукровий діабет – в 11 (11,8 %), а перенесений інфаркт міокарда – в 9 (9,7 %). Усім хворим протягом госпіталізації було відновлено СР.

Виділено дві групи обстежених: перша – 52 (54,7 %) пацієнти, у яких у подальшому утримувався СР, і друга – 43 (45,3 %) хворих, у яких виник повторний епізод аритмії.

Тривалість спостереження – 21 місяць. Під рецидивом ФП розуміли виникнення після відновлення СР епізоду аритмії тривалістю більше 3 діб, який був причиною звернення по медичну допомогу, оскільки більшість пацієнтів, особливо зі збереженням СР більше 3 міс, повідомляли про короткі пароксизми ФП, які не потребували ніякого втручання або вимагали застосування «таблетки в кишені» для відновлення СР.

При повторному спостереженні виявлено, що регулярно антиаритмічні засоби приймали лише 54,7 % хворих: 37,8 % – аміодарон, 11,7 % – пропafenон, 5,3 % – етацизин та 2,1 % – соталол. Бета-адреноблокатори засто-

совували 45,3 % пацієнтів, антагоністи кальцію – 14,7 %, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) – 64,2 %, статини – 31,9 %, варфарин – 52,9 % хворих, а 41,2 % пацієнтів не приймали жодного антикоагулянтного або антитромбоцитарного засобу.

Основними критеріями вилучення була симптомна і часто пароксизмальна форма ФП перед епізодом аритмії, постійна форма ФП, неефективна кардіоверсія. Іншими критеріями вилучення були: гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, пухлини серця, виражений клапанний стеноз або виражена клапанна недостатність дегенеративного чи запального походження, недавнє хірургічне втручання на відкритому серці, відмова від участі у дослідженні, виражена ниркова недостатність з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв, підвищення рівня печінкових ферментів більш ніж утричі.

Усім хворим проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвукових апаратах Toshiba apilio XG та Phillips HD 11 XE з використанням мультипланових черезстравохідних датчиків з частотою 5 МГц та 2–7 МГц за загальноприйнятою методикою з одночасним моніторингом ЕКГ. Показники трансторакальної ехокардіографії отримані з апікальної та парастернальної позицій за допомогою режиму 2D, згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії [13]: індекс об'єму лівого передсердя (ЛП), діаметр ЛП, індекс кінцеводіастолічного (ІКДО) та кінцевосистолічного (ІКСО) об'єму лівого шлуночка (ЛШ) бі-план, індекс об'єму правого передсердя (ПП) та фракція викиду (ФВ) ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ за методом площа – довжина, товщина міжшлуночкової перегородки перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу. Індeksi об'ємів розраховано 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 E) та тканинну доплерографію для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі (Em) на латеральному й медіальному сегментах кільця мітрального клапана. За допомогою тканинної доплерографії також оцінювали систолічну хвилю на тих самих сегментах мітрального клапана (Sm) з метою додаткового дослідження систолічної функції ЛШ і систолічну хвилю на

латеральному сегменті кільця тристулкового клапана (St) в імпульсному режимі тканинної доплерографії [16].

Дані представлено у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD). Різницю між різними групами хворих аналізували за допомогою критерію χ^2 Пірсона для дискретних змінних. Для цензурованих спостережень періодів життя застосовували функцію життя, функцію виживання за допомогою методу множинних оцінок Каплана – Мейєра. Для оцінювання залежності між багатовимірними змінними із значеннями типу періодів життя використовували модель пропорційних інтенсивностей Кокса з розрахунком критерію F Кокса. Відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчий інтервал (ДІ) розраховували для оцінки дисперсії відношення ризику [4]. Статистичний аналіз виконано з використанням пакета програм Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Різницю показників при $P < 0,05$ розцінювали як статистично значущу.

Результати та їх обговорення

На першому етапі спостереження порівнювали основні ехокардіографічні показники пацієнтів до кардіоверсії та при повторному обстеженні окремо у виділених групах та в осіб із повторним епізодом аритмії. Крім того, порівняли вихідні дані хворих між групами (табл. 1). На початку дослідження пацієнти обох груп були повністю зіставні за основними клініко-ехокардіографічними характеристиками, а відрізнялися лише за показником ТМШП у діастолу, який був достовірно більшим у групі з повторним епізодом ФП ($P=0,02$).

Персистентна ФП призводила до значущих структурно-функціональних змін міокарда, а саме: до зниження скоротливої функції ЛШ, помірної дилатації ЛП та невеликої – правого передсердя, до підвищення систолічного тиску в легеневій артерії та виявлення помірної-вираженої функціональної мітральної регургітації. Цей ступінь регургітації виявлено в середньому у 25 % хворих загальної групи. При повторному дослідженні в пацієнтів із CP зазначений ступінь регургітації виявляли лише у 5,8 % проти 23,8 % осіб з повторним епізодом аритмії ($P=0,01$). При порівнянні вихідних даних з результатами повторного дослідження в групі з ФП не виявлено статистично значущої різниці за всіма показниками. З іншого боку, пацієнти зі збереженим

Таблиця 1

Основні демографічні, клінічні та ехокардіографічні показники, порівняння їх між групами пацієнтів з повторним епізодом ФП і збереженим СР перед кардіоверсією та при повторному дослідженні, $M \pm SD$

Показник	Група ФП до КВ (n=43)	Група ФП після КВ (n=43)	P_1	Група СР до КВ (n=52)	Група СР після КВ (n=52)	P_2
Вік, роки	57,6±8,9	60,3±9,4	0,2	61±9,5	62±9,4	0,6
Тривалість аритмії, роки	4,0±5,5	–	–	4,1±5,9	–	–
Тривалість епізоду, міс	3,5±5,8	5,8±8,7	0,2	4,9±5,6	–	–
Клас за EHRA	2,7±0,6	2,6±0,7	0,8	2,6±0,9	2,6±0,8	0,9
ФК за NYHA	2,0±0,8	2,2±0,9	0,16	2,0±0,6	1,6±0,5	<0,0001
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,9±1,3	2,4±1,5	0,2	2,1±1,3	2,4±1,2	0,4
ЧШС за 1 хв	108,6±20,6	107± 25,3	0,9	105±23	64,9±6,0	<0,001
САТ, мм рт. ст.	132±17,7	132,4±21,6	0,8	132±17,0	134±15,5	0,8
ІКДО, мл/м ²	56,1±15,7	53,1±16	0,2	58,5±20	58,0±17,3	0,9
ФВ ЛШ, %	51,6±10,7	50,7±11,9	0,7	50,7±13,1	59,6±11,7	<0,0001
Sm ср, см/с	7,2±2,2	6,8±2,1	0,4	6,9±2,0	7,7±1,3	0,02
Em lat, см/с	12,8±3,9	11,8±4,2	0,3	12,1±3,4	10,2±2,6	0,002
E/Em	9,2±3,2	10,6±5,5	0,2	9,0±3,6	8,4±3,2	0,4
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	41,8±12,4	42,6±10,1	0,7	40,2±8,4	35,2±6,2	0,0008
Індекс об'єму ПП, мл/м ²	32,9±10,7	33,1±9,4	0,9	35,1±11,9	26,7±5,6	<0,0001
St, см/с	12±2,7	12,1±4,0	0,96	11,9±2,7	13,3±3,0	0,01
ІММ ЛШ г/м ²	107,8±28	112,8±27,8	0,5	107,1±24	108,7±21	0,7
ТМШП, см	1,5±0,3	1,5±0,3	0,4	1,3±0,2	1,4±0,2	0,4
ТЗС ЛШ, см	1,2±0,1	1,2±0,1	0,2	1,2±0,1	1,2±0,1	0,6
СШВЛП, см/с	36,8±18,5	36,2±18,1	0,9	33,6±16,3	–	–
СТЛА, мм рт. ст	34,7±11	36,7±12,7	0,5	35,4±11,2	31,7±0,4	0,1
MP+	1,8±1,0	1,8±0,9	0,9	1,7±1,0	1,1±0,5	0,002

Примітка. КВ – кардіоверсія; ЧШС – частота шлуночкових скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; СШВЛП – середня швидкість вигнання із вушка лівого передсердя; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; MP+ – ступінь мітральної регургітації. P_1 – статистична значущість різниці при порівнянні показників у групі ФП до КВ і після КВ. P_2 – статистична значущість різниці при порівнянні показників у групі СР до КВ і після КВ.

СР відрізнялися вірогідно ($P < 0,0001$) вищою (проте в межах норми) скоротливою функцією ЛШ (ФВ ЛШ (59,6±11,7) %) порівняно з вихідними даними і групою з епізодом аритмії. Також ФВ ЛШ < 40 % виявлялася лише у 4 % пацієнтів із СР порівняно з 24 % у тих же хворих під час епізоду ФП ($P = 0,01$). Крім того, спостерігали статистично значуще ($P < 0,0001$) зменшення розмірів порожнин обох передсердь, причому якщо середній об'єм лівого передсердя відповідав його невеликій дилатації – (35,2±6,2) мл/м², то об'єм правого передсердя – (26,7±5,6) мл/м² – був у межах норми. Нарешті, група із СР мала більш сприятливий ФК за NYHA – 1,6±0,5 проти 2,0±0,6 на початку спостереження та 2,2±0,9 у групі з повторним епізодом ФП ($P < 0,001$ для обох порівнянь). Серед пацієнтів із СР тільки 1,9 % мали III–IV ФК за NYHA порівняно з 16,8 % на початку дослідження і 23,8 % у хворих з повторним епізодом ($P < 0,001$ для обох порівнянь).

Таким чином, відновлення СР приводило до позитивних змін скоротливої функції ЛШ, зменшення порожнин передсердь, ступеня мітральної регургітації та ФК серцевої недостатності.

Наступною частиною роботи було вивчення предикторів збереження СР при спостереженні протягом 21 міс. При однофакторному аналізі (табл. 2) статистично значуще пов'язаними зі збереженням СР виявилися вік ≥ 65 років (76,9 % хворих віком ≥ 65 років мали СР, і 37,7 % пацієнтів із СР мали вік ≥ 65 років; $P = 0,003$), прийом аміодарону (73 % хворих, що приймали аміодарон, мали СР, а 50,9 % пацієнтів із СР приймали аміодарон; $P < 0,001$), застосування ІАПФ/БРА (67,2 % пацієнтів, що приймали ІАПФ/БРА, мали СР, а 77,4 % хворих із СР приймали ІАПФ/БРА; $P < 0,001$), а також ехокардіографічні показники – ТМШП < 1,7 см (61 % пацієнтів з ТМШП < 1,7 см мали СР, а 94 % хворих із СР мали ТМШП < 1,7 см; $P = 0,01$), різниця між ФВ ЛШ після відновлення СР та ФВ ЛШ під час

Таблиця 2

Однофакторний аналіз предикторів, пов'язаних зі збереженням синусового ритму протягом спостереження

Показник	Сох's F тест	P
Вік \geq 65 років	2,3	0,003
Перший епізод	1,2	0,3
I-II ФК NYHA	1	0,45
Застосування аміодарону	2,5	< 0,001
Застосування ІАПФ/БРА	2,8	< 0,001
Застосування статинів	1,5	0,07
Em > 8 см/с	1,5	0,3
E/Em < 15 см/с	1,0	0,4
ТМШП < 1,7 см	2,6	0,01
Індекс об'єму ЛП < 48 мл/м ²	1,9	0,04
ФВ ЛШ > 40 %	1,6	0,08
Δ ФВ ЛШ ₂ – ФВ ЛШ ₁ \geq 10 %	2,3	0,004
СШВЛП > 30 см/с	1,1	0,35

аритмії (Δ ФВ ЛШ₂ – ФВ ЛШ₁) \geq 10 % (79,2 % осіб з Δ ФВ ЛШ₂ – ФВ ЛШ₁ \geq 10 % мали СР, а 35,9 % хворих із СР мали таке значення різниці ФВ ЛШ), та індекс об'єму ЛП < 48 мл/м² (61 % пацієнтів з індексом об'єму ЛП < 48 мл/м² мали СР, а 88 % хворих із СР мали індекс об'єму ЛП < 48 мл/м²; P=0,04). З іншого боку, СШВЛП \geq 30 см/с (P=0,35), ФВ ЛШ > 40 % (P=0,08), I-II ФК за NYHA (P=0,45), уперше діагностована аритмія (P=0,3) не були пов'язані зі збереженням СР.

У межах мультиваріантної регресійної моделі (табл. 3) незалежними предикторами збереження СР були застосування аміодарону (P=0,01), ІАПФ/БРА (P=0,02), вік \geq 65 років (P=0,03) та ТМШП < 1,7 (P=0,02). Водночас індекс об'єму ЛП < 48 мл/м² і ФВ ЛШ > 40 % (P=0,14) не були незалежними предикторами контролю ритму в межах цієї моделі.

До зниження систолічної функції ЛШ при ФП призводить сукупність різних чинників. Нерегулярність інтервалу RR призводить до виникнення кардіоміопатії та серцевої недостатності незалежно від високої частоти скорочень серця [3]. Втрата передсердно-шлуночкової синхронії, систолічної активності передсердь асоціюється з погіршенням діастолічного наповнення, зниженням ударного об'єму й підвищенням діастолічного тиску в передсердях, що знижує серцевий викид приблизно на 20 % [17].

Хоча в дослідженні не ставили за мету вивчення кардіоміопатії, обумовленої тахіаритмією, незначне зниження систолічної функції в обох групах з епізодом ФП, виявлення пацієнтів

Таблиця 3

Мультиваріантна модель логістичної регресії оцінки незалежних предикторів збереження синусового ритму

Показник	ВШ (95 % ДІ)	P
Застосування аміодарону	4,2 (1,3–13,3)	0,01
Застосування ІАПФ/БРА	3,8 (1,3–11,4)	0,02
ФВ ЛШ > 40 %	0,3 (0,08–1,5)	0,14
Вік \geq 65 років	4,3 (1,2–15,0)	0,03
Індекс об'єму ЛП < 48 мл/м ²	3,3 (0,9–12,5)	0,07
ТМШП < 1,7 см	6,6 (1,3–32)	0,02

з ФВ ЛШ < 40 % у 25 % хворих першої групи та у 21,4 % осіб другої групи і статистично значуще поліпшення систолічної функції в пацієнтів з тривалим утриманням СР, привернуло до себе увагу.

За даними різних досліджень, відновлення шлуночкової функції після відновлення СР відбувається по-різному. Це залежить від частоти й тривалості аритмії. Як експериментальні моделі, так і деякі клінічні дослідження продемонстрували найбільше відновлення ФВ ЛШ через місяць після відновлення ритму з наступним більш поступовим відновленням, яке досягає повної нормалізації у деяких випадках приблизно протягом одного року [9, 10]. Водночас вплив наступних епізодів аритмії на систолічну функцію ЛШ вивчено недостатньо. Проте в одному дослідженні хворих з кардіоміопатією, обумовленою тахіаритмією, при спостереженні протягом 12 років у пацієнтів з повторними епізодами тахікардії відзначали зниження систолічної функції ЛШ, розвиток серцевої недостатності та вищу частоту виникнення раптової серцевої смерті [5].

Існують вагомі докази, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система має вплив на перебіг ФП. Так, у великому загальнонаціональному дослідженні в Данії, в якому вивчали вплив антигіпертензивної терапії на виникнення першого епізоду ФП, продемонстровано зменшення кількості випадків уперше діагностованої ФП при лікуванні ІАПФ або БРА порівняно з терапією β -адреноблокаторами та діуретиками [15]. Також у метааналізі, який охопив 3972 пацієнтів, продемонстровано, що додавання інгібіторів ренін-ангіотензинової системи в осіб з персистентною формою ФП після кардіоверсії або до традиційної терапії при пароксизмальній формі достовірно зменшувало частоту повторних епізодів ФП [14]. З іншого боку, лікування БРА хворих з пароксизмальною формою ФП без струк-

турних захворювань серця у дослідженні ANTIPAF не зменшило частоту випадків ФП [6].

Одним із предикторів збереження СР вважають ступінь дилатації ЛП. У нашому дослідженні індекс об'єму ЛП < 48 мл/м², тобто такий, що відповідає межі між помірною і вираженою дилатацією, асоціювався із утриманням СР. За результатами одного з аналізів дослідження AFFIRM, значущим чинником ризику більше двох кардіоверсій протягом 1 року для пацієнтів, які приймають антиаритмічні засоби, був розмір ЛП > 4,5 см [18]. В іншому дослідженні за участю 370 хворих з персистентною формою ФП розмір ЛП ≤ 4,2 см був предиктором збереження СР протягом року, але в ньому не виявлено статистичної значущості стосовно класичного показника 5,0 см [11]. У тому ж дослідженні вік < 65 років був предиктором рецидиву ФП протягом 1 року, що відзначено і в нашому дослідженні. Таку асоціацію автори пов'язали з більшим вживанням алкогольних напоїв і нижчою прихильністю до терапії в молодшій віковій групі [11].

У нашому дослідженні не виявлено статистичної значущості щодо використання ФВ ЛШ як предиктора збереження СР. З цієї точки зору, цікаві результати отримано в невеликому дослідженні пацієнтів із серцевими ресинхронізаційними пристроями, за результатами якого електрична кардіоверсія була успішною у 82 % хворих, а СР протягом року зберігався у 58 % осіб [20]. До того ж, у нашому дослідженні при однофакторному аналізі збільшення ФВ ЛШ ≥ 10 % асоціювалося з утриманням СР.

Гіпертрофія ЛШ – прогностичний чинник виникнення перших епізодів ФП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Зокрема в клінічних дослідженнях доведено ефективність ІАПФ та БРА саме в осіб з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією ЛШ для запобігання виникненню першого епізоду ФП [8, 19]. Проте досліджень, які б вивчали роль гіпертрофії ЛШ для збереження СР, на цей час не існує.

Різні клінічні дослідження послідовно демонстрували високу ефективність аміодарону в тривалому утриманні СР. На теперішній час це, можливо, єдиний засіб, який можна застосовувати в пацієнтів із серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією, гіпертрофічною кардіоміопатією. Проте аміодарон має низку екстракардіальних побічних ефектів, вираженість яких збільшується пропорційно до тривалості лікування, що ставить цей препарат у позицію терапії другої

лінії у хворих, яким не протипоказані інші групи антиаритмічних засобів [7, 12].

Висновки

1. Відновлення синусового ритму в пацієнтів із персистентною формою фібриляції передсердь вірогідно поліпшувало функціональний клас серцевої недостатності за NYHA, приводило до зменшення порожнин передсердь, поліпшення систолічної функції лівого шлуночка та зменшення ступеня мітральної регургітації.

2. Застосування аміодарону, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту / блокаторів рецепторів ангіотензину II, вік 65 років і більше, товщина міжшлуночкової перегородки < 1,7 см, але не індекс об'єму лівого передсердя < 48 мл/м² та фракція викиду лівого шлуночка ≥ 40 %, були незалежними предикторами контролю ритму серця протягом спостереження.

Література

1. Abu-El-Haija B., Giudici M. Predictors of Long-term Maintenance of Normal Sinus Rhythm After Successful Electrical Cardioversion // *Clin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 37 (6). – P. 381–385.
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. Clark D.M., Plumb V.J., Epstein A.E., Kay G.N. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30 (4). – P. 1039–1045.
4. Cleophas T.J., Zwinderman A.J., Cleophas T.F., Cleophas E.P. *Statistics Applied to Clinical Trials.* – 4th ed. – Berlin: Springer Science + Business Media, 2009.
5. Cruz F., Cheriex E., Smeets J. et al. Reversibility of tachycardia-induced cardiomyopathy after cure of incessant supraventricular tachycardia // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 16. – P. 739–744.
6. Goette A., Schon N., Kirchhof P. et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation 4700 (ANTIPAF) trial // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 43–51.
7. Goldschlager N., Epstein A.E., Naccarelli G.V. et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007 // *Hear Rhythm.* – 2007. – Vol. 4. – P. 1250–1259.
8. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1832–1839.
9. Kessler G., Rosenblatt S., Friedman J., Kaplinsky E. Recurrent dilated cardiomyopathy reversed with conversion of atrial fibrillation // *Amer. Heart J.* – 1997. – Vol. 133. – P. 384–386.
10. Khan M.N., Jais P., Cummings J. et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. PABA-CHF // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1778–1785.
11. Kuppahally S.S., Foster E., Shoor S. et al. Short-term and long-term success of electrical cardioversion in atrial fibrillation in managed care system // *Int. Arch. Med.* 2009. – Vol. 2. – P. 39.
12. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M.A. et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardio-

version of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med.– 2006.– Vol. 166.– P. 719–728.

13. 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. Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39.

14. Li T.J., Zang W.D., Chen Y.L. et al. Renin-angiotensin system inhibitors for prevention of recurrent atrial fibrillation: a meta-analysis // Int. J. Clin. Pract.– 2013.– Vol. 67.– P. 536–543.

15. Marott S.C., Nielsen S.F., Benn M., Nordestgaard B.G. Antihypertensive treatment and risk 4809 of atrial fibrillation: a nationwide study // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 1205–1214.

16. 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.

17. Naito M., David D., Michelson E.L. et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model // Am. Heart J.– 1983.– Vol. 106.– P. 284–291.

18. Raitt M.H., Volgman A.S., Zoble R.G. et al; AFFIRM Investigators. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // Am. Heart J.– 2006.– Vol. 151.– P. 390–396.

19. Schneider M.P., Hua T.A., Bohm M. et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol.– 2010.– Vol. 55.– P. 2299–2307.

20. Turco P., D'Onofrio A., Stabile G. et al. Feasibility and efficacy of electrical cardioversion after cardiac resynchronization implantation in patients with permanent atrial fibrillation // J. Interv. Card. Electrophysiol. 2012.– Vol. 35 (3).– P. 331–336.

Надійшла 26.12.2015 р.

Ремоделирование миокарда после кардиоверсии и предикторы сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанного происхождения

О.С. Сычѳв, А.О. Бородай, Л.Л. Вавилова

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

Цель работы – оценить ремоделирование миокарда после кардиоверсии и изучить предикторы контроля синусового ритма при наблюдении в течение 21 месяца.

Материал и методы. В проспективном продольном исследовании обследовано 95 пациентов перед восстановлением синусового ритма (СР). Трансторакальную эхокардиографию проводили всем пациентам на этапе включения и в конце исследования. Чреспищеводную эхокардиографию выполняли всем пациентам в начале исследования и в группе пациентов с повторным эпизодом аритмии.

Результаты. Через 21 мес наблюдения у 52 (54,7 %) больных сохранен СР. Пациенты с СР имели достоверно более высокую фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), меньшие индексы объема левого (ЛП) и правого предсердий по сравнению с показателями перед кардиоверсией. Они также отличались достоверно меньшей степенью функциональной митральной регургитации и меньшим функциональным классом по NYHA, как по сравнению с данными до кардиоверсии, так и с группой с повторным эпизодом аритмии. При унивариантном анализе с помощью критерия F Кокса с контролем сердечного ритма были связаны: возраст ≥ 65 лет ($P=0,003$), применение амиодарона ($P<0,001$), применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) ($P<0,001$), толщина межжелудочковой перегородки $< 1,7$ см ($P=0,01$), индекс объема ЛП < 48 мл/м² ($P=0,04$), Δ ФВ ЛЖ₂ – ФВ ЛЖ₁ ≥ 10 % ($P=0,004$). В то же время, впервые диагностированная фибрилляция предсердий – ФП ($P=0,3$), использование статинов ($P=0,07$), Em > 8 см/с ($P=0,3$) и ФВ ЛЖ ≥ 40 % ($P=0,08$) не были связаны с контролем СР. В рамках многофакторной модели использование амиодарона ($P=0,01$), ИАПФ/БРА ($P=0,02$), возраст ≥ 65 лет ($P=0,03$), толщина межжелудочковой перегородки $< 1,7$ см ($P=0,02$), но не ФВ ЛЖ ≥ 40 % ($P=0,14$) и индекс объема ЛП < 48 мл/м² ($P=0,07$), независимо ассоциировались с контролем ритма сердца.

Выводы. Восстановление СР у пациентов с персистирующей формой ФП достоверно улучшало функциональный класс по NYHA, приводило к уменьшению полостей предсердий, улучшению систолической функции ЛЖ и уменьшению степени функциональной митральной регургитации. Применение амиодарона, ИАПФ/БРА, возраст ≥ 65 лет, толщина межжелудочковой перегородки $< 1,7$ см, но не индекс объема ЛП < 48 мл/м² и ФВ ЛЖ ≥ 40 %, были независимыми предикторами контроля ритма в течение наблюдения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ремоделирование миокарда, контроль ритма сердца.

Myocardial remodeling after cardioversion and predictors of rhythm control in patients with persistent atrial fibrillation of non-valvular origin

O.S. Sychov, A.O. Borodai, L.L. Vavilova

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

The aim – to assess myocardial remodeling after cardioversion and to evaluate predictors of rhythm control during follow-up of 21 month.

Material and methods. In prospective longitudinal study consecutive 95 patients were enrolled before cardioversion. Patients with history of paroxysmal atrial fibrillation (AF) just before current episode, permanent AF, unstable or acute heart failure, severe valvular diseases and rheumatic heart disease, recent open-heart surgery, major disorders, or an unsuccessful cardioversion were excluded. Transthoracic echocardiography was performed to all patients at the beginning and at the end of the study. Transoesophageal echocardiography was performed for all patients at the beginning of the study and only for a group with recurrent AF at the end of the study.

Results. At the end of follow-up of 21 months maintenance of SR was achieved in 52 (54.7 %) of patients. Patients with sinus rhythm had significantly higher left ventricular ejection fraction, smaller left atrial and right atrial volume indices comparing to patients before cardioversion. They also had milder severity of functional mitral regurgitation and better NYHA class. In univariate Cox's-F test with rhythm control associated: age ≥ 65 y.o. ($P=0.003$), use of amiodarone ($P<0.001$), use of ACE/ARB ($P<0.001$), septal thickness < 1.7 cm ($P=0.01$), left atrial volume index < 48 ml/m² ($P=0.04$), and $\Delta EF_2 - EF_1 \geq 10$ % ($P=0.004$). On the other hand, first diagnosed AF ($P=0.3$), use of statins ($P=0.07$), Em > 8 cm/s ($P=0.3$), EF ≥ 40 % ($P=0.08$), were not associated with sinus rhythm maintenance. In multivariate regression model we found that the use of amiodarone ($P=0.01$), ACE/ARB ($P=0.02$), age ≥ 65 y.o. ($P=0.03$), septal thickness < 1.7 cm ($P=0.02$), but not the ejection fraction ≥ 40 % ($P=0.14$) and left atrial volume index < 48 ml/m² ($P=0.07$) were independently associated with rhythm control.

Conclusions. Rhythm control was associated with significantly lower class NYHA, and myocardial remodeling which primarily included reduction of atrial volumes, improvement in left ventricular systolic function and reduction of mitral regurgitation severity. Use of amiodarone, ACE/ARB, age ≥ 65 y.o., septal thickness < 1.7 cm, but not the ejection fraction ≥ 40 % and left atrial volume index < 48 ml/m² were independently associated with rhythm control.

Key words: atrial fibrillation, myocardial remodeling, rhythm control.

УДК 616.127-005.8:616.124-007.61]-07:577.112

Предсказуемая ценность серийных измерений уровня циркулирующей матриксной металлопротеиназы-9 у пациентов с гипертонической болезнью III стадии

А.Е. Березин, О.А. Лисова

Запорожский государственный медицинский университет

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: матриксная металлопротеиназа-9, ишемический инсульт, гипертоническая болезнь III стадии, серийные измерения, клинические исходы, прогноз

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет свое значение как одна из важнейших причин сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [8]. Мозговой ишемический инсульт является потенциально фатальным осложнением АГ и сопряжен с вовлечением различных патогенетических механизмов, обуславливающих тяжесть глионеуронального повреждения и последовательное вовлечение поражения иных органов-мишеней [16]. Установлено, что локальная и системная провоспалительная активация в значительной мере опосредует не только глубину и распространенность фокального повреждения мозговой ткани, но и выраженность дисфункции эндотелия, «жесткость» сосудистой стенки, а также нарушение механических качеств покрышки атеромы и структуры липидного ядра [5, 15]. Все это играет важную роль в возникновении повторных атеротромботических событий, в том числе и в иных сосудистых бассейнах [10]. Несмотря на значительное количество исследований, демонстрирующих непосредственную взаимосвязь между содержанием некоторых провоспалительных цитокинов и сердечно-сосудистым риском у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), перенесших мозговой ишемический инсульт, роль низкоинтенсивной провоспалительной активации в

модуляции отсроченных клинических событий остается противоречивой [3, 22]. Предполагают, что провоспалительные цитокины способны оказывать негативное влияние на устойчивость покрышки атеромы посредством активации системы матриксных металлопротеиназ (ММП) и супрессии активности их тканевых ингибиторов [4, 12]. Кроме того, в ранее проведенных исследованиях установлено, что ММП-9, способствующая деградации широкого круга компонентов внеклеточного матрикса (желатин I, III, IV и V типов, а также коллаген III, IV, IX и X типов), принимает непосредственное участие в сердечно-сосудистом ремоделировании [6].

В некоторых ранних исследованиях установлено, что многие маркеры провоспалительной активации не обладают предсказуемой ценностью для наступления неблагоприятных клинических событий в когортах лиц с исходно низким или умеренным сердечно-сосудистым риском [17]. Напротив, для больных с очень высоким риском отмечена подобная ассоциация [18, 19]. В то же время, предсказуемая ценность серийных измерений ММП-9 для повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ГБ III стадии при длительном наблюдении не установлена.

Цель работы – изучить предсказуемую ценность серийных измерений уровня циркулирую-

щей матриксной металлопротеиназы-9 для наступления повторных сердечно-сосудистых событий у больных гипертонической болезнью III стадии.

Материал и методы

В исследование включено 102 пациента с ГБ III стадии, АГ легкой и умеренной степени тяжести через 3 нед после перенесенного мозгового ишемического инсульта. Начальную тяжесть мозгового инсульта верифицировали с помощью шкалы NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) [14]. Тип ишемического инсульта классифицировали на основании критериев TOAST [1]. Функциональную способность пациентов оценивали с помощью шкалы Бартел [9] и модифицированной шкалы Рэнкина [11]. Функциональные исходы оценивали при поступлении пациента в стационар и через 3 нед лечения до включения в исследование. Всем пациентам выполняли контрастную спиральную компьютерную томографию на аппарате Somatom Spirit (Siemens, Германия) по традиционной методике с использованием неионного контраста Omnipak (Amersham Health, Ирландия).

Критериями включения пациентов в исследование являлись мягкая или умеренная АГ, перенесенный ишемический инсульта не раньше чем за 21 сут до включения в исследование, синусовый ритм на ЭКГ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были инфаркт миокарда с зубцом Q или нестабильная стенокардия на протяжении 30 сут до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), тяжелая или неконтролируемая АГ, симптоматическая АГ, хроническая сердечная недостаточность (СН) III–IV ФК, фракция выброса левого желудочка менее 39 %, декомпенсированный сахарный диабет, необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, индекс массы тела более 30 кг/м² и менее 15 кг/м², инфекционные заболевания в течение 3 нед до момента скринирования пациента, перенесенный геморрагический мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 мес до включения в исследование, критические стенозы / окклюзии уязвимых участков венечных артерий, включая ствол левой и правой венечной артерии, требующие немедленно проведения аортокоронарного шунтирования

или ангиопластики, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации менее 35 мл/(мин · м²), а также другие состояния, которые, по мнению исследователей, затрудняли участие больного в исследовании.

Образцы крови для последующего определения уровней ММП-9 и высокочувствительного С-реактивного протеина (С-РП) отбирали в утренние часы (7:00–8:00) в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5 % раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в 1 мин в течение 15 мин. После этого плазму крови немедленно замораживали, а затем хранили при температуре не выше –35 °С. Содержание ММП-9 измеряли методом ELISA в начале исследования и через 6 мес наблюдения с использованием коммерческих лабораторных наборов производства R&D (R&D System Europe Ltd; Великобритания) в соответствии с инструкцией производителя. Содержание высокочувствительного С-РП определяли с помощью нефелометрической техники на аппарате AU640 Analyzer (Olympus Diagnostic Systems Group, Япония).

Для верификации клинически значимых сердечно-сосудистых событий использовали метод интервью с интервалом 1 мес, а также ревьюирование доступной медицинской документации на протяжении 1 года наблюдения. В качестве клинических точек учитывали все сердечно-сосудистые исходы, а именно: повторный инсульт или транзиторную ишемическую атаку, ишемическую болезнь сердца (ИБС), внезапную смерть, сахарный диабет, сердечно-сосудистые события, включая хроническую СН и потребность в госпитализации по этим причинам. Впервые возникшие случаи ИБС, сосудистых событий, СН, а также сахарного диабета верифицировали с учетом действующих клинических соглашений [2, 20, 23]. Все данные о возникших сердечно-сосудистых событиях представляли как кумулятивные.

Организация исследования: открытое, когортное проспективное испытание.

После подписания информированного согласия всем пациентам провели общеклиническое исследование, оценку неврологической симптоматики и сосудистых факторов риска, тяжести АГ, выполнили электрокардиографию, тяжести АГ, выполнили электрокардиографию, эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию, взяли образцы крови.

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях, и законодательства Украины.

Полученные данные анализировали с использованием программы SPSS for Windows v. 20.0 (SPSS Inc., США). Все данные представлены в виде среднего значения (M), 95 % доверительного интервала (ДИ), медианы (Me), а также квартилей, межквартильного интервала (МКИ) или перцентилей. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. В зависимости от типа распределений анализируемых показателей использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Для сравнения двух показателей в лонгитуде использовали метод ANOVA. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 при сравнении категоризированных переменных применяли двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 тест. Потенциальные факторы (возраст, пол, тип инсульта, индексы по шкалам Бартел и Рэнкина, латерализация поражения, тяжесть АГ, сосудистые факторы риска, наличие сахарного диабета, гиперлипидемия, уровень высокочувствительного СРП и ММП-9), которые могли бы ассоциироваться с наступлением кумулятивных клинических событий, были идентифицированы с помощью унивариантного анализа (ANOVA). В последующем в мультивариантной пропорциональной модели Кокса были верифицированы предикторы сердечно-сосудистых событий на протяжении 1 года наблюдения. С помощью ROC (Receiver operating characteristic) анализа установлены концентрации ММП-9 с наиболее оптимальной предсказующей ценностью для кумулятивной клинической точки. Кривые выживаемости Каплана – Мейера были построены для групп пациентов с различными концентрациями ММП-9. Различия считали достоверными при значениях $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в *таблице*. Все больные (78 пациентов с мягкой АГ и 24 – с умеренной АГ) при включении в исследование имели контролируемые уровни артериального давления (АД) – менее 140/90 мм рт. ст. Вместе с тем, в 45,1 % случаев верифицирована гиперлипидемия, 42,2 % пациентов имели приверженность к курению, а у 14,7 % больных диагноз сахарного диабета 2-го типа был установлен до госпитализации. Атеротромботический тип мозгового ишемического инсульта регистрировали у 2 % лиц, лакунарный и кардиоэмболический типы – у 86,3 и 11,7 %. Правостороннюю, левостороннюю и двустороннюю локализацию очага инфаркта мозга верифицировали соответственно у 63,7; 34,3 и 2 % обследованных.

Индекс NIHSS при госпитализации и через 3 нед после возникновения инсульта составлял 10 (межквартильный интервал (МКИ) 7–18) и 5 (МКИ 3–9) соответственно. Индекс Бартел и индекс Рэнкина при госпитализации и через 3 нед после возникновения инсульта составляли 65 (МКИ 40–85) и 4 (МКИ 2–4), а также 75 (МКИ 55–90) и 4 (МКИ 2–5) соответственно.

Содержание общего холестерина и ХС ЛПНП составило соответственно 5,28 ммоль/л (95 % ДИ 3,82–6,74 ммоль/л) и 3,26 ммоль/л (95 % ДИ 2,14–4,38 ммоль/л). Целевые уровни ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л и менее 2,5 ммоль/л достигнуты у 23 (22,5 %) и 33 (32,4 %) пациентов к периоду включения их в исследование. До момента госпитализации статины получал 71 (69,6 %) пациент (56 – аторвастатин и 15 – симвастатин). Медиана суточной дозы для аторвастатина и симвастатина составляла соответственно 30 мг (МКИ 20–60 мг) и 20 мг (МКИ 10–40 мг). После госпитализации у пациентов с верифицированным мозговым ишемическим инсультом статины не отменяли. К моменту включения больных в исследование 82 (80,4 %) из них получали статины (преимущественно аторвастатин) в дозах, эквивалентных 40 мг/сут (МКИ 20–80 мг/сут) аторвастатина. Кроме того, всем пациентам назначили адекватную терапию с использованием ИАПФ, БМКК, антиагрегантов. В день включения в исследования все отобранные пациенты были гемодинамически стабильными, не имели каких-либо кардио- и цереброваскулярных событий, наступивших после даты возникновения мозгового инсульта.

Таблиця
Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Пациенты с ССС (n=55)	Пациенты без ССС (n=47)	Все пациенты (n=102)
Возраст, годы (95 % ДИ)	57,2 (56–69)	58,5 (55–66)	58,38 (54–72)
Мужской пол, n (%)	34 (61,8 %)	33 (70,2 %)	67 (65,7 %)
САД при поступлении, мм рт. ст., M±m	185,2±2,77	190,1±2,33	189,6±2,91
ДАД при поступлении, мм рт. ст., M±m	103,1±1,25	103,5±1,19	103,2±1,28
САД при включении в исследование, мм рт. ст., M±m	137,9±1,82	139,1±1,32	137,9±1,82
ДАД при включении в исследование, мм рт. ст., M±m	80,1±1,02	81,2±0,47	80,3±1,06
Мягкая АГ, n (%)	44 (80,0 %)	34 (72,3 %)	78 (76,5 %)
Умеренная АГ, n (%)	11 (20,0 %)	13 (27,7 %)	24 (23,5 %)
Левосторонняя локализация зоны инфаркта мозга, n (%)	18 (32,7 %)	17 (36,2 %)	35 (34,3 %)
Правосторонняя локализация зоны инфаркта мозга, n (%)	34 (61,2 %)	31 (66,0 %)	65 (63,7 %)
Двусторонняя локализация зоны инфаркта мозга, n (%)	1 (1,8 %)	1 (2,1 %)	2 (2 %)
Атеротромботический инсульт, n (%)	2 (3,6 %)	0 (0 %)	2 (2 %)
Лакунарный инсульт, n (%)	46 (83,6 %)	42 (89,4 %)	88 (86,3 %)
Кардиоэмболический инсульт, n (%)	5 (9,1 %)	7 (14,9 %)	12 (11,7 %)
Индекс NIHSS, Ме (МКИ)	10 (7–15)	11 (8–16)	10 (7–18)
Индекс Бартел, Ме (МКИ)	64 (42–80)	65 (45–82)	65 (40–85)
Индекс Рэнкина, Ме (МКИ)	4 (2–4)	4 (2–5)	4 (2–5)
Приверженность к курению, n (%)	24 (43,6 %)	19 (40,4 %)	43 (42,2 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,9±3,12	23,9±2,07	24,8±3,45
Гиперлипидемия, n (%)	22 (40,0 %)	24 (51,1 %)	46 (45,1 %)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	6 (10,9 %)	9 (19,1 %)*	15 (14,7 %)
Высокочувствительный С-РП, мг/л (95 % ДИ)	4,47 (3,60–5,80)	7,24 (4,43–10,21)*	5,91 (2,90–10,55)
Креатинин, мкмоль/л (95 % ДИ)	87,1 (67,1–100,3)	99,5 (72,0–122,0)	96,8 (61–138)
Триглицериды, ммоль/л (95 % ДИ)	1,56 (0,94–2,16)	1,57 (0,92–2,20)	1,57 (0,92–2,22)
Общий холестерин, ммоль/л (95 % ДИ)	5,02 (3,90–5,88)	5,33 (4,35–6,23)*	5,28 (3,82–6,74)
ХС ЛПНП, ммоль/л (95 % ДИ)	3,14 (2,19–4,22)	3,42 (2,16–4,30)	3,26 (2,14–4,38)
Глюкоза натощак, ммоль/л (95 % ДИ)	5,32 (4,30–6,10)	5,70 (4,72–6,82)	5,61 (4,23–6,99)
ИАПФ при включении в исследование, n (%)	54 (98,2 %)	47 (100 %)	101 (99 %)
АСК до госпитализации, n (%)	48 (87,3 %)	39 (83,0 %)	87 (85,3 %)
АСК при включении в исследование, n (%)	48 (87,3 %)	43 (91,5 %)	91 (89,2 %)
Другие антиагреганты при включении в исследование, n (%)	7 (12,7 %)	4 (8,5 %)*	11 (10,9 %)
Бета-адреноблокаторы при включении в исследование, n (%)	28 (50,9 %)	26 (55,3 %)	54 (52,9 %)
Диуретики при включении в исследование, n (%)	43 (78,2 %)	35 (74,5 %)	77 (75,5 %)
Статины до госпитализации, n (%)	40 (72,7 %)	31 (66,0 %)*	71 (69,6 %)
Статины при включении в исследование, n (%)	44 (80,0 %)	38 (80,9 %)	82 (80,4 %)
БМКК при включении в исследование, n (%)	43 (78,2 %)	35 (74,5 %)	78 (76,5 %)

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми в группе с ССС ($P < 0,05$). ССС – сердечно-сосудистые события; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АСК – ацетилсалициловая кислота; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

Анализ полученных данных показал, что после подписания информированного согласия на протяжении всего периода наблюдения зарегистрировали 57 сердечно-сосудистых событий, среди которых 4 смертельных исхода (2 фатальных инсульта и 2 фатальных инфаркта миокарда), 6 клинически значимых эпизодов аритмий (фибрилляций предсердий), 17 впервые вы-

явленных случаев ИБС (стенокардии напряжения низких ФК), 9 повторных инсультов (5 лакунарных и 2 кардиоэмболических), 10 новых случаев сахарного диабета 2-го типа, 4 впервые возникших случая хронической СН и 7 повторных госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин.

Обе когорты больных с ГБ (с верифицированными сердечно-сосудистыми событиями

и без них при наблюдении в течение 1 года) существенно не различались по демографическим показателям, тяжести АГ, индексу массы тела, локализации очага инфаркта мозга, типу мозгового инсульта, а также тяжести последнего, оцененного по шкалам NIHSS, Бартел и Рэнкина. Такие дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска, как приверженность к курению, гиперлипидемия, концентрация креатинина, абсолютное содержание ХС ЛПНП и глюкозы натощак, в обеих когортах пациентов с ГБ III стадии регистрировали с одинаковой частотой. Вместе с тем, у больных с верифицированными сердечно-сосудистыми исходами на протяжении одного года наблюдения концентрация высокочувствительного С-РП, общего холестерина, а также частота выявления в анамнезе сахарного диабета 2-го типа были достоверно выше, чем у лиц без повторных сердечно-сосудистых событий. В целом, в обеих когортах пациентов не отмечено статистически значимых различий в характере проводимой терапии. Исключение составляют частота назначения статинов на догоспитальном этапе и антиагрегантов, не относящихся к АСК, в первые 3 нед лечения. Клиническое значение, вероятно, может иметь достоверно более низкий уровень использования статинов на догоспитальном этапе у лиц с верифицированными сердечно-сосудистыми событиями, чем у пациентов без таковых.

Анализ полученных данных показал, что средние значения исходного содержания ММП-9 в крови пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с лицами без таковых статистически значимо различались и составляли 1059,50 нг/мл (95 % ДИ 801,19–1514,51 нг/мл) и 679,77 нг/мл (95 % ДИ 590,11–769,43 нг/мл) соответственно ($P < 0,001$). Через 6 мес наблюдения уровни циркулирующей ММП-9 у обследованных лиц с повторными сердечно-сосудистыми событиями и без таковых составляли 1102,3 нг/мл (95 % ДИ 902,12–1390,0 нг/мл) и 466,54 нг/мл (95 % ДИ 380,57–552,51 нг/мл) соответственно ($P < 0,001$). При этом статистически значимых различий между содержанием ММП-9 у пациентов с ГБ III стадии обеих когорт в зависимости от возраста, гендерной принадлежности, типа ишемического инсульта, тяжести АГ и уровня АД при включении в исследование, а также в зависимости от наличия традиционных факторов сердечно-

сосудистого риска, индексов NIHSS, Бартел и Рэнкина не обнаружено. Обращает на себя внимание тот факт, что в когорте больных с повторными сердечно-сосудистыми событиями на протяжении одного года наблюдения в первые 6 мес исследования уровень циркулирующей ММП-9 статистически значимо возрастал (на 40,40 %; $P < 0,001$). Напротив, у больных без повторно возникших сердечно-сосудистых событий концентрация ММП-9 снижалась на протяжении 6 мес наблюдения (на 31,36 %; $P < 0,001$), что и привело к появлению статистически значимых различий в концентрациях ММП-9 в исследуемых когортах больных через 6 мес наблюдения.

Для последующего анализа содержание ММП-9 представлено в зависимости от количества повторных сердечно-сосудистых событий за 1 год наблюдения (рис. 1). Оказалось, что начальный уровень циркулирующей ММП-9 у больных с ГБ III стадии, у которых возникли одно, два, три и более повторных сердечно-сосудистых событий, составляет 903,86 нг/мл (95 % ДИ 801,19–1006,54 нг/мл), 1190,07 нг/мл (95 % ДИ 984,93–1395,22 нг/мл) и 1190,50 нг/мл (95 % ДИ 866,49–1514,51 нг/мл) соответственно, что достоверно превышает таковую у лиц, у которых новые клинически значимые сердечно-сосудистые исходы не регистрировали (М 679,77 нг/мл; 95 % ДИ 590,11–769,43 нг/мл) ($P = 0,001$ для всех случаев). Концентрация ММП-9, измеренная через 6 мес наблюдения, у больных с одним, двумя, тремя и больше повторными сердечно-сосудистыми событиями составляла 484,51 нг/мл (95 % ДИ 428,19–588,01 нг/мл), 815,45 нг/мл (95 % ДИ 583,02–1045,99 нг/мл) и 964,61 нг/мл (95 % ДИ 806,61–1135,83 нг/мл) соответственно, что достоверно превышает таковую у лиц, для которых новые клинически значимые сердечно-сосудистые исходы не регистрировали (М 466,54 нг/мл; 95 % ДИ 380,57–552,51 нг/мл) ($P = 0,001$ для всех случаев).

Вместе с тем, в когорте пациентов с документированными сердечно-сосудистыми событиями уровень циркулирующей ММП-9, измеренный как в начале исследования, так и через 6 мес наблюдения, достоверно различался только у пациентов, имеющих более 2 зарегистрированных событий по сравнению с лицами, у которых последние возникали один раз в год.

С помощью ROC-анализа установили, что наиболее оптимальными точками разделения

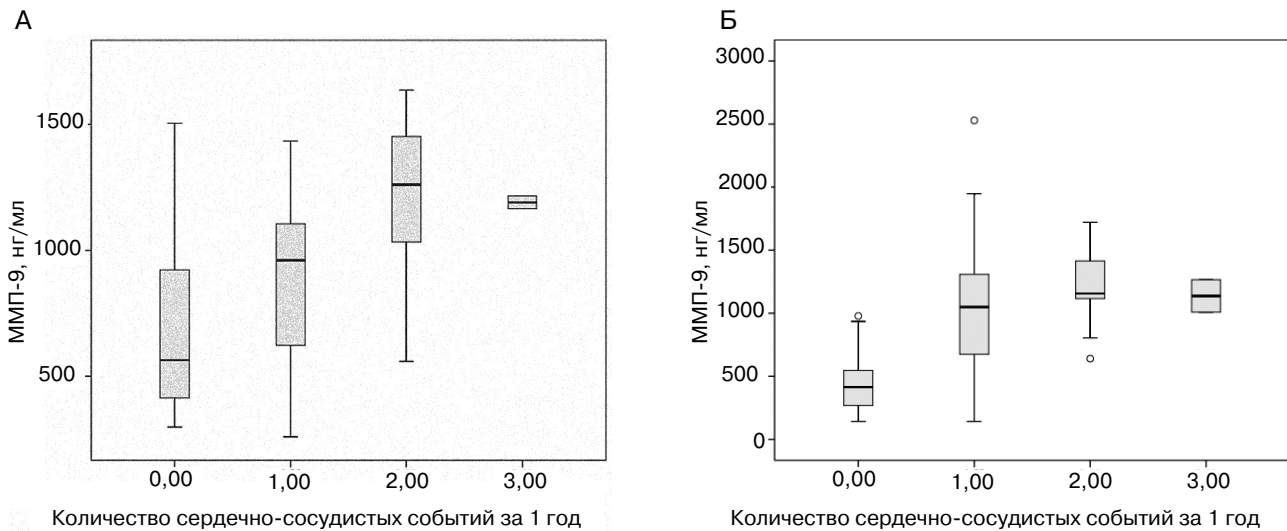


Рис. 1. Распределение содержания ММП-9 в начале исследования (А) и через 6 мес наблюдения (Б) у обследованных лиц в зависимости от количества повторных сердечно-сосудистых событий, зарегистрированных за 1 год наблюдения.

(cutoff-points) концентраций циркулирующей ММП-9 у больных с ГБ III стадии в начале исследования (модель 1) и через 6 мес наблюдения (модель 2) являются соответственно 1001,0 и 956,5 нг/мл. Для указанных точек разделения чувствительность и специфичность составили соответственно 85,7 и 72,1 %, а также 85,7 и 70,0 %. При этом площадь под ROC-кривой (AUC – area under curve) для обеих моделей составляла 0,814 (95 % ДИ 0,671–0,958; P=0,001) и 0,810 (95 % ДИ 0,722–0,897; P=0,001), что характеризует достаточно высокую их надежность (рис. 2).

При проведении унивариантного анализа установлено, что общая частота возникновения сердечно-сосудистых событий при одногодичном наблюдении тесно и достоверно ассоциируется с содержанием ММП-9, превышающим 956,5 нг/мл через 6 мес наблюдения (R=0,780; P=0,001), исходным содержанием ММП-9, превышающим 1001,0 нг/мл (R=0,768; P=0,002), абсолютной величиной диастолического АД в начале исследования (R=0,617; P=0,001), уровнем циркулирующего высокочувствительного С-РП (R=0,606; P=0,001) в начале исследования, уровнем общего холестерина в плазме крови в начале исследования (R=0,51; P=0,001), сахарным диабетом 2-го типа (R=0,49; P=0,001), содержанием ХС ЛПНП в начале исследования (R=0,44; P=0,004), возрастом пациентов (R=0,436; P=0,001), мужским полом (R=0,42; P=0,001), приверженностью к курению (R=0,41; P=0,001),

Мультивариантный анализ позволил выявить независимые предикторы наступления сердечно-сосудистых событий при длительном наблюдении за пациентами с ГБ III стадии. Оказалось, что только содержание ММП-9, превышающее 956,5 нг/мл через 6 мес наблюдения (R=0,734; P=0,001), начальная концентрация ММП-9 более 1001,0 нг/мл (R=0,628;

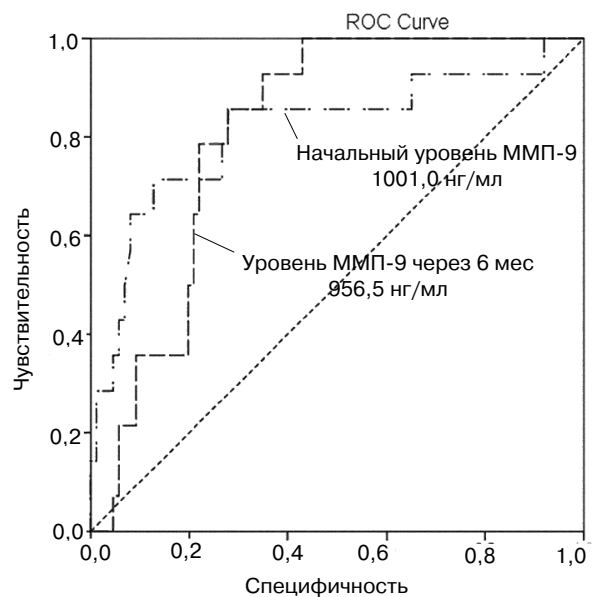


Рис. 2. Точки разделения концентраций ММП-9 в начале исследования и через шесть месяцев наблюдения, обладающие оптимальной предсказующей ценностью для кумулятивных сердечно-сосудистых событий: результаты ROC-анализа.

$P=0,001$), начальный уровень циркулирующего высокочувствительного С-РП ($R=0,522$; $P=0,001$), сахарный диабет 2-го типа в анамнезе ($R=0,46$; $P=0,001$) и мужской пол ($R=0,41$; $P=0,001$) сохраняют свою независимую ассоциацию с частотой кумулятивных сердечно-сосудистых событий в течение одного года после возникновения мозгового ишемического инсульта у пациентов с ГБ.

При этом наиболее значимым прогностическим потенциалом обладают содержание ММП-9 через 6 мес наблюдения более 956,5 нг/мл (коэффициент $B=-2,048$; индекс $Wald=14,011$; $P=0,001$), исходное повышение содержания ММП-9 более 1001,0 нг/мл (коэффициент $B=-1,402$; индекс $Wald=12,58$; $P=0,001$), уровень циркулирующего высокочувствительного С-РП (коэффициент $B=0,44$; индекс $Wald=10,2$; $P=0,002$), мужской пол (коэффициент $B=0,025$; индекс $Wald=1,90$; $P=0,002$). При проведении последующего регрессионного анализа Кокса мы скорректировали полученные данные в зависимости от гендерной принадлежности и уровня циркулирующего высокочувствительного С-РП. Оказалось, что скорректированное отношение шансов (ОШ) для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий для пациентов с ГБ III стадии

при начальном уровне ММП-9 более 1001,0 нг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последней составляет 2,78 (95 % ДИ 2,41–2,95; $P=0,001$), а при содержании циркулирующей ММП-9 к шестому месяцу наблюдения более 956,5 нг/мл по сравнению с более низкими ее концентрациями ОШ возрастает до 3,02 (95 % ДИ 2,72–3,57; $P=0,001$).

При построении кривых Каплана – Мейера (рис. 3) подтверждено, что у пациентов с начальным содержанием ММП-9 более 1001,0 нг/мл накопление ожидаемых суммарных сердечно-сосудистых событий достоверно больше, чем у лиц с более низким содержанием ММП-9 ($P=0,001$). При этом расхождение кривых накопления событий достигало статистической значимости уже через 14 нед наблюдения. Аналогичная динамика накопления сердечно-сосудистых событий прослеживалась и для уровня ММП-9 (более и менее 956,5 нг/мл), измеренного через 6 мес наблюдения. С клинической точки зрения наибольшую ценность могло бы представлять доказательство прогностической ценности факта нарастания концентрации ММП-9 при серийных измерениях в динамике.

В этой связи мы проверили гипотезу о том, что для каждого пациента с ГБ III стадии прирост

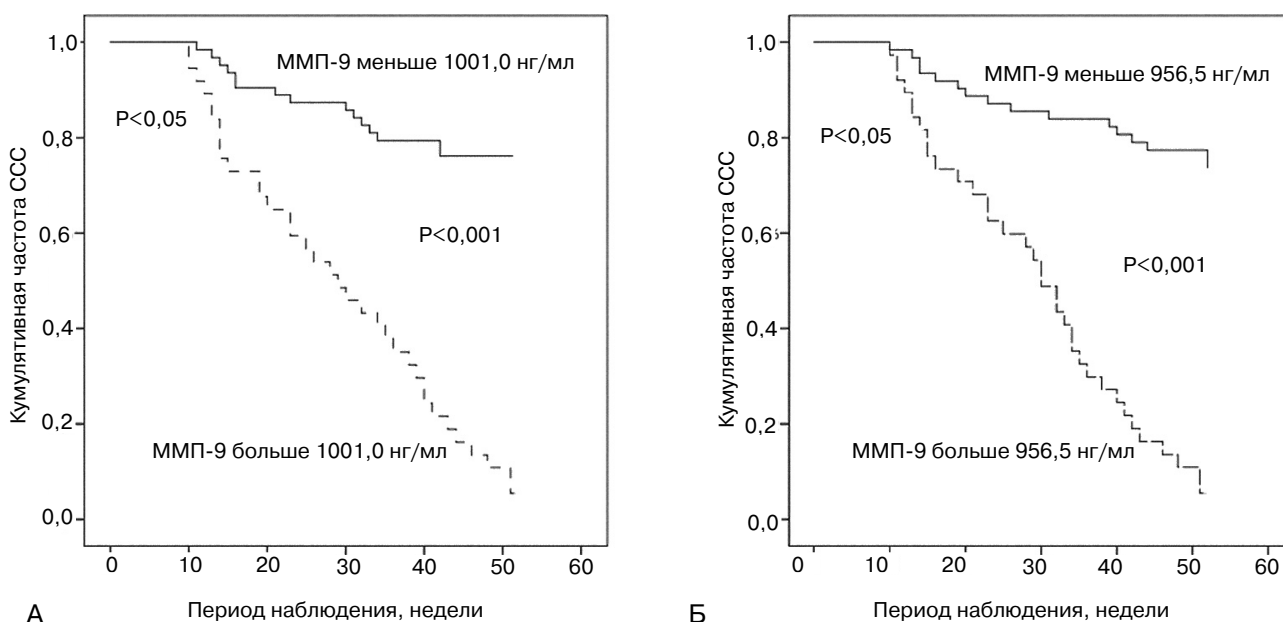


Рис. 3. Сердечно-сосудистые события у пациентов с ГБ III стадии на протяжении 1 года наблюдения. Результаты анализа Каплана – Мейера для возникновения кумулятивной клинической точки в зависимости от содержания циркулирующей ММП-9 в начале исследования (А) и через 6 мес наблюдения (Б).

концентрації ММП-9 більше ніж на одне стандартне відхилення за 6 міс спостереження може мати ще більшу цінність для накоплення клінічних точок, ніж локальне підвищення рівня ММП-9 при випадковому виміренні. Аналіз отриманих даних показав, що в когорті пацієнтів з наростанням концентрації ММП-9 частота накоплення серцево-судинних подій статистично значимо опередує такову у осіб з відсутністю прироста ММП-9 (рис. 4). Розходження кривих Каплана – Мейера відзначається вже через 10 нед і наростає кінці періоду спостереження.

Крім того, кориговане ОШ для виникнення кумулятивних серцево-судинних подій у пацієнтів з ГБ III стадії при підвищенні рівня ММП-9 при серійних виміреннях становить 4,80 (95 % ДІ 4,12–5,40; $P=0,001$), що суттєво вище, ніж аналогічні дані для випадкових виміреннь концентрацій ММП-9 в початку дослідження і через 6 міс спостереження.

Таким чином, отримані нами дані дозволили встановити, що в когорті хворих з контролюваною АГ незалежно від типу перенесеного мозгового інсульту, його тяжкості і наявності інших серцево-судинних факторів ризику, виключаючи рівень С-РП, чоловічий пол і наявність цукрового діабету в анамнезі, рівень

ММП-9, оцінений через 3 нед і через 6 міс після ішемічного мозгового катастрофи, має достатньо високу незалежну передбачувальну цінність для виникнення будь-яких серцево-судинних подій на протязі 1 року спостереження. При цьому факт наростання концентрації ММП-9 перевищує по своїй прогностичній цінності випадкові вимірення її рівня.

Отримані нами дані підтримують гіпотезу про те, що ММП-9 є незалежним предиктором виникнення серцево-судинних наслідків, включаючи атеротромботичні, на протязі як мінімум 1 року після серйозного ішемічного події. Інтересно, що факт наростання рівня циркулюючої ММП-9 починає асоціюватися з накопленням серцево-судинних подій ще до того, як буде документовано досягнення прогностично оптимальної точки розділення ММП-9 через 6 міс спостереження. При цьому наростання концентрації біомаркера може бути відображенням феномену прогресування судинного ремоделювання в віддаленій перспективі, що асоціюється з збільшенням частоти виникнення повторних серцево-судинних подій. Як пояснення цього факта можна передбачити, що неоваскуляризація в області «загроженої» атероми буде сприяти прогресуючому порушенню механічних властивостей покриття, формуванню феномену «втоми» покриття, дисфункції ендотелію, що в кінцевому підсумку призводить до атеротромбозу [7, 21]. Необхідно відзначити, що всі включені в дослідження пацієнти мали контролюваний рівень АД, а переважна більшість з них продовжували отримувати ІАПФ, БМКК, статини і антиагреганти вже після виникнення церебрального події. Тим не менше, незважаючи на використання статинів, цільових рівнів ХС ЛПНП не досягли у більшості пацієнтів. Враховуючи той факт, що статини здатні реалізовувати антипроліферативні і протизапальні ефекти, отримані нами дані можна інтерпретувати як косвенний аргумент на користь розширення призначення статинів у пацієнтів з АГ невідповідно після перенесеного мозгового інсульту. При цьому наростання рівня циркулюючої ММП-9 має більш високу прогностичну цінність, ніж випадкові вимірення його рівня, перевищуючі документиро-

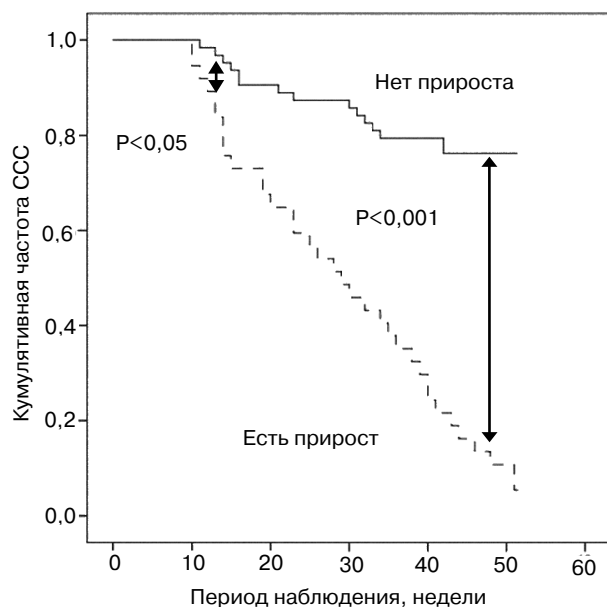


Рис. 4. Результати аналізу Каплана – Мейера для виникнення кумулятивної клінічної точки в залежності від прироста вмісту циркулюючої ММП-9 за 6 міс спостереження.

ванные точки разделения с оптимальным отношением правдоподобия.

Выводы

1. Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 является независимым предиктором возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых исходов у больных гипертонической болезнью III стадии на протяжении 1 года после перенесенного мозгового ишемического инсульта.

2. У пациентов с гипертонической болезнью III стадии нарастание концентрации матриксной металлопротеиназы-9 на протяжении 6 месяцев после перенесенного мозгового ишемического инсульта ассоциируется с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковой у лиц с отсутствием прироста уровня данного биомаркера.

3. Корректированное отношение шансов для возникновения кумулятивных сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертонической болезнью III стадии при начальном уровне матриксной металлопротеиназы-9 более 1001,0 нг/мл по сравнению с более низкими концентрациями последней составляет 2,78 (95 % доверительный интервал 2,41–2,95; $P=0,001$), а при содержании циркулирующей матриксной металлопротеиназы-9 через 6 месяцев наблюдения более 956,5 нг/мл по сравнению с более низкими ее уровнями отношение шансов возрастает до 3,02 (95 % доверительный интервал 2,72–3,57; $P=0,001$).

Литература

- Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*.– 1993.– Vol. 24.– P. 35–41.
- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force; American Stroke Association; American Association of Neuroscience Nurses; American Association of Neurological Surgeons; American College of Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of NeuroInterventional Surgery; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; American Academy of Neurology; Society of Cardiovascular Computed Tomography, Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S. et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary // *J. Neurointerv. Surg.*– 2011.– Vol. 3 (2).– P. 100–130.
- Arenillas J.F., Alvarez-Sabín J., Molina C.A. et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease // *Stroke*.– 2003.– Vol. 34 (10).– P. 2463–2468.

- Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease // *Circulation*.– 2003.– Vol. 107.– P. 1579–1585.
- Castillo J., Rodriguez I. Biochemical changes and inflammatory response as markers for brain ischaemia: molecular markers of diagnostic utility and prognosis in human clinical practice // *Cerebrovasc. Dis.*– 2004.– Vol. 17 (Suppl. 1).– P. 7–18.
- Chen Q., Jin M., Yang F. et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling // *Mediators Inflamm.*– 2013.– Vol. 2013.– P. 928315.
- Cho A., Reidy M.A. Matrix metalloproteinase-9 is necessary for the regulation of smooth muscle cell replication and migration after arterial injury // *Circulation Research*.– 2002.– Vol. 91 (9).– P. 845–851.
- Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries // *JAMA*.– 2013.– Vol. 310 (9).– P. 959–968.
- Collin C., Wade D.T., Davies S., Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study // *Int. Disabil. Stud.*– 1988.– Vol. 10.– P. 61–63.
- Di Napoli M., Elkind M.S., Godoy D.A. et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review // *Expert. Rev. Cardiovasc Ther.*– 2011.– Vol. 9 (12).– P. 1565–1584.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al., for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) // *Lancet*.– 1998.– Vol. 352.– P. 1245–1251.
- Inzitari D., Giusti B., Nencini P. et al. MMP9 Variation After Thrombolysis Is Associated With Hemorrhagic Transformation of Lesion and Death // *Stroke*.– 2013.– Vol. 44 (10).– P. 2901–2903.
- Lo E.H. A new penumbra: transitioning from injury into repair after stroke // *Nat Med*.– 2008.– Vol. 14.– P. 497–500.
- Lyden P.D., Lu M., Levine S. et al. A modified National Institutes of Health stroke scale for use in stroke clinical trials. Preliminary reliability and validity // *Stroke*.– 2001.– Vol. 32.– P. 1310–1317.
- Pagano P.J., Gutterman D.D. The adventitia: The outs and ins of vascular disease // *Cardiovasc. Res.*– 2007.– Vol. 75 (4).– P. 636–639.
- Perlini S., Grassi G. Hypertension-related target organ damage: is it a continuum? // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31 (6).– P. 1083–1085.
- Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 836–843.
- Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N. et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men // *Circulation*.– 2008.– Vol. 118 (22).– P. 2243–2251.
- Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // *N. Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 344.– P. 1959–1965.
- Sacks D.B., Arnold M., Bakris G.L. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus // *Clin. Chem.*– 2011.– Vol. 57 (6).– P. 1–47.
- Siasos G., Tousoulis D., Kioufis S. et al. Inflammatory mechanisms in atherosclerosis: the impact of matrix metalloproteinases // *Cur. Topics in Medicinal Chemistry*.– 2012.– Vol. 12 (10).– P. 1132–1148.
- Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R. et al. Inflammation in Ischemic Stroke Subtypes // *Curr. Pharm. Des.*– 2012.– Vol. 18 (28).– P. 4289–4310.
- Williams S.V., Fihn S.D., Gibbons R.J.; American College of Cardiology; American Heart Association; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification // *Ann. Intern. Med.*– 2001.– Vol. 135 (7).– P. 530–547.

Прогностична цінність серійних вимірювань рівня матриксної металопротеїнази-9, що циркулює, у пацієнтів з гіпертонічною хворобою III стадії

О.Є. Березін, О.О. Лісова

Запорізький державний медичний університет

Мета роботи – дослідити прогностичну цінність серійних вимірювань рівня матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), що циркулює, для настання повторних серцево-судинних подій у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) III стадії.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 102 пацієнтів з ГХ III стадії, артеріальною гіпертензією легкого та помірного ступеня тяжкості через 3 тиж після перенесеного мозкового ішемічного інсульту. Період спостереження становив 1 рік з інтервалами 3 місяці. Рівень ММП-9, що циркулює, оцінювали на початку дослідження і через 6 міс спостереження. Клінічне інтерв'ю проводили кожні 3 міс протягом 1 року після отримання зразків крові. Як клінічні точки враховували всі серцево-судинні результати, а саме: повторний інсульт або транзиторну ішемічну атаку, ішемічну хворобу серця, раптову смерть, цукровий діабет, серцево-судинні події, зокрема хронічну серцеву недостатність і потребу в госпіталізації з цих причин.

Результати. Аналіз отриманих даних показав, що збільшення концентрації ММП-9 протягом 6 міс після перенесеного мозкового ішемічного інсульту асоціюється зі збільшенням частоти виникнення серцево-судинних подій порівняно з такою в осіб без приросту рівня ММП-9. Кориговане відношення шансів щодо виникнення кумулятивних серцево-судинних подій для пацієнтів з ГХ III стадії при початковому рівні ММП-9 більше 1001,0 нг/мл порівняно з нижчими концентраціями останнього становить 2,78 (95 % довірчий інтервал 2,41–2,95; $P=0,001$), а при збереженні рівня ММП-9 через 6 міс спостереження більше 956,5 нг/мл порівняно з нижчими її концентраціями відношення шансів зростає до 3,02 (95 % довірчий інтервал 2,72–3,57; $P=0,001$).

Висновки. Рівень ММП-9 є незалежним предиктором виникнення кумулятивних серцево-судинних наслідків у хворих на ГХ III стадії протягом 1 року після перенесеного мозкового ішемічного інсульту.

Ключові слова: матриксна металопротеїназа-9, ішемічний інсульт, гіпертонічна хвороба III стадії, серійні вимірювання, клінічні наслідки, прогноз.

Prognostic value of serial measurements of matrix metalloproteinase-9 in stage III essential hypertension patients

O.E. Berezin, O.O. Lisova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The aim – to investigate the predictive value of serial measurements of circulating matrix metalloproteinase-9 level in stage III essential hypertension patients at 12 months after ischemic stroke.

Material and methods. 102 patients with mild to moderate essential hypertension within 3 weeks after ischemic stroke were included into the study. Neurological impairment at presentation was assessed by National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). The type of acute ischemic stroke was classified according to the TOAST classification. The Barthel Index and the modified Rankin Scale were used to assess functional disability. The functional outcome was evaluated at admission and on the 21st day of stroke before including into the study. Contrast-enhanced computer spiral tomography (CT) was performed. Follow-up was 12 months with 3 month intervals. The circulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) level was assessed at baseline and after six months of baseline.

Results. One hundred two mild-to-moderate arterial hypertension patients (67 men and 35 women; mean age, 58.38 years (95 % CI 54–72 years)) were included in this study in 3 weeks after first clinical signs of ischemic stroke. NIHSS score of the series at admission and in 21st day after hospitalization date was 10 (interquartile range of 7–18) and 5 (interquartile range of 3–9) respectively. The median Barthel Index score was 65 (interquartile range of 40 to 85) at admission and 75 (interquartile range of 55 to 90) on the 21st day of hospitalization; and the median Rankin Scale score was 4 (interquartile range of 2 to 5) at admission and on the 21st day before enrollment, respectively. During observation period 58 cumulative clinical events occurred. Increased MMP-9 concentration within six months after ischemic stroke was positively associated with incidence of cardiovascular events, when compared with individuals without increased circulating levels of MMP-9.

Conclusion. We found that circulating MMP-9 level is an independent predictor of 1 year cumulative cardiovascular events in patients with stage III hypertension after cerebral ischemic stroke.

Key words: matrix metalloproteinase-9, ischemic stroke, arterial hypertension, serial measurements, clinical outcomes, predictive value.

УДК 616.12-008.313+616.127-007+616.127-007.64]-073-085

Дослідження варіабельності серцевого ритму та структурно-функціонального стану серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Федьків, С.В. Чернюк,
Р.М. Кириченко, О.В. Дмитриченко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: міокардит, дилатаційна кардіоміопатія, фіброз, варіабельність ритму серця, магнітно-резонансна візуалізація

Міокардит та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) посідають одне з головних місць у структурі некоронарогенних захворювань серця і мають соціальне значення, оскільки нерідко призводять до інвалідизації та смерті в осіб працездатного віку [1, 5]. За частотою виявлення на частку міокардиту припадає близько 20 % усіх некоронарогенних захворювань серця. Хоча ДКМП діагностують значно рідше, однак наслідки цього захворювання дуже тяжкі – смертність протягом перших 5 років від початку захворювання становить близько 50 % [1].

Прогресування запального процесу в міокарді, особливо при дифузному його ураженні, призводить до ремоделювання серця, зниження його скоротливої здатності та розвитку серцевої недостатності [1, 2, 6, 10, 22]. Багато вітчизняних і зарубіжних учених вважають, що міокардит та ДКМП – це стадії одного патологічного процесу. Так, за даними різних авторів, у 40–60 % випадків ДКМП розвивається після дифузного запального ураження міокарда внаслідок дилатації шлуночків та фіброзу серцевого м'яза [1, 3, 10, 18, 19].

Диференційна діагностика міокардиту та ДКМП часто складна для клініциста внаслідок схожості клінічних виявів цих захворювань. Незначена проблема останнім часом набуває все більшої актуальності, що пов'язано зі швидким розвитком можливостей інструментальних ме-

тодів дослідження структурно-функціонального стану серця, зокрема вдосконалених методик ультразвукового дослідження та магнітно-резонансної візуалізації (МРВ) [9, 15, 17, 20]. Однак до цього часу в пацієнтів з міокардитом та ДКМП недостатньо уваги приділяли такому актуальному питанню, як вивчення результатів холтеровського моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ), зокрема показників варіабельності ритму серця (ВРС), що характеризують баланс симпатичної та парасимпатичної регуляції ритму серця [7, 21]. Дослідження цього питання може мати суттєве наукове і практичне значення для отримання додаткової інформації щодо розвитку і прогресування порушень серцевого ритму у хворих з міокардитом та ДКМП, а також для прогнозування особливостей перебігу вказаних захворювань [7, 13].

Мета роботи – вивчити особливості варіабельності ритму серця та структурно-функціонального стану серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.

Матеріал і методи

Обстежено 56 осіб, розподілених на дві групи. Першу групу становили 34 пацієнти з клінічно підозрюваним міокардитом – 20 (58,8 %) чоловіків і 14 (41,2 %) жінок віком у середньому

(38,2±2,9) року. До другої групи увійшли 22 хворих на ДКМП – 16 (72,7 %) чоловіків і 6 (27,3 %) жінок віком у середньому (43,5±3,4) року.

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб – 13 (65 %) чоловіків і 7 (35 %) жінок віком у середньому (40,1±2,7) року. Середній вік в усіх групах статистично значуще не відрізнявся ($P < 0,05$).

Діагноз міокардиту встановлювали на підставі положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів 2013 р. [5]. Згідно з цими положеннями існує поняття «клінічно підозрюваного міокардиту», що базується на наявності в пацієнта сукупності клінічних виявів та діагностичних критеріїв.

Клінічні вияви клінічно підозрюваного міокардиту:

- гострий біль у грудях псевдоішемічного або перикардитичного характеру;
- поява або прогресування симптомів (протягом кількох днів і до 3 місяців): задишки в спокої або при фізичному навантаженні, втоми на тлі або без виявів лівошлуночкової та/або правошлуночкової недостатності;
- підгостре/хронічне (більше 3 міс) прогресування симптомів: задишки в спокої або при фізичному навантаженні, втоми на тлі або без виявів лівошлуночкової та/або правошлуночкової недостатності;
- серцебиття та/або симптоми порушення ритму неясного генезу, та/або синкопальні стани, та/або раптова клінічна смерть із вдалою реанімацією;
- кардіогенний шок неясного генезу.

Діагностичні критерії клінічно підозрюваного міокардиту:

1. Дані ЕКГ, тесту із фізичним навантаженням, ХМ ЕКГ (поява нових змін на ЕКГ у 12 відведеннях та/або при тесті з фізичним навантаженням та/або при ХМ ЕКГ: атріовентрикулярна блокада I–III ступеня, блокада ніжок пучка Гіса, зміни сегмента ST і зубця T, арешт синусового вузла, шлуночкові тахікардія (ШТ) або фібриляція шлуночків, асистолія, фібриляція передсердь (ФП), зниження вольтажу зубця R, уповільнення внутрішньошлуночкової провідності (розширення комплексу QRS), патологічні зубці Q, низький вольтаж ЕКГ, часта екстрасистолія, суправентрикулярна тахікардія).

2. Маркери лізису кардіоміоцитів (підвищення рівнів тропонінів I та T).

3. Функціональні та структурні порушення за результатами візуалізаційних методик (поява структурних і функціональних порушень лівого або правого шлуночка нез'ясованого генезу (зокрема випадкове виявлення таких порушень у безсимптомних пацієнтів), регіональні або глобальні порушення скоротливості стінок, систолічної або діастолічної функції серця з дилатацією шлуночків або без дилатації, з потовщенням стінок шлуночків або без потовщення, з перикардальним випотом або без нього, з тромбами в порожнинах серця або без тромбів).

4. Характеристика міокардіальної тканини за допомогою МРВ (набряк або відстрочене накопичення контрастного препарату, характерне для міокардиту).

Для діагностики ДКМП використовували діагностичний алгоритм Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів 2013 р. [18]. Окрім цього, при діагностиці ДКМП розглядали наявність «великих» і «малих» критеріїв та критеріїв вилучення з урахуванням відсутності стійкої позитивної клінічної, ехокардіографічної та рентгенологічної динаміки протягом двох і більше років на тлі стабільних показників комплексного імунологічного обстеження [1, 3, 16].

Холтеровське моніторування ЕКГ проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A, оцінювали частку шлуночкових (ШЕ) і надшлуночкових (НШЕ) екстрасистол, наявність нестійкої ШТ, ФП, показники ВРС: середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами (SDNN), корінь квадратний із середньої суми квадратів різниці інтервалів між шлуночковими комплексами (RMSSD), відношення потужності спектра високочастотних коливань (HF) до потужності низькочастотних коливань (LF) інтервалу між шлуночковими комплексами (HF/LF).

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH-880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). Перед дослідженням хворим визначали зріст і масу тіла, за таблицями обчислювали площу поверхні (S) тіла.

У режимі 2D у період систоли та діастолі обчислювали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ оцінювали біплановим методом дисків за Сімпсоном [2, 14].

Виміряні показники КДО і КСО ЛШ співвідносили до площі поверхні тіла і отримували індексовані показники – ІКДО та ІКСО ЛШ. Аналогічним способом оцінювали індекси площі лівого (ІЛП) та правого (ІПП) передсердь. Усі обстежені мали систолічну дисфункцію ЛШ (ФВ ЛШ $\leq 45\%$) згідно зі стандартами діагностики й лікування серцево-судинних захворювань [4].

МРВ серця проводили на апараті Toshiba Vantage Titan HSR (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в трьох режимах: Т1-зваженому через 1–2 хв після введення контрастної речовини, Т2-зваженому і режимі відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення контрасту. Як контрастну речовину використовували томовіст. МРВ-зображення оцінювали за єдиними на сьогодні неінвазивними діагностичними критеріями, що дозволяють діагностувати міокардит, – так звані критеріями Lake Louise [8, 12, 22].

Усі хворі перебували на обстеженні та стаціонарному лікуванні у відділі некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Дослідження було добровільним, пацієнтів проінформовано про характер обстежень, що проводяться. Хворі отримували стандартну терапію з приводу серцевої недостатності, зокрема інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β -адреноблокатори, сечогінні, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. За наявності відповідних показань призначали антикоагулянти й антиаритмічні препарати.

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (США) і статистичної програми Statistica for Windows v. 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій вірогідності (t) і значення вірогідності (p). Для оцінки статистичної значущості відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Стьюдента. При $P < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими. Взаємозв'язок між змінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення

У хворих на ДКМП частіше порівняно з пацієнтами з міокардитом відзначали шлуночкову і надшлуночкову екстрасистолію, окрім того, в

Таблиця 1

Порівняльний аналіз даних холтеровського моніторування ЕКГ у пацієнтів з міокардитом та ДКМП

Показник	Величина показника (M \pm m) в групах	
	1-ша група	2-га група
НШЕ, %	0,37 \pm 0,11	1,74 \pm 0,35*
ШЕ, %	1,11 \pm 0,21	1,75 \pm 0,24*
ФП, %	21,2	4,5
Нестійка ШТ, %	18,1	27,3
SDNN, мс	101,9 \pm 7,2	82,5 \pm 6,9*
RMSSD, мс	41,6 \pm 4,8	29,7 \pm 4,4*
HF, мс ²	1406,4 \pm 126,1	1650,0 \pm 133,5
LF, мс ²	1150,0 \pm 122,3	1825,0 \pm 162,9**
HF/LF	1,39 \pm 0,08	0,91 \pm 0,07**

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно із такими в осіб 1-ї групи: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$.

групі осіб з ДКМП частіше на 51,6 % реєстрували нестійку ШТ, водночас у хворих з міокардитом реєстрували більшу частку осіб із ФП (табл. 1).

При вивченні показників ВРС виявлено більш виражені її порушення в групі пацієнтів з ДКМП, зокрема менші показники SDNN та RMSSD на 24,3 і 40,1 % відповідно ($P < 0,05$) порівняно з такими у хворих з міокардитом, що може мати суттєве значення для розвитку фатальних і нефатальних порушень ритму, а також раптової серцевої смерті [13, 21]. Окрім цього, при ДКМП виявлено нижчий на 52,7 % показник співвідношення HF/LF порівняно з аналогічним при міокардиті, що свідчить про порушення балансу вегетативної регуляції серцевого ритму і превалювання парасимпатичних впливів у хворих на ДКМП. Підтвердженням більш значних порушень серцевого ритму у хворих на ДКМП порівняно з пацієнтами з міокардитом є представлені вище дані про більшу кількість у них ШЕ і НШЕ, а також у 2,3 разу частіші пароксизми нестійкої ШТ.

За результатами аналізу даних ехокардіографії встановлено, що на тлі систолічної дисфункції ЛШ в обох групах хворі з міокардитом все ж мали статистично значуще менші величини ІКДО та ІКСО ЛШ і статистично значуще більшу ФВ ЛШ порівняно з цими показниками у пацієнтів з ДКМП (табл. 2). Також встановлено відмінності за показниками ІЛП та ІПП, що були статистично значуще більшими при ДКМП при порівнянні з такими при міокардиті.

При проведенні МРВ серця з контрастуванням у групі пацієнтів з міокардитом гіперемію виявляли в 58,8 % випадках, набряк стінок сер-

Таблиця 2

Ехокардіографічні показники в пацієнтів з міокардитом та ДКМП

Показник	Величина показника (M±m) в групах	
	1-ша група	2-га група
ІКДО ЛШ, мл/м ²	87,1±5,5	118,1±6,0**
ІКСО ЛШ, мл/м ²	52,7±4,5	79,3±6,1*
ФВ ЛШ, %	40,2±1,9	32,9±1,8**
ІЛП, мл/м ²	38,5±2,9	49,1±3,4*
ІПП, мл/м ²	27,0±2,5	38,5±3,6*

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно із такими в 1-й групі: * – P<0,05, ** – P<0,01.

цевого м'яза – в 38,2 % випадках, відстрочене накопичення контрасту, що свідчить про некротичні та/або фібротичні зміни міокарда, спостерігали в 52,9 % випадків. Водночас у групі хворих на ДКМП гіперемію і набряк не спостерігали в жодного з пацієнтів, а фібротичні зміни виявляли в 90,9 % випадків.

Набряк і гіперемія, відзначені в пацієнтів з міокардитом, згідно з так званими критеріями Lake Louise, свідчать про активний запальний процес у серцевому м'язі. З іншого боку, в пацієнтів з ДКМП при проведенні МРВ серця не виявили ознак активного запалення серцевого м'яза, однак спостерігали дифузні фібротичні зміни міокарда, чим, очевидно, можна пояснити частіше виникнення порушень ритму і провідності, а також більш значні порушення ВРС порівняно з хворими з міокардитом.

Дифузні фібротичні зміни міокарда в пацієнтів з ДКМП, очевидно, обумовлювали більш виражені, ніж у хворих з міокардитом ознаки ремоделювання ЛШ і зниження його систолічної функції за результатами ехокардіографії (див. табл. 2). Незважаючи на наявність набряку і гіперемії міокарда у хворих з міокардитом, більш виражені порушення систолічної функції ЛШ, що спостерігалися в пацієнтів з ДКМП, можуть свідчити про глибше ураження скоротливого апарату

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки порушень ритму і провідності, варіабельності ритму серця з наявністю фібротичних змін міокарда в пацієнтів з міокардитом та ДКМП

Зміни при ХМ ЕКГ	1-ша група	2-га група
НШЕ	r=0,18; P>0,05	r=0,34; P<0,05
ШЕ	r=0,46; P<0,05	r=0,62; P<0,05
Нестійка ШТ	r=0,16; P>0,05	r=0,81; P<0,01
ФП	r=0,57; P<0,05	r=-0,10; P>0,05
SDNN	r=0,16; P>0,05	r=-0,72; P<0,02
RMSSD	r=0,22; P>0,05	r=-0,30; P>0,05
HF/LF	r=-0,23; P<0,05	r=-0,74; P<0,01

серцевого м'яза за наявності дифузного фіброзу міокарда.

За результатами кореляційного аналізу у хворих на ДКМП встановлено статистично значущі зв'язки між кількістю ШЕ і НШЕ, наявністю нестійкої ШТ і наявністю фібротичних змін серцевого м'яза, виявленими при пізньому контрастуванні під час МРВ серця (табл. 3). У пацієнтів з міокардитом фібротичні зміни міокарда асоціювалися з наявністю шлуночкових порушень ритму і ФП.

Окрім того, досліджено кореляційний зв'язок між показниками ВРС і наявністю відстроченого контрастування та встановлено сильний обернений зв'язок між показником SDNN, співвідношенням HF/LF і фібротичними змінами у хворих на ДКМП. Водночас у групі пацієнтів з міокардитом статистично значущих кореляційних зв'язків між показниками ВРС та наявністю фіброзу при МРВ серця не виявлено (див. табл. 3).

Отримані дані свідчать про асоціацію порушень ритму, а також зниження ВРС зі структурними змінами серцевого м'яза фібротичного характеру в першу чергу в осіб з ДКМП. У хворих з міокардитом встановлено статистично значущі кореляційні зв'язки порушень ритму зі змінами МРВ серця, що характеризують запальний процес, а саме з гіперемією та набряком міокарда.

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки надшлуночкових аритмій та варіабельності ритму серця з індексом площі передсердь у пацієнтів з міокардитом та ДКМП

Показник	1-ша група		2-га група	
	ІЛП	ІПП	ІЛП	ІПП
НШЕ	r=0,58; P<0,05	r=0,14; P>0,05	r=0,48; P<0,05	r=0,17; P>0,05
ФП	r=0,81; P<0,01	r=0,43; P<0,05	r=0,71; P<0,02	r=0,51; P<0,05
SDNN	r=-0,26; P>0,05	r=-0,02; P>0,05	r=-0,76; P<0,02	r=0,12; P>0,05
RMSSD	r=0,22; P>0,05	r=0,10; P>0,05	r=0,10; P>0,05	r=0,01; P>0,05
HF/LF	r=-0,53; P<0,05	r=-0,39; P<0,05	r=-0,43; P<0,05	r=-0,22; P>0,05

За результатами кореляційного аналізу, проведеного в обох групах між ІЛП та ІПП і даними холтерівського моніторингу, встановлено статистично значущі прямі кореляційні зв'язки (табл. 4). Виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,81$ при міокардиті та $r=0,71$ при ДКМП) ІЛП з наявністю ФП виглядає цілком закономірним і має достатньо підтверджень у багатьох вітчизняних і зарубіжних дослідженнях, те саме стосується асоціації ІЛП з наявністю НШЕ [1, 7, 10, 21].

У цілому як при міокардиті, так і при ДКМП наявність надшлуночкових порушень ритму та ФП чітко асоціювалася зі збільшенням ІЛП, що спостерігається і при іншій кардіологічній патології, яка характеризується збільшенням розміру ЛП.

При аналізі показників ВРС в обох досліджуваних групах встановлено обернений кореляційний зв'язок між відношенням HF/LF та ІЛП. При ДКМП виявлено статистично значущий обернений кореляційний зв'язок між SDNN та ІЛП, водночас при міокардиті на відміну від ДКМП виявлено обернений кореляційний зв'язок відношення HF/LF з ІЛП та ІПП.

Отримані дані свідчать про важливе значення ремоделювання передсердь у розвитку надшлуночкових порушень ритму та зниженні показників ВРС у хворих з міокардитом та ДКМП.

Висновки

1. У хворих на дилатаційну кардіоміопатію порівняно з пацієнтами з міокардитом встановлено більш виражене порушення балансу симпатичної і парасимпатичної регуляції серцевого ритму за нижчими показниками варіабельності ритму серця (SDNN і HF/LF на 24,3 та 52,7 % відповідно) і більшу частоту виникнення порушень ритму (шлуночкової екстрасистолії та нестійкої шлуночкової тахікардії на 57,1 та 51,6 % відповідно), що асоціюється з виявленням дифузних фібротичних змін міокарда при магнітно-резонансній візуалізації серця з відстроченим контрастуванням.

2. Встановлено взаємозв'язок між порушенням балансу симпатичної і парасимпатичної регуляції серцевого ритму та наявністю надшлуночкових порушень ритму із розміром правого і лівого передсердь як у хворих з міокардитом, так і в пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією.

Література

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Миокардит // Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 971 с.
2. Митьков В.В., Сандрикова В.А. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар, 2008. – Т. 5. – 360 с.
3. Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Характеристика иммунного статуса, оксидативного стресса и функционального состояния сердца у пациентов с миокардитом в динамике заболевания // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 5. – С. 35–40.
4. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка. – К.: ПП ВМБ. – 2011. – 96 с.
5. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2422–2436.
6. Elamm C., Fairweather D.L., Cooper L.T. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 835–840.
7. Fauchier L., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J.P. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 1203–1207.
8. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53 (17). – P. 1475–1487.
9. Goitein O., Matetzky S., Beinart R. et al. Acute myocarditis: non-invasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography // Am. J. Roentgenology. – 2009. – Vol. 192. – P. 254–258.
10. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive and therapeutic tools // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1279–1280.
11. Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P. et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2462–2508.
12. Howlett J.G., McKelvie R.S., Arnold J.M. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials // Can. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 25 (2). – P. 85–105.
13. Karcz M., Chojnowska L., Zareba W., Ruzullo W. Prognostic significance of heart rate variability in dilated cardiomyopathy // Intern. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 87. – P. 75–81.
14. Lang R., 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 // Eur. Heart J. – Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16. – P. 233–271.
15. Lurz P., Eitel I., Adam J. et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 5. – P. 513–524.
16. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J. et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 93–102.
17. Raimondi F., Iserin F., Raisy O. et al. Myocardial inflammation on cardiovascular magnetic resonance predicts left ventricular function recovery in children with recent dilated cardiomyopathy // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 16. – P. 756–762.
18. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L. et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 1448–1458.
19. Schultheiss H.P., Kuhl U., Cooper L.T. The management of myocarditis // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 2616–2625.

20. Siepen F., Buss S.J., Messroghli D. et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 16. – P. 210–216.

21. Sousa M.R., Marbosa M.P., Lombardi F., Ribeiro A.L.P. Standard deviation of normal interbeat intervals as a risk marker

in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 141. – P. 313–316.

22. Vermees E., Childs H., Faris P., Friedrich M.G. Predictive value of CMR criteria for LV functional improvement in patients with acute myocarditis // *Eur. Heart J. – Cardiovascular Imaging.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1140–1144.

Надійшла 23.02.2016 р.

Исследование вариабельности сердечного ритма и структурно-функционального состояния сердца у пациентов с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Федькив, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, Е.В. Дмитриченко
 ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины»,
 Киев

Цель работы – изучить особенности вариабельности ритма сердца (ВРС) и структурно-функционального состояния сердца у пациентов с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Материал и методы. В исследование включено 56 пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка с фракцией выброса $\leq 45\%$. Больных разделили на две группы: 1-ю группу составили 34 пациента с клинически подозреваемым миокардитом, 2-ю группу – 22 пациента с ДКМП. У всех больных исследовали показатели ВРС, выполняли эхокардиографию и магнитно-резонансную визуализацию (МРВ) сердца.

Результаты. У больных с ДКМП по сравнению с пациентами с миокардитом установлено более выраженное нарушение баланса симпатической и парасимпатической регуляции сердечного ритма с более низкими показателями SDNN и HF/LF на 24,3 и 52,7 % соответственно и более частое развитие желудочковой экстрасистолии и нестойкой желудочковой тахикардии на 57,1 и 51,6 % соответственно, что ассоциировалось с выявлением диффузных фибротических изменений миокарда при МРВ сердца.

Выводы. Установлена взаимосвязь нарушений ВРС и наличия наджелудочковых нарушений ритма с размерами левого и правого предсердий.

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, фиброз, вариабельность ритма сердца, магнитно-резонансная визуализация.

Investigation of heart rate variability, structural and functional heart state in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Fedkiv, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, O.V. Dmitrichenko
 National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to study heart rate variability (HRV), structural and functional heart state in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy (DCM).

Material and methods. We examined 56 patients: 34 with clinically suspected myocarditis (1st group) and 22 with DCM (2nd group), the average age 38.2 ± 2.9 and 43.1 ± 3.4 years, respectively. All patients had left ventricular systolic dysfunction – ejection fraction $\leq 45\%$. Control group included 20 healthy individuals matched by age. By the use of 24-hour ECG monitoring we studied parameters of HRV: standard deviation of normal RR intervals (SDNN), root-mean-square successive difference (RMSSD), low frequency / high frequency power ratio (LF/HF), as well as frequency of ventricular extrasystoles (VE) and incidence of non-sustained ventricular tachycardia (NSVT). All patients underwent echoCG and cardiac MRI for verification of the diagnosis.

Results. In patients of the 1st group hyperemia and edema were detected in 58.8 and 38.2 % of cases respectively, while late enhancement – in 52.9 %. In the 2nd group we observed only late enhancement in multiple segments of myocardium in 90.9 % of the patients that was a distinctive feature of diffuse myocardial fibrosis. Patients of the 2nd group compared to the 1st were characterized by the lower values of SDNN – 82.5 ± 8.9 vs 101.9 ± 7.2 ms ($P < 0.01$), RMSSD – 29.7 ± 4.4 vs 41.6 ± 4.8 ms ($P < 0.02$) and LF/HF ratio – 0.91 ± 0.07 vs 1.39 ± 0.08 ($P < 0.05$) respectively. The frequencies of VE and NSVT were higher in the 2nd group in comparison with the 1st – 1.75 ± 0.24 vs 1.11 ± 0.21 % ($P < 0.01$) and 27.3 vs 18.1 % ($P < 0.01$) respectively. MRI revealed edema and/or hyperemia in the 1st and diffuse myocardial fibrosis in the 2nd group. The strong reverse correlation was found in the 2nd group between SDNN, LF/HF ratio and the presence of diffuse myocardial fibrosis – $r = -0.72$ ($P < 0.02$); $r = -0.74$ ($P < 0.01$), respectively. In the 2nd group we observed reverse correlation between SDNN and the frequency of VE and presence of NSVT – $r = -0.67$ ($P < 0.01$); $r = -0.56$ ($P < 0.05$) respectively, as also between LF/HF ratio and the presence of NSVT – $r = -0.80$ ($P < 0.01$).

Conclusions. In patients with dilated cardiomyopathy compared to myocarditis we established more pronounced impairment of sympathetic and parasympathetic heart rate regulation by the lower values of SDNN and HF/LF ratio as also more frequent ventricular rhythm disorders that was associated with diffuse myocardial fibrosis. Association of HRV impairment and supraventricular rhythm disorders with atrial dimensions was found in both myocarditis and DCM.

Key words: myocarditis, dilated cardiomyopathy, fibrosis, heart rate variability, magnetic resonance imaging.

УДК: 616.153.922-008.61-036.2-055.1(-201)"45-35"

Динамика структуры липидного фактора сердечно-сосудистого риска на протяжении 35 лет в городской популяции мужчин

Е.А. Кваша, И.П. Смирнова, И.М. Горбась, О.В. Срибная

*ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гиперхолестеринемия, мужчины, динамика

Несмотря на достигнутые успехи в кардиологии, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют свое значение в качестве наиболее важных причин наступления смертельного исхода и инвалидизации населения. Согласно теории сердечно-сосудистого континуума, возникновение основных болезней системы кровообращения предполагает непрерывное развитие патологического процесса от факторов риска до смерти пациента. Стратегия модификации факторов риска на всех этапах этого порочного круга – важный инструмент влияния на улучшение здоровья и снижение показателей заболеваемости и смертности населения.

Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно доказали, что гиперхолестеринемия (ГХС) значимо влияет на развитие и прогрессирование атеросклероза и вносит существенный вклад в формирование групп населения с высоким сердечно-сосудистым риском [2, 8, 9]. В докладе ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире подчеркивается, что высокий уровень общего холестерина (ОХС) – более 5 ммоль/л – определяет развитие новых случаев ишемической болезни сердца в 56 %, цереброваскулярных заболеваний – в 18 % и ежегодно вызывает около 4,4 млн случаев смерти [21].

В настоящее время мониторинг уровня липидов в крови является одним из ключевых моментов в оценке динамики эпидемиологических условий формирования

ССЗ, важным инструментом прогнозирования изменений в состоянии здоровья [8, 9, 11].

Цель работы – оценить распространенность гиперхолестеринемии и ее динамику по данным 35-летнего мониторинга сердечно-сосудистого риска в городской популяции мужчин в возрасте 18–64 года.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках мониторинга эпидемиологической ситуации относительно риска развития ССЗ в городской популяции мужчин в возрасте 18–64 года. Сформирована репрезентативная выборка из неорганизованной мужской популяции жителей г. Киева – 1125 лиц. На протяжении 2014–2015 гг. обследовано 855 лиц (отклик составил 76,0 %).

Методика проведенного обследования и критерии оценки его результатов описаны в наших предыдущих публикациях [1]. Все эпидемиологические и биохимические методы были тщательно стандартизованы. Пациенты, принявшие участие в обследовании, подписали добровольное информированное согласие. Полученные результаты сопоставляли с данными аналогичных по организации исследований, выполненных в 1980 г. (1258 лиц), 2000 г. (1025 лиц), 2005 г. (998 лиц) и 2010 г. (1009 лиц).

В соответствии с протоколом, кровь для исследования у пациентов брали из локтевой вены натощак через 12–14 ч после приема

пищи. Объем лабораторных исследований включал определение уровней липидов и липопротеинов до 2010 г. на автоанализаторе АА-II (Technicon, США), а позже – на полуавтоматическом биохимическом фотометре BTS-330 (BioSystem, Испания).

Все обследованные были разделены на три группы в зависимости от уровня ОХС: с нормальным (меньше 5,0 ммоль/л), погранично повышенным (5,0–6,19 ммоль/л), и высоким (6,2 ммоль/л и больше). В группу лиц с ГХС включали обследованных мужчин с уровнем ОХС 5,0 ммоль/л и больше. В качестве критерия гипертриглицеридемии (ГТГ) и гипоальфахолестеринемии рассматривали уровни триглицеридов (ТГ) 1,7 ммоль/л и больше и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – меньше 1,0 ммоль/л соответственно. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = (ОХС - ХС\ ЛПВП) - (ТГ/2,2)$ ммоль/л. Уровни ХС ЛПНП 3,4–4,1 ммоль/л считали погранично высокими, 4,2–4,9 ммоль/л – высокими, а 4,9 ммоль/л и больше – очень высокими.

Стандартизацию показателей выполняли с учетом возрастной структуры мужского городского населения Украины в диапазоне 18–64 лет.

Статистическую обработку полученных результатов обследования и сравнение данных в динамике проводили с применением описательной статистики. Использовали пакет программ Statistics 5.5. Статистическую значимость различий при нормальном распределении определяли по критерию Стьюдента. Связь между ранговыми и бинарными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности, а значимость таких связей – на основании критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность.

Результаты и их обсуждение

Согласно полученным данным с возрастом частота ГХС увеличивается от 43,2 % (18–29 лет) до 76,2 % (40–49 лет) ($P < 0,001$) и в дальнейшем существенно не меняется. В целом стандартизованный по возрасту показатель распространенности ГХС составляет 60,3 %. Возрастание количества случаев ГХС обусловлено увеличением числа мужчин с уровнем ОХС 6,2 ммоль/л и больше, в то время

Таблица 1
Распределение обследованных мужчин по уровню общего холестерина, %

Возраст, годы	n	ОХС		
		< 5,0 ммоль/л	5,0–6,2 ммоль/л	≥ 6,2 ммоль/л
18–29	176	56,8	35,2	8,0
30–39	160	36,2*	38,8	25,0**
40–49	202	23,8	36,6	39,6*
50–59	186	20,4	42,5	37,1
60–64	87	17,2	41,1	41,4

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у мужчин предыдущей возрастной группы: * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$.

как доля лиц с погранично высокими значениями достаточно стабильна и мало зависит от возраста обследованных (табл. 1).

В половине случаев (48,9 %) ГХС представлена изолированной формой, у каждого третьего (31,3 %) отмечается сочетание ГХС с гипоальфахолестеринемией, у каждого десятого (7,1 %) установлено одновременное повышение уровней ОХС и ТГ, и столько же (12,7 %) имеют ассоциацию трех показателей нарушенного обмена липидов.

Повозрастное распределение мужчин с преобладанием доли лиц с уровнем ОХС 5 ммоль/л и более определило высокие средние значения этого показателя, как среди возрастных десятилетий, так и в обследованной популяции в целом (табл. 2).

Анализ корреляционных связей ГХС с такими параметрами, как уровень образования, семейное положение, избыточная масса тела и ожирение, гиподинамия, курение, потребление алкоголя и артериальная гипертензия, не выявил сопряженности между оцениваемыми показателями. Установлена статистически значимая прямая связь выраженной ГХС с ожирением ($\chi^2=7,75$, $P=0,06$) и обратная – с уровнем образования ($\chi^2=7,47$, $P=0,007$).

Стандартизованный по возрасту показатель частоты выявления гипоальфахолестеринемии составляет 15,3 %, а высоких и очень высоких значений ХС ЛПНП – 58,2 %.

Знают о значении ГХС как фактора риска развития и прогрессирования атеросклероза и связанных с ним заболеваний 27,9 % обследованных. С возрастом информированность увеличивается от 18,4 % в 18–39 лет до 62,6 % у лиц старше 60 лет. По данным опроса каждому десятому мужчине с ГХС в течение предыдущих

Таблиця 2

Динамика средних уровней ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в городской популяции мужчин

Возраст, годы	Год исследования	ОХС, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л
18–29	1980	4,91±0,07	1,37±0,07	3,06±0,07
	2015	4,92±0,09	1,13±0,09*	3,34±0,09*
30–39	1980	5,18±0,02	1,36±0,01	3,34±0,06
	2015	5,49±0,09**	1,09±0,09**	3,85±0,09**
40–49	1980	5,47±0,03	1,34±0,02	3,48±0,07
	2015	5,98±0,08**	1,08±0,09*	4,25±0,09***
50–59	1980	5,49±0,03	1,35±0,03	3,39±0,03
	2015	6,02±0,09**	1,05±0,07**	4,35±0,09***
60–64	1980	5,26±0,09	1,36±0,08	3,48±0,09
	2015	6,01±0,10**	1,03±0,10*	4,37±0,11***
18–64	1980	5,21±0,03	1,36±0,03	3,34±0,03
	2015	5,76±0,05***	1,08±0,05**	4,09±0,05***

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в предыдущем исследовании: * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$; *** $P \leq 0,001$.

12 мес врач говорил о повышенном уровне холестерина и назначал липидоснижающую терапию. На момент обследования только 6,0 % пациентов в группе с ГХС принимали препараты для нормализации уровня липидов (статины). Из них две трети (69,7 %) – это мужчины с диагностированной по эпидемиологическим критериям ишемической болезнью сердца. Еще 1,2 % пытаются снизить уровень холестерина с помощью диеты. Поскольку вопрос назначения статинов для первичной профилактики у лиц без ССЗ остается дискуссионным [4, 12, 13, 16, 20], мы констатируем, но не оцениваем охват медикаментозным лечением обследованной популяции в целом. Однако не вызывает сомнения тот факт, что липидоснижающая терапия является важным компонентом уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании 28,0 % лиц со стенокардией напряжения (выявленной с использованием анкеты Роуза) и инфарктом миокарда в анамнезе указали на прием статинов, но только у каждого пятого (20,0 %) уровень ОХС оказался меньше 5,0 ммоль/л, а целевой уровень ХС ЛПНП (меньше 2,5 ммоль/л) был только у 6,0 %. При этом средние значения ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в этой группе были сопоставимы по величине со среднепопуляционными и составляли соответственно (5,68±0,21), (1,05±0,01) и (4,08±0,23) ммоль/л ($P > 0,05$). Обращает на себя внимание, что среди мужчин старше 40 лет с высоким риском развития ССЗ липидоснижающие препараты используют единицы (4,1 %).

При анализе 35-летних трендов частоты выявления ГХС установлена стагнация показателя в течение 25 лет и достоверное увеличение по данным 2010 и 2015 г. При этом рост распространенности по данным 30-летнего исследования обусловлен увеличением количества лиц с погранично повышенным уровнем ОХС (рис. 1). За последующие 5 лет регистрируют рост распространенности выраженной ГХС в 1,6 раза ($P < 0,01$). Таким образом, за весь период мониторинга среди мужчин в возрасте 18–64 лет установлено увеличение когорты с погранично высоким уровнем ОХС (от 28,9 до 32,2 %, $P < 0,05$) и более значимое – с выраженной ГХС (от 17,8 до 27,4 %, $P < 0,01$). Максимальная распространенность гипоальфахолестеринемии зарегистрирована в 2000 и 2010 г. По данным исследований, выполненных в другие годы, этот показатель в 1,7–2,2 раза меньше (рис. 2). Двукратный ($P < 0,01$) прирост стандартизированной по возрасту частоты высоких уровней ХС ЛПНП отмечается с 2005 г., и сохраняется таковым в течение последующих 5 лет, достигая 58,2 % ($P < 0,01$) в 2015 г. Отражением динамики распространенности показателей во всех возрастных группах является существенное повышение средних уровней ОХС (за исключением возрастной группы 18–29 лет) и более выраженное – ХС ЛПНП во всех десятилетиях (см. табл. 2). При равенстве частоты случаев гипоальфахолестеринемии, существенное уменьшение среднего содержания ХС ЛПВП между 1980 и 2015 г. является следствием сдвига час-

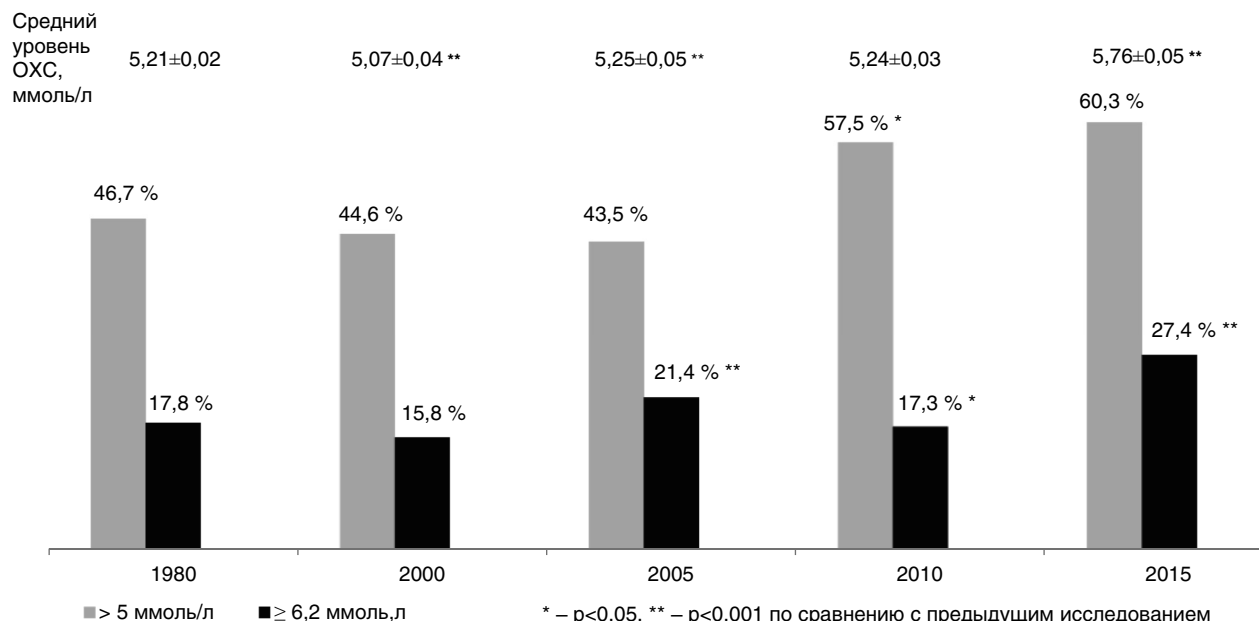


Рис. 1. Динамика стандартизованных по возрасту показателей распространенности ГХС и среднепопуляционных уровней общего ХС.

тотного распределения величин этой фракции холестерина влево, увеличения в 2,5 раза (23,5–57,2 %) доли лиц с ХС ЛПВП от 1,08 до 1,29 ммоль/л и крайне незначительного по данным последнего обследования количества мужчин с гиперальфахолестеринемией (1,2 %).

За 35-летний период уменьшилось количество лиц с ГХС как изолированным проявлением

нарушенного обмена липидов (с 65,0 до 48,9 %, P<0,01), соответственно в 4 раза (P<0,01) увеличилась доля обследованных с сочетанием ГХС и гипоальфахолестеринемии и почти в 2 раза (P<0,05) – с сочетанием ГХС, ГТГ и гипоальфахолестеринемии (рис. 3). Эти негативные изменения также свидетельствуют об увеличении атерогенного потенциала профиля риска населения.

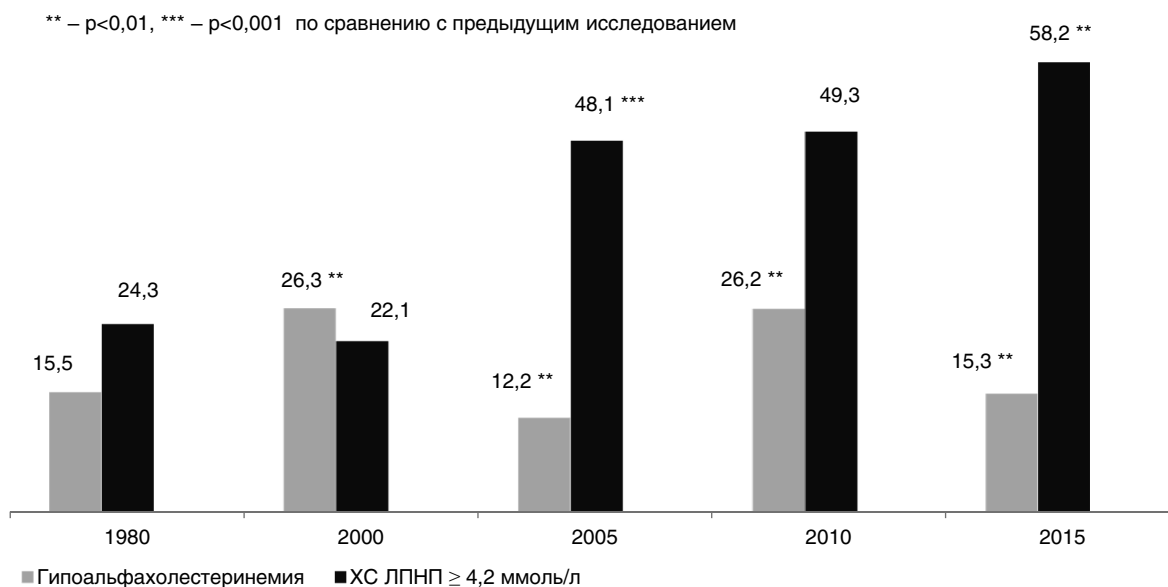


Рис. 2. Динамика стандартизованных по возрасту показателей частоты случаев гипоальфахолестеринемии и высоких уровней ХС ЛПВП, %.

Таблиця 3

Динамика средних уровней ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП в зависимости от индекса массы тела в городской популяции мужчин

Показатель	Год обследования	ИМТ		
		< 25,0 кг/м ²	25,0–29,9 кг/м ²	≥ 30,0 кг/м ²
ОХС, ммоль/л	1980	5,09±0,05	5,41±0,05	5,53±0,09
	2015	5,37±0,07*	5,86±0,08*	5,96±0,09*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1980	1,42±0,02	1,36±0,02	1,21±0,04
	2015	1,12±0,05*	1,08±0,01*	1,06±0,01*
ХС ЛПНП, ммоль/л	1980	3,17±0,05	3,46±0,05	3,46±0,09
	2015	3,78±0,06*	4,20±0,08*	4,19±0,09*

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в предыдущем исследовании ($P \leq 0,001$).

Основными детерминантами уровня липидов и липопротеинов являются генетические факторы, однако образ жизни населения, в частности характер питания, потребление алкоголя, уровень физической активности и курение, оказывает существенное влияние на эти показатели, в основном определяя их межгрупповые различия и изменения во времени. Хорошо известно, что регулярно выполняемые физические аэробные упражнения способствуют повышению уровня ХС ЛПВП и снижают массу тела. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии существенных изменений в двигательной активности населения. Так, стандартизованный по возрасту показатель распространенности недостаточной физической активности составляет по данным 1980 и 2015 г. 42,0 и 38,6 % соответственно ($P > 0,05$).

Предположение о том, что указанные изменения связаны с увеличением среди мужчин частоты ожирения с 11,4 до 19,7 % ($P < 0,001$), не нашло подтверждения, поскольку изменение средних значений анализируемых липидов (табл. 3) одинаково у лиц с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

Характер питания населения является одним из наиболее значимых поведенческих факторов, влияющих на липидный спектр [14, 17, 18]. Уменьшение доходов и снижение покупательной способности населения, наиболее выраженные в последние годы, привели к тому, что большинство жителей питается за счет дешевых продуктов с меньшей энергетической ценностью и большей энергоемкостью. По данным Ассоциации «Украинский клуб аграрного бизнеса», в 2014 г. реальное потребление мяса, молока и рыбы уменьшилось на 35; 41 и 45 % соответственно, а употребление яиц, хлеба и картофеля увеличилось на 7; 7 и 14 % по сравнению с рекомендуемыми Министерством здравоохранения нормами. Таким образом, основным поставщиком энергии в последние годы является углеводный компонент пищи.

Отличительной особенностью условий последнего обследования является высокий уровень эмоционального и информационного стресса среди населения страны вследствие спада экономики, нестабильной социально-политической ситуации, связанной с аннексией Крыма и проведением АТО.

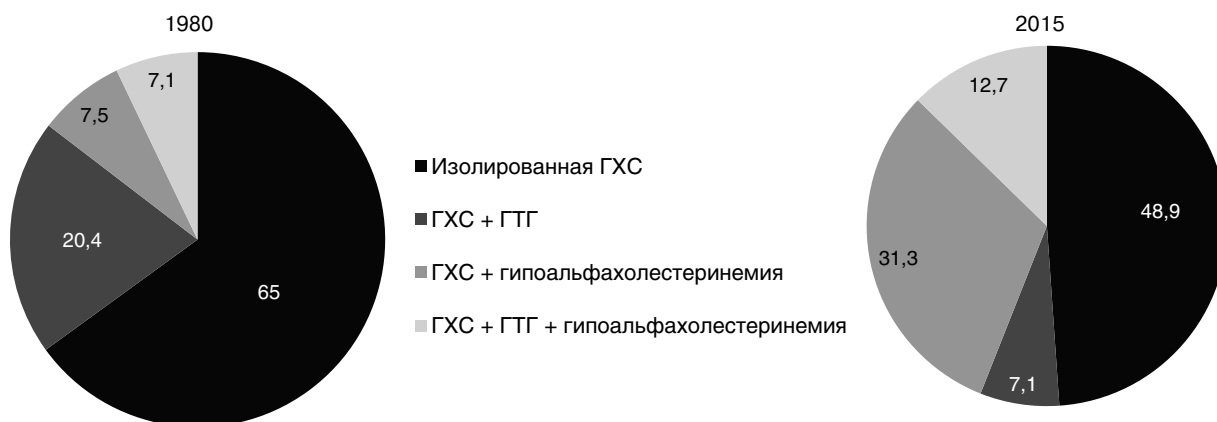


Рис. 3. Динамика структуры ГСХ, %.

Согласно данным социологического опроса Research & Branding Group, проведенного в 22 областях Украины, в августе 2014 г. 54 % жителей указали на то, что основным чувством, испытываемым ими за последнее время, является тревога, к февралю 2015-го их количество возросло до 63 % [15].

В научной литературе широко обсуждают вопрос влияния стресса на развитие ССЗ. В некоторых работах показано, что концентрация холестерина в крови повышается под влиянием стресса и возвращается к нормальному уровню, когда период стрессового воздействия заканчивается. По некоторым данным, длительное воздействие психосоциального стресса приводит к развитию дислипидемии за счет повышения содержания ОХС и снижения ХС ЛПВП [5–7, 19]. В исследовании S. Bohley и соавторов [3] показано, что повышение ОХС на 7,65–8,97 мг/дл у мужчин Восточной Германии ассоциируется с воздействием психосоциального и финансового стресса после объединения страны.

Многообразие детерминант, влияющих на уровни липидов и липопротеинов, их разнонаправленная динамика, а также наличие реципрокных взаимосвязей между содержанием ТГ и ХС ЛПВП не позволяют выделить основные, провоцирующие изменения, факторы и расставить приоритеты их воздействия на ухудшение липидного профиля населения. Однако можно предположить, что изменения условий жизни большинства населения в комплексе усиливают проатерогенное распределение липопротеинов в мужской городской популяции.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятных сдвигах липидного профиля населения, необходимости дальнейшего изучения динамики его показателей, повышения внимания врачей к диагностике/коррекции нарушенный липидного обмена у наблюдаемых ими пациентов и контроля эффективности назначаемой липидоснижающей терапии.

Литература

- Смирнова И.П., Кваша Е.А., Горбась И.М. и др. Динамика эпидемиологических условий формирования сердечно-сосудистых заболеваний в Украине (20-летнее наблюдение) // Укр. кардіол. журн.– 2002.– № 4.– С. 97–102.
- Bandosz P., O'Flaherty M., Rutkowski M. et al. A victory for statins or a defeat for diet policies? Cholesterol falls in Poland in the past decade: A modeling study // *Int. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 85.– P. 313–319.
- Bohley S., Kluttig A., Werdan K. et al. Changes of individual perception in psychosocial stressors related to German reunification in 1989/1990 and cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases in a population-based study in East Germany // *Brit. Med. J.*– 2016.– Vol. 6 (1). – P. e008–703.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials // *Brit. Med. J.*– 2009.– Vol. 338.– P. b2376.
- Catalina-Romero C., Calvo E., Sánchez-Chaparro M.A. et al. The relationship between job stress and dyslipidemia // *Scan. J. Public. Health.*– 2013.– Vol. 41. – P. 142–149.
- Chandola T., Britton A., Brunner E. et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 640–648.
- Chen X., Leng L., Yu H. et al. Psychological distress and dyslipidemia in chinese police officers: a 4-year follow-up study in Tianjin, China // *J. Occup. Environ. Med.*– 2015.– Vol. 57 (4).– P. 400–405.
- Ford E.S., Li C., Pearson W.S. et al. Trends in hypercholesterolemia, treatment and control among United States adults // *Int. J. Cardiology.*– 2010.– Vol. 140 (2).– P. 226–235.
- Farzadfar F., Finucane M.M., Danaei G. et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Cholesterol). National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3-0 million participants // *Lancet.*– 2011.– Vol. 377 (9765).– P. 578–586.
- Garbarino S., Magnavita N. Work Stress and Metabolic Syndrome in Police Officers. A Prospective Study // *PLoS One.*– 2015.– Vol. 10 (12).– P. e0144318. doi: 10.1371/journal.pone.0144318.
- Hotchkiss J.W., Davies C.A., Dundas R. et al. Explaining trends in Scottish coronary heart disease mortality between 2000 and 2010 using IMPACTSEC model: retrospective analysis using routine data // *BMJ.*– 2014.– Vol. 348:g1088. doi: 10.1136/bmj.g1088.
- Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2011.– Vol. 5.– P. 325–380.
- Kyridemos C., Bandosz P., Hickey G.L. et al. Quantifying the Contribution of Statins to the Decline in Population Mean Cholesterol by Socioeconomic Group in England 1991 – 2012: A Modelling Study // *PLoS One.*– 2015.– Vol. 10 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0123112.
- Ma H., Chiriboga D.E., Olendzki B.C. et al. Association between carbohydrate intake and serum lipids // *J. Amer. Coll. Nutrition.*– 2006.– Vol. 25.– P. 155–163.
- REGNUM <http://regnum.ru/news/polit/1895361.html>
- Roth G.A., Fihn S.D., Mokdad A.H. et al. High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries // *Bull World Health Organ.*– 2011.– Vol. 89 (2).– P. 92–101.
- Sacks F.M., Carey V.J., Anderson C.A. et al. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: the OmniCarb randomized clinical trial // *JAMA.*– 2014.– Vol. 312 (23).– P. 2531–2541.
- Schwingshackl L., Hoffmann G. Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Acad. Nutr. Diet.*– 2013.– Vol. 113 (12).– P. 1640–1661.
- Steptoe A., Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge // *Ann. Rev. Public. Health.*– 2013.– Vol. 34.– P. 337–354.
- Taylor K., Hoffman M.D., Macedo A.F. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst Rev.*– 2013.– 97 p.
- World Health Report 2002. Reducing Risk, Promoting Healthy Life.– Geneva, 2002.– 248 c.

Динаміка структури ліпідного фактора серцево-судинного ризику протягом 35 років у міській популяції чоловіків

О.О. Кваша, І.П. Смирнова, **І.М. Горбась**, О.В. Срібна

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

Мета роботи – оцінити поширеність гіперхолестеринемії (ГХС) та її динаміку згідно з даними 35-річного моніторингу серцево-судинного ризику в міській популяції чоловіків віком 18–64 роки.

Матеріал і методи. У 2014–2015 рр. обстежено 855 чоловіків віком 18–64 роки. Отримані дані зіставлені з результатами аналогічних за організацією досліджень, виконаних у 1980 р. (1258 осіб), 2000 р. (1025 осіб), 2005 р. (998 осіб) та 2010 р. (1009 осіб).

Результати. За відсутності стійких змін стандартизованих за віком показників поширеності гіпоальфахолестеринемії (15,5–15,3 %) встановлено значне зростання частоти випадків ГХС з 46,7 до 60,3 % ($P < 0,01$), та високих і дуже високих рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – з 24,3 до 58,2 % ($P < 0,001$). При цьому реєструють зростання середніх у популяції рівнів загального холестерину (з 5,21 до 5,76 ммоль/л, $P < 0,001$), ХС ЛПНЩ (з 3,34 до 4,09 ммоль/л, $P < 0,001$) та зменшення середнього рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (з 1,36 до 1,08 ммоль/л, $P < 0,01$).

Висновки. Негативна динаміка ліпідного профілю серед чоловіків-мешканців міста з найбільшою вірогідністю обумовлена погіршенням економічної та соціально-політичної ситуації в країні. Необхідно подальше його вивчення для розуміння стійкості виявлених змін та оцінки їх можливого внеску щодо формування показників здоров'я населення у майбутньому.

Ключові слова: гіперхолестеринемія, чоловіки, динаміка.

Dynamics in the structure of lipid factor of cardiovascular risk at 35 years follow-up among urban male population

О.О. Kvasha, I.P. Smirnova, **I.M. Gorbas**, O.V. Sribna

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

The aim – to estimate the prevalence of hypercholesterolemia (HCh) and its dynamics according to the 35-years monitoring of the urban males risk profile.

Material and methods. In 2014–2015 years we examined 855 men aged 18–64 years. The obtained data were compared with results of similar design studies carried out in 1980 ($n=1258$), 2000 ($n=1025$), 2005 ($n=998$) and 2010 ($n=1009$).

Results. There were no changes in age-standardized prevalence rates of hypo- α -cholesterolemia (15.5–15.3 %). At the same time we've found a significant increase in HCh from 46.7 to 60.3 % ($P < 0.01$) and high and very high levels of cholesterol LDL – from 24.3 to 58.2 % ($P < 0.001$). The increase of average population cholesterol values (from 5.21 to 5.76 mmol/L, $P < 0.001$), LDL cholesterol (from 3.34 to 4.09 mmol/L, $P < 0.001$) and decrease of HDL cholesterol (from 1.36 to 1.08 mmol/L, $P < 0.01$) were registered.

Conclusion. The negative dynamics of lipid profile among urban men appears to be caused by the deterioration of the economic and socio-political situation in the country. Further studies are needed to understand the persistence of identified changes and evaluate their possible contribution to the development of future population health data.

Key words: hypercholesterolemia, men, dynamics.

УДК 616.127-005.4-036.868

Оцінювання якості життя в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

О.А. Єпанчинцева^{1, 2}, Ю.А. Борхаленко¹, О.Й. Жарінов², Б.М. Тодуров^{1, 2}¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стабільна ішемічна хвороба серця, реваскуляризація, якість життя

Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає провідні позиції в структурі смертності (63,1 %) та інвалідності (26,7 %) від серцево-судинних захворювань, зокрема в пацієнтів працездатного віку [11, 14]. Протягом останніх десятиліть доведено здатність низки засобів медикаментозної терапії та реваскуляризаційних втручань поліпшувати перебіг ІХС і перспективи виживання хворих [4, 6]. Утім, у пацієнтів з різними клінічними формами ІХС існують істотні відмінності впливу лікування на прогноз та клінічні симптоми. Найпоширеніша форма стабільної (хронічної) ІХС у клінічній практиці – це стенокардія, яка є чутливим індикатором перебігу хвороби і може суттєво погіршувати суб'єктивне сприйняття стану здоров'я пацієнта. У пацієнтів з ІХС клінічні симптоми, такі як біль і зниження толерантності до фізичного навантаження, нерідко поєднуються з чинниками ризику, виявами супутніх хвороб (зокрема артеріальної гіпертензії та цукрового діабету – ЦД), а також побічними ефектами медикаментозної терапії. Зумовлені всіма цими факторами фізичні, психічні та соціальні обмеження визначають важливість оцінювання асоційованої зі станом здоров'я якості життя (ЯЖ) як критерію тяжкості хвороби та ефективності її лікування [1, 9].

Сучасні методи оцінювання якості життя

Основний інструмент оцінювання ЯЖ у сучасних клінічних дослідженнях – опитувальники. Придатність опитувальника для практичного застосування встановлюють за такими ознаками:

1. Охоплення (coverage) – висвітлення даних про основні, важливі для будь-якої особи сфери життєдіяльності – фізичну, психологічну, соціальну, духовну, фінансову тощо.

2. Надійність (reliability) – здатність забезпечувати стабільно точні виміри. Оцінюється за відтворенням результатів при повторних дослідженнях.

3. Валідність (validity) – ознака, наближена, але не тотожна значущості та придатності. Вона визначає, наскільки ефективно певний тест або методика вимірюють ту чи іншу властивість.

4. Реактивність (responsiveness) – здатність реагувати на будь-які зміни ЯЖ.

5. Чутливість (sensitivity) – здатність виявляти найменші відхилення досліджуваних показників від певної норми.

Сучасні опитувальники забезпечують інформацію про різні аспекти асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ, що своєю чергою дає змогу систематично визначати ефективність певних засобів та методів лікування хворих. Розрізняють загальні та специфічні опитувальники (табл. 1). Загальні опитувальники охоплюють широке коло ознак, спільних для багатьох хвороб, наприклад, обмеження щодо виконання фізичних навантажень, наявність та ступінь вираження больового синдрому тощо. За допомогою загальних опитувальників ЯЖ при певних хворобах можна порівняти з такою в популяції здорових осіб [1, 2, 8, 13].

Для оцінювання ЯЖ у сучасних дослідженнях використовують такі загальні опитувальники:

Таблиця 1
Основні характеристики найпоширеніших опитувальників якості життя [8]

Методика	Досліджувані аспекти ЯЖ	Спосіб і час заповнення
Sickness Impact Profile	Фізичні: здатність до самообслуговування, мобільність, незалежність від ліжкового режиму Психосоціальні: соціальні контакти, участь у громадському житті, рівень тривожності у поведінкових реакціях Інші аспекти: сон, відпочинок, прийом їжі, трудова діяльність, ведення домашнього господарства, дозвілля	Інтерв'ю або заповнення пацієнтом протягом 30 хв
McMaster Health Index Questionnaire	Фізичні: мобільність, самообслуговування, участь у громадському житті, загальне фізичне функціонування Соціальні: загальне благополуччя, трудова діяльність, виконання соціальних ролей, соціальна підтримка, загальне соціальне функціонування Емоційні: почуття самоповаги, оцінка якості взаємин з іншими людьми, оцінка особистих перспектив, негативні обставини життя, загальне емоційне функціонування	Заповнення пацієнтом протягом 20 хв
Nottingham Health Profile	Містить 6 основних розділів, що відображають такі аспекти: больові відчуття, фізичні здібності, сон, емоційні реакції, енергійність, соціальна ізоляція. Крім того, 6 додаткових розділів відображають вплив стану здоров'я на трудову діяльність, ведення домашнього господарства, взаємовідносини з іншими людьми, особисте життя, статеве життя, улюблені заняття, захоплення, активний відпочинок	Заповнення пацієнтом протягом 10 хв
Psychological General Well Being Index	Містить 6 основних розділів, що відображають рівень стресу, спричиненого станом здоров'я, задоволення життям, енергійність, ступінь сприятливого стану від дистресу, ступінь розслаблення або тривоги, рівень самоконтролю	Інтерв'ю або заповнення пацієнтом протягом 12 хв
General Health Rating Index	Містить 6 розділів, що відображають сприйняття свого здоров'я раніше і тепер, перспективи стану здоров'я, тривогу та неспокій з приводу стану здоров'я, ступінь стійкості до хвороби, тенденцію до сприйняття хвороби як частини свого життя	Інтерв'ю або заповнення пацієнтом протягом 7 хв
Quality of Well Being Scale	Вимірювання реальної активності і переваг пацієнтів. Розглядаються ступінь самообслуговування, соціальна активність, найважливіші симптоми хвороби, основні психологічні показники. Складається з п'яти розділів, що охоплюють фізичну активність, ступінь самообслуговування, рухливість, повсякденну активність, наявність симптомів хронічних або гострих хвороб	Інтерв'ю, проведене спеціально навченим персоналом
Quality of Life index	Складається з п'яти розділів, що охоплюють якість життя в цілому і в чотирьох основних сферах життя, таких як стан здоров'я, духовна сфера, соціально-економічні аспекти та сім'я	Інтерв'ю або заповнення пацієнтом
SF-36	Психосоціальні: • життєздатність • соціальна активність • рольове емоційне функціонування • соціальне функціонування Фізичні: • фізична активність • рольове фізичне функціонування • біль • загальне здоров'я	Інтерв'ю або заповнення пацієнтом

Sickness Impact Profile, McMaster Health Index Questionnaire, Nottingham Health Profile, General Health Rating Index, Quality of Life Index, Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status (SF-36), EuroQoL-5D. Недоліком загальних опитувальників є неможливість урахування специфічних симптомів та змін ЯЖ, притаманних певним хворобам. Отже, на результати дослідження можуть впливати чинники, не пов'язані з досліджуваною хворобою [5, 10].

Для детальнішого вивчення змін ЯЖ при окремих нозологічних одиницях використовують специфічні опитувальники. Вони можуть містити питання щодо характеристик певної хвороби або оцінювати певну категорію ЯЖ. Для хворих специфічні опитувальники більш зрозумілі, вони зазвичай коротші, а надійність їх результатів вища. Крім того, специфічні опитувальники корисніші для оцінювання впливу лікування на ЯЖ.

Для вивчення специфічних змін ЯЖ при стенокардії використовують опитувальник Seattle Angina Questionnaire (SAQ), при інфаркті міокарда – MacNew HD Questionnaire і MIDAS, при аритміях – Aquarel. Найбільше опитувальників розроблено для оцінювання ЯЖ хворих із серцевою недостатністю. Найінформативнішими є Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, Kansas City Questionnaire, Chronic Heart Failure Questionnaire, Severe Heart Failure Questionnaire [13].

З метою підвищення значущості оцінки ЯЖ інколи поєднують загальні та специфічні опитувальники, а за необхідності використовують декілька специфічних опитувальників.

Визначальні чинники якості життя в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця

Зниження асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ хворих у пацієнтів зі стабільною ІХС зумовлене багатьма чинниками. Очевидно, крім клінічних симптомів (найчастіше – нападів стенокардії та/або виявів серцевої недостатності), предикторами ЯЖ у вказаній категорії пацієнтів можуть бути вік, стать, супутні хвороби та стани, а також побічні ефекти та наслідки застосованого лікування, зокрема кардіохірургічних втручань [5, 16, 18, 22]. У роботі J. Dunning та співавторів визначальними чинниками зниження ЯЖ у пацієнтів з ІХС були жіноча стать, куріння, ЦД, хвороба периферичних судин, хронічна обструктивна хвороба легень, стенокардія напруження III або IV функціонального класу (ФК) за Канадською класифікацією, повторне кардіохірургічне втручання, а також перебування в реанімаційному відділенні протягом більше двох діб після операції на серці. Водночас низькі показники ЯЖ не залежали від таких чинників, як вік, виконання ревазуляризації периферичних артерій, тривалість штучного кровообігу, переливання крові [30].

З метою дослідження ЯЖ у пацієнтів з ІХС різних вікових груп обстежено 709 пацієнтів віком 31–79 років перед плановим аортокоронарним шунтуванням (АКШ) [12]. За даними опитувальника SF-36, виявлено зниження ЯЖ у пацієнтів з ІХС у старших вікових групах. Причому на зниження ЯЖ незалежно вплинули ЦД, перенесений інфаркт міокарда, а також системний атеросклероз.

Хоча зниження ЯЖ з віком є очікуваним, не у всіх дослідженнях хворі старших вікових груп

мали гірші показники ЯЖ порівняно з молодшими пацієнтами [9, 28]. Зокрема, в дослідженні бразильських авторів у хворих на ІХС з тяжкою стенокардією віком менше 60 років ЯЖ була гіршою, ніж в осіб віком понад 60 років. На думку авторів, у пацієнтів молодого віку більшим є вплив самої хвороби, і для них вагомий чинник – це нездатність продовжувати активну діяльність. Іншим поясненням може бути переважання у старшій віковій групі жінок, для яких характерні загалом нижчі показники ЯЖ за всіма шкалами [19].

Гендерні відмінності показників ЯЖ були також вивчені у дослідженні K.I. Pettersen та співавторів, у якому оцінювали ЯЖ у пацієнтів після інфаркту міокарда протягом 2,5 року за допомогою шкали SF-36. У жінок зареєстрували гірші показники ЯЖ за шкалами фізичного функціонування, рольової діяльності та загального стану здоров'я. З іншого боку, в чоловіків більшою була інтенсивність больового синдрому [50].

Стабільна стенокардія – найбільш вагомий чинник зниження ЯЖ у пацієнтів з ІХС [49]. Наслідками стенокардії є зниження рівня активності, здатності брати участь у повсякденній діяльності, що своєю чергою негативно позначається на ЯЖ. Тенденція до малорухливого способу життя асоціюється з погіршенням загального стану здоров'я та ЯЖ [14, 27]. W. Young та співавтори дослідили інструменти та методи, які медичні працівники можуть використовувати для оцінки ступеня тяжкості стенокардії та її впливу на ЯЖ, а в подальшому – оцінки ефективності лікування. За даними цього дослідження, стабільна стенокардія асоціюється зі зниженням ЯЖ за показниками функціонального статусу, загального стану здоров'я та життєздатності, фізичної працездатності та рівня фізичної активності під час відпочинку [63].

Wu Jing та співавтори дослідили зв'язок хронічної стабільної стенокардії з ЯЖ пацієнтів у Китаї. У дослідженні залучили 471 пацієнта зі стенокардією і 567 – без стенокардії, ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальників EQ-5D, EQ-VAS, SF-6D і SAQ. Пацієнти зі стабільною стенокардією характеризувалися старшим віком, нижчим рівнем освіти та доходів, надлишковою масою тіла і частими супутніми хворобами. Значна частка таких пацієнтів мали обтяжену спадковість та порушення сну. Показники ЯЖ за опитувальниками EQ-5D, SF-6D і EQ-VAS були вищими в загальній популяції осіб віком понад 40

років, ніж у пацієнтів зі стабільною стенокардією: EQ-5D – (0,75±0,19) проти (0,9±0,20) бала, $P<0,05$; SF-6D – (0,68±0,12) проти (0,85±0,11) бала, $P<0,05$; EQ-VAS – (71,2±12,3) проти (83,9±10,9) бала, $P<0,05$. Зниження ЯЖ було спричинене обмеженням фізичної активності, прийняттям хвороби та ФК стенокардії; ЯЖ поліпшувалася при регулярних фізичних вправах та після нормалізації сну [62].

Важливий чинник зниження ЯЖ у пацієнтів з ІХС – наявність супутньої патології, зокрема, ЦД [29]. У Норвегії опитали 1000 осіб із ЦД, використовуючи шкалу EQ-5D, щоб визначити, як ЦД та його ускладнення впливають на пов'язану зі станом здоров'я ЯЖ. За даними О. Solli та співавторів, предикторами зниження ЯЖ у пацієнтів з ЦД за опитувальником EQ-5D були ІХС, перенесений інсульт, діабетична нейропатія; ці показники мали вирішальне значення в обмеженні фізичної активності пацієнтів із ЦД. Важливими визначальними факторами ЯЖ були також тривога та/або депресія, «страх гіпоглікемії» [58].

Зміни якості життя після реваскуляризаційних втручань

Реваскуляризаційні втручання розглядаються в сучасних узгоджених рекомендаціях як ключовий аспект ведення пацієнтів зі стабільною ІХС. Поряд з АКШ, дедалі частіше застосовують ендovasкулярні технології, які не асоціюються з хірургічною травмою і, отже, потребою в тривалому реабілітаційному лікуванні. Втім, у випадку багатосудинного ураження вінцевих артерій (ВА) з позицій доказової медицини переважно рекомендують операцію АКШ [14]. Усунення клінічних симптомів – основна передумова поліпшення ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС [31].

У проведених дотепер дослідженнях зміни ЯЖ після реваскуляризаційних втручань, а також на тлі застосування антиангінальних засобів оцінювали за допомогою загальних (SF-36) та специфічних (SAQ, MacNew, індекс ЯЖ за шкалою Ferrans і Powers, індекс фізичної активності університету Дюка (DASI), опитувальник хронічної стенокардії «Speak From The Heart» тощо) опитувальників, анкетування або заповнення листка самоконтролю [45].

АКШ, стентування чи медикаментозне лікування. Існує багато досліджень, в яких порівнювали ефективність і безпечність різних видів реваскуляризаційних втручань (АКШ та коронарного стентування), а також медикамен-

тозної терапії. Загалом показники ЯЖ поліпшуються, а напади стенокардії зменшуються, незалежно від виду реваскуляризації в ранні післяопераційні терміни. Хоча при тривалішому спостереженні виявляються переваги АКШ.

М. Favarato та співавтори оцінили вплив АКШ, черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) або медикаментозної терапії (МТ) на ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС. Усього 542 пацієнтів рандомізовано в групи АКШ ($n=175$), ЧКВ ($n=180$) та МТ ($n=187$). Коротку форму опитувальника SF-36 застосували на початку дослідження, через 6 і 12 міс. Усі три порівнювані стратегії лікування дозволили поліпшити показники ЯЖ ($P<0,0001$). У групі АКШ показники фізичного та соціального функціонування, життєвої сили і загального стану здоров'я, порівняно з групами МТ і ЧКВ, були кращими. Крім того, показники ЯЖ у групах АКШ та ЧКВ були кращими порівняно з МТ через один рік після втручання [33]. Чоловіки мали кращі показники ЯЖ до і після лікування порівняно з жінками.

Н. Lukkarinen та співавтори здійснили 8-річне спостереження та оцінили ЯЖ після АКШ, ЧКВ і на тлі МТ з використанням опитувальника Ноттінгемського профілю здоров'я (NHP). У групі АКШ показники ЯЖ через 8 років після операції були значно кращими, ніж до операції, зокрема за рівнем рухливості ($P<0,001$), енергійності ($P=0,003$), больового синдрому ($P=0,031$). У групі ЧКВ поліпшилися показники емоційних реакцій ($P=0,002$), больових відчуттів ($P=0,003$), рухливості ($P=0,004$), енергійності ($P=0,005$). На тлі МТ не було значущих змін показників ЯЖ протягом 8-річного спостереження [46].

Схожі результати отримали за даними дослідження TIME: довгострокова виживаність у хворих зі стабільною стенокардією II і вище ФК за Канадською класифікацією в осіб віком більше 75 років була подібною в групах ЧКВ та МТ, хоча в обох групах спостерігали зменшення частоти нападів стенокардії та поліпшення показників ЯЖ [18, 26, 38].

Результати окремих досліджень ЯЖ після ЧКВ, АКШ та на тлі МТ узагальнені в *табл. 2*.

У масштабному дослідженні FREEDOM у пацієнтів із ЦД та ураженням кількох ВА операція АКШ забезпечила зменшення частоти випадків смерті та інфаркту міокарда, потреби в повторній реваскуляризації, але асоціювалася зі збільшенням ризику виникнення інсульту

Таблиця 2
Дослідження змін якості життя після проведення ЧКВ, АКШ та МТ [20, 40, 42]

Дослідження	Дизайн дослідження	Кількість пацієнтів з ЧКВ/АКШ	Опитувальники ЯЖ	Без нападів стенокардії, %	Висновки
Brorsson та співавт., 2001, Швеція	Хронічна стабільна стенокардія з 1- або 2-судинним ураженням	252/349	SWED-QUAL, (Swedish Quality of Life Survey)	АКШ – 57 % / ЧКВ – 51 % протягом 4 років	ЯЖ краща після АКШ через 6 міс, але не відрізняється через 4 роки за всіма шкалами
Рососк та співавт., 1996, RITA	ЧКВ порівняно з АКШ у пацієнтів зі стенокардією	510/501	NHP	АКШ – 78 % / ЧКВ – 69 % (P=0,007) протягом 2 років	ЯЖ краща після АКШ, ніж після ЧКВ, через 6 міс і 2 роки
Borkon та співавт., 2002	Групи ЧКВ або АКШ у пацієнтів зі стенокардією	252 / 223	SAQ	Не визначали	Показник частоти стенокардії і ЯЖ кращі після АКШ, ніж ЧКВ, через 6 і 12 міс
Zhang та співавт., 2003, SoS Trial	Багатосудинне ураження ВА, рандомізовані в групи ЧКВ і АКШ	488 / 500	SAQ	Не визначали	Показник частоти стенокардії і ЯЖ кращі після АКШ через 6 і 12 міс
Favarato та співавт., 2007, MASS II	Багатосудинне ураження ВА, рандомізовані в групи ЧКВ, АКШ або МТ	180/175/ 187	SF-36	Не визначали	ЯЖ після АКШ краща, ніж після ЧКВ, через рік; ЯЖ після АКШ або ЧКВ краща, ніж на тлі МТ, через 1 рік
Hlatky та співавт., 2004, BARI	Багатосудинне ураження ВА, рандомізовані в групи ЧКВ, АКШ або МТ	465/ 469	DASI, Rand Mental Health Inventory 5 Scale	Не визначали	ЯЖ краща після АКШ, ніж після ЧКВ, через 3 роки, але подібна через 3–10 років
Thiele та співавт., 2009	Ізольоване ураження передньої міжшлуночної гілки лівої ВА, АКШ або ЧКВ	65/65	SF 36, McNew	АКШ – 74 % / ЧКВ – 81 % (P=0,05) протягом 12 міс	ЯЖ не відрізнялася після ЧКВ і АКШ
Van Dornburg та співавт., 2010, ARTS II	Пацієнти після ЧКВ металічними або елютинг-стентами порівняно з АКШ	583 (елютинг) / 483 (металічні стенти) / 492 (АКШ)	SF-36	АКШ – 87,0 % / елютинг-стенти – 90,0 % / металічні – 80 % протягом 12 міс	ЯЖ краща після імплантації елютинг-стентів, ніж після АКШ, до одного року і подібна через 3 роки

Примітка. У масштабному рандомізованому дослідженні SYNTAX обстежили 1800 пацієнтів із трисудинним ураженням ВА або ураженням стовбура лівої ВА, яким була показана реваскуляризація міокарда. У 897 пацієнтів виконали АКШ, у 903 – ЧКВ. Якість життя пацієнтів оцінювали з використанням опитувальників SAQ та SF-36 на початку дослідження, через 1, 6 і 12 міс після реваскуляризації міокарда. Основною кінцевою точкою був показник частоти виникнення нападів стенокардії за шкалою SAQ. За даними опитувальників SAQ і SF-36, показники ЯЖ значно поліпшувалися в обох групах через 6 і 12 міс після реваскуляризації порівняно з вихідними. Частка пацієнтів без стенокардії через 1 і 6 міс була подібною в порівнюваних групах, але через 12 міс була більшою в групі АКШ, порівняно з ЧКВ (76,3 проти 71,6 %, P=0,05). Показники інших підшкал SAQ і SF-36 були або вищі в групі ЧКВ (в основному упродовж 1-го місяця), або були схожі в обох групах протягом усього наступного періоду (табл. 3). Випадки серйозних серцевих та судинно-мозкових подій за 12 міс дослідження були значно частішими у групі ЧКВ (17,8 проти 12,4 % при АКШ, P=0,002). Через 12 міс показники смертності й частоти виникнення інфаркту міокарда були подібними у двох групах; частоти інсульту – був значуще вищий після АКШ (2,2 проти 0,6 % при ЧКВ, P=0,003) [27].

порівняно з ЧКВ. Рівень ЯЖ у цьому дослідженні оцінювали за допомогою опитувальника SAQ через 1, 6 і 12 міс після реваскуляризації міокарда. Показники ЯЖ після операції АКШ через 12 міс були кращими, ніж після імплантації елютинг-стентів [45, 47, 64].

Якість життя у різні терміни після АКШ. Зміни ЯЖ після операції АКШ можуть бути різно-

спрямованими залежно від тривалості періоду спостереження.

Короткотривалий термін спостереження (від одного до 6 міс) характеризується поступовим покращенням показників ЯЖ. У дослідженні S. Chocron та співавторів 80 % пацієнтів зауважили покращення ЯЖ вже через 3 міс після АКШ. Хоча всі показники ЯЖ Ноттінгемського профілю

Таблиця 3
Показники якості життя у дослідженні SYNTAX [27]

Шкали опитувальників ЯЖ	Відмінність між групами АКШ і ЧКВ					
	1 міс	P	6 міс	P	12 міс	P
<i>Шкали опитувальника SAQ</i>						
Частоти нападів стенокардії (AF)	-1,2 (-3,1...0,6)	H3	1,8 (0,2...3,4)	0,03	1,6 (0,1...3,1)	0,04
Обмежень фізичних навантажень (PL)	-12,1 (-14,6...-9,7)	<0,001	-1,4 (-3,6...+0,8)	H3	0,8 (-1,3...3,0)	H3
Ставлення до хвороби (DP)	-5,0 (-7,3...-2,7)	<0,001	1,4 (-0,8...+3,6)	H3	2,3 (0,1...4,5)	0,04
Задоволеності лікуванням (TS)	-3,3 (-4,7...-1,9)	<0,001	-2,0 (-3,4...-0,5)	0,008	-0,4 (-1,9...+1,1)	H3
Стабільності нападів стенокардії (AS)	0,5 (-1,9...+2,8)	H3	1,6 (-0,5...+3,7)	H3	0,6 (-1,4...+2,5)	H3
<i>Шкали опитувальника SF-36</i>						
Фізичний компонент здоров'я (PH)	-7,7 (-8,6...-6,8)	<0,001	-0,4 (-1,3...+0,5)	H3	0,8 (-0,2...+1,7)	H3
Психологічний компонент здоров'я (MH)	-3,2 (-4,3...-2,1)	<0,001	-0,6 (-1,7...+0,5)	H3	-0,5 (-1,5...+0,6)	H3

Примітка. H3 – незначущі відмінності.

здоров'я (NHP) після операції були вище від доопераційних, категорії пацієнтів віком понад 70 років, жіночої статі та із серцевою недостатністю III–IV ФК за NYHA мали гірші показники ЯЖ, зокрема, за підшкалами фізичної активності та енергійності [26].

V. Peric та співавтори у 243 пацієнтів оцінювали ЯЖ за опитувальником NHP до і через 6 міс після операції АКШ. У пацієнтів з більш вираженою стенокардією показники передопераційної та післяопераційної ЯЖ були гіршими ($P < 0,001$). Низький клас стенокардії перед АКШ був незалежним предиктором поліпшення ЯЖ через 6 міс після АКШ за шкалами фізичної активності ($P = 0,005$), енергійності ($P = 0,021$), інтенсивності болю ($P < 0,001$) [58]. Схожі висновки зробили V. Peric та співавт.: стенокардія низьких навантажень за Канадською класифікацією асоціювалася з низькими показниками ЯЖ до і після АКШ. Загалом, частота та інтенсивність нападів стенокардії є незалежними предикторами ЯЖ у пацієнтів з ІХС [48].

В іншому дослідженні С. G. Koch та співавтори обстежили 1825 пацієнтів до і після ізольованого АКШ з метою виявлення предикторів ЯЖ за опитувальником Duke Activity Status Index (DASI). Цей короткий опитувальник, призначений для оцінювання функціонального стану хворих із серцевою недостатністю, складається з 12 питань. Вони відображають можливість виконання пацієнтом типових побутових навантажень різного ступеня важкості, кожному з яких відповідає певний рівень енерговитрат. Кількісний сумарний показник функціональних можливостей пацієнта відображає рівень функціональних можливостей хворого точніше, ніж ФК за NYHA [6]. Рівень ЯЖ після АКШ був нижчим у жінок, ніж у

чоловіків (медіана у жінок – 21,5, у чоловіків – 32,2). У пацієнтів похилого віку, з хронічними обструктивними хворобами легень, перенесеним інфарктом міокарда, інсультом, хворобами судин, інфекційними ускладненнями, повторними хірургічними втручаннями в ранній післяопераційний період ЯЖ за шкалою DASI в післяопераційний період була нижчою, що свідчить про повільніше функціональне відновлення цієї групи хворих. Навіть після корекції деяких факторів у жінок ЯЖ надалі залишалася нижчою (42,7 бала проти 58,2 бала в чоловіків) [44].

J.S. Rumsfeld та співавтори дослідили предиктори змін фізичного та психічного стану пацієнтів з ІХС до і через 6 міс після операції АКШ. Обстежили 1973 пацієнтів за допомогою короткої форми опитувальника SF-36. Значущими прогностичними факторами фізичного аспекту післяопераційної ЯЖ були наявність перенесених неврологічних хвороб, уражень периферичних судин, хронічної обструктивної хвороби легень, артеріальної гіпертензії, куріння, обсяг форсованого видиху, рівень фракції викиду лівого шлуночка, вміст креатиніну в сироватці крові. Показниками, що вплинули на психічний аспект ЯЖ після операції, були вік, психічні хвороби в анамнезі, хронічна обструктивна хвороба легень, куріння, ФК серцевої недостатності за NYHA. Отже, визначення предикторів змін ЯЖ після АКШ може бути корисним для оцінювання потреби та ризиків ревазуляризації в пацієнтів з ІХС [53–56].

Середньостроковий термін спостереження. У деяких дослідженнях спостерігали подальше поліпшення ЯЖ у пацієнтів з ІХС після АКШ, зі стабілізацією і невеликим, але істотним, поліпшенням деяких показників фізичного

здоров'я та сприйняття хвороби в цілому за підсумками спостереження тривалістю від 6 міс до 2 років.

J.O. Hunt та співавтори зауважили значне поліпшення ЯЖ за даними опитувальника SF-36 у 123 пацієнтів (у тому числі 22 жінок) через 12 міс після АКШ. Значне поліпшення ЯЖ спостерігали за шкалами фізичного функціонування ($P < 0,001$), інтенсивності больового синдрому ($P = 0,024$), соціального функціонування ($P = 0,011$) та емоційного стану ($P = 0,003$). Пацієнти загалом оцінили ЯЖ через 12 міс після операції так: відмінна – 19 %, дуже добра – 34 %, добра – 25 %, погана – 18 %, дуже погана – 4 %. Через 12 міс суб'єктивна оцінка підсумків виконаної операції у 92 % пацієнтів була позитивною [41].

У 293 пацієнтів після АКШ P.E. Falcoz та співавтори оцінювали ЯЖ протягом 12 міс за допомогою опитувальника SF-36. У 50,4 % пацієнтів виконали ізольоване АКШ, у 43,6 % – хірургічні втручання на клапанах серця, у 2,6 % – АКШ у поєднанні з клапанним протезуванням. У середньому ЯЖ поліпшилася у 50 % пацієнтів майже за всіма показниками і не залежала від виду хірургічного втручання. Найбільш вагомими предикторами погіршення ЯЖ були серцева недостатність III або IV ФК за NYHA та III або IV ФК стенокардії за Канадською класифікацією [32].

N. Caine та співавтори досліджували ЯЖ до і протягом року після АКШ. У проспективному дослідженні із залученням 100 пацієнтів чоловічої статі віком до 60 років оцінювали зміни симптомів, працездатність, повсякденну діяльність за опитувальником Ноттінгемського профілю здоров'я (NHR). Показники шкал NHR значно поліпшилися через 3 міс після АКШ порівняно з передопераційними ($P < 0,001$), а через 1 рік не відрізнялися від групи здорового чоловічого населення. Аналіз відповідей опитувальника свідчив, що 65 (73 %) з 89 пацієнтів працювали через рік, ще 7 (8 %) могли б працювати, але не мали роботи. Частка пацієнтів, яких турбує біль за грудниною, знизилася з 90 % до 19 % через рік після АКШ: 91 % пацієнтів зауважили позитивний ефект хірургічного втручання, що полягає у швидкому поверненні до роботи, відновленні повсякденної діяльності, відсутності задишки, підвищенні фізичної активності [23].

Довгостроковий термін спостереження.

Довгострокові (більше двох років після операції) зміни ЯЖ пацієнтів після АКШ оцінювали в

небагатьох дослідженнях. Зокрема, дані 1180 пацієнтів щодо довгострокового прогнозу (10-річне спостереження) після АКШ були проаналізовані J. Dunning та співавторами за допомогою опитувальника EuroQol-5D (EQ-5D). Середній вік хворих становив 61 рік, у 79 % пацієнтів було трисудинне ураження ВА. При цьому десятирічна виживаність становила 66 %, повторне ЧКВ здійснили у 25 (2 %) пацієнтів протягом 10 років, і лише у 4 (0,3 %) пацієнтів виконали повторне АКШ. У 59 % пацієнтів стенокардії не було, 88 % відзначали симптоми не більше II ФК за Канадською класифікацією, і тільки 6 % пацієнтів мали IV ФК стенокардії. Високі показники ЯЖ були зареєстровані у 621 пацієнта, 91 пацієнт (14,7 %) оцінив ЯЖ на досить низькому рівні [30].

N. Caine та співавтори здійснили 5-річне спостереження у 100 пацієнтів після АКШ. При порівнянні результатів через 1 і 5 років зауважили незначне поліпшення показників Ноттінгемського профілю здоров'я (NHR) за шкалами інтенсивності болю, сну, соціальної ізоляції та емоційних реакцій. Водночас за показниками фізичної активності та енергійності спостерігали погіршення ЯЖ. Відсутність задишки до операції та збережена систолічна функція лівого шлуночка були предикторами кращих результатів як при 1-, так і 5-річному спостереженні [24].

Врешті-решт, J. Herlitz та співавтори здійснили дослідження довгострокової динаміки показників ЯЖ після АКШ. Незалежними предикторами низької ЯЖ у пацієнтів з ІХС були жіноча стать, цукровий діабет, захворювання периферичних судин, хронічна обструктивна хвороба легень, ожиріння і повторне хірургічне втручання. Через 10 років після операції 54 % пацієнтів не відчували болю в грудях, а в 31 % не було задишки [38].

Якість життя після черезшкірного коронарного втручання

Зазвичай в осіб похилого віку виконання АКШ пов'язане з більшим безпосереднім ризиком для життя через часту наявність у них супутньої патології. З огляду на це, операцією вибору для пацієнтів похилого і старечого віку нерідко є черезшкірна коронарна ангіопластика. Проведення коронарної ангіопластики має мінімальний оперативний ризик у цієї категорії пацієнтів, знижує частоту виникнення серцево-судинних подій у майбутньому, а також поліпшує ЯЖ цієї

категорії пацієнтів порівняно з медикаментозним лікуванням [17,21,28].

За даними російських авторів, при обстеженні 165 геріатричних пацієнтів, з яких 83 хворим виконано часткову реваскуляризацію міокарда методом коронарної ангіопластики (1-ша група), а 82 пацієнти отримували консервативне лікування (2-га група), доведено перевагу черезшкірної реваскуляризації міокарда при багатосудинному ураженні вінцевого русла в 1-й групі порівняно з групою консервативного лікування, а також поліпшення ЯЖ за шкалою SF-36. За критеріями фізичного функціонування, обмеження рольових функцій, фізичного болю, життєвої сили, соціального функціонування та емоційного обмеження рольових функцій у віддалений післяопераційний період пацієнти, яким виконали часткову реваскуляризацію міокарда, мали статистично значущо вищі ($P < 0,05$) середні показники порівняно з вихідними даними [9].

У дослідженні, проведеному в США (Seattle Veterans Affairs Medical Center), вивчали динаміку показників ЯЖ в осіб похилого віку з ІХС після ЧКВ. Параметри ЯЖ оцінювали за допомогою двох опитувальників: SF-36 та Сіетлівського опитувальника щодо стенокардії (SAQ) до та через 3 міс після КА. Через 3 міс після операції спостерігали значне поліпшення показників ЯЖ за більшістю шкал обох опитувальників, а саме зменшення частоти нападів стенокардії, сприйняття хвороби, поліпшення фізичного та емоційного функціонування, психічного здоров'я [45, 52].

За даними дослідження J.A. Spertus та співавторів за участю 1518 пацієнтів, вихідна частота нападів стенокардії, оцінена за шкалою SAQ, була визначальним предиктором підвищення ЯЖ та фізичного функціонування через рік після коронарного стентування [59].

W.S. Weintraub та співавтори обстежили 2287 хворих зі стабільною ІХС та поділили їх на групи ЧКВ і медикаментозної терапії. ЯЖ оцінювали з використанням опитувальника SAQ і шкали RAND-36. На початку дослідження у 22 % пацієнтів не було стенокардії, через 3 міс 53 % пацієнтів у групі ЧКВ і 42 % у групі МТ не відчували ангінозних нападів ($P < 0,001$). Загалом показники всіх шкал використовуваних опитувальників (зокрема фізичних обмежень, стабільності стенокардії, частоти нападів стенокардії, задоволення лікуванням) через 3 міс спостереження були вищими в групі ЧКВ, ніж у групі медикаментозного лікування. Ця тенденція зберігалася від

6 до 24 міс, але через 36 міс уже не було істотних відмінностей щодо стану здоров'я між групами порівняння [61].

Таким чином, зниження асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ хворих є основною підставою для оцінки анатомії вінцевих судин і реваскуляризації в пацієнтів зі стабільною ІХС. Можливими предикторами низької ЯЖ у пацієнтів з ІХС є соціально-демографічні показники, супутні хвороби, перенесені раніше хірургічні втручання, клінічні особливості ІХС (перенесений інфаркт міокарда, ФК стенокардії). Частота нападів стенокардії – найбільш значущий визначальний фактор ЯЖ у пацієнтів із хронічною стенокардією, навіть після корекції супутніх хвороб. Здатність запобігати виникненню ангінозних нападів і, в підсумку, поліпшувати ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС є одним із основних напрямків медикаментозного та хірургічного лікування. Зміни ЯЖ відносять до найважливіших критеріїв оцінки результатів реваскуляризації міокарда у пацієнтів зі стабільною ІХС.

Література

1. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки КЖ больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология.– 2002.– № 5.– С. 92–95.
2. Беленков Ю.Н. Определение качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология.– 1993.– № 2.– С. 85–88.
3. Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Тутов Е.Г. и др. Понятие «Качество жизни» и методы его оценки // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.– 2005.– № 1.– С. 23–29.
4. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Оценка эффективности методов реваскуляризации миокарда в рандомизированных исследованиях // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.– 2001.– № 5.– С. 16–50.
5. Власова А.В., Лямина Н.П. Качество жизни и факторы его определяющие у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда // Сердечная недостаточность.– 2002.– № 5.– С. 226–228.
6. Гельцер Б.И., Фрисман М.В. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных // Кардиология.– 2002.– № 9.– С. 4–9.
7. Гендлик Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В. и др. Методика исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения // Сердечная недостаточность.– 2000.– № 4.– С. 1–12.
8. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.Б., Белоусов Ю.Б. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях // Качественная клиническая практика.– 2002.– № 1.– С. 53–57.
9. Никонов С.Ф., Олофинская И.Е., Багиян Л.С. Исследование качества жизни у пожилых больных после операции на сердце // Качественная клиническая практика.– 2003.– № 1.– С. 56–59.
10. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине.– СПб: Нева, М.: Олма-Пресс, 2002.– 315 с.
11. Рекомендации Американской ассоциации сердца и Американского кардиологического колледжа, 2004 г. // Креативная кардиология.– 2008.– № 2.– С. 84–87.

12. Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Моськин М.Г., Корок Е.В. Качество жизни больных разных возрастных групп с ИБС: влияние мультифокального атеросклероза. Успехи геронтологии.– СПб, 2012.– Т. 25.– С. 668–675.
13. Ягенський А.В., Січкарук І.М. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці // Внутрішня медицина.– 2007.– № 3.
14. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110.– P. 1168–1176.
15. Ahmadi H., Karimi A., Davoodi S. et al. 24-h in-hospital mortality predictions in coronary artery bypass grafting patients // *Arch. Med. Res.*– 2007.– Vol. 38.– P. 417–423.
16. Al-Ruzzeah S., Athanasiou T., Mangoush O. et al. Predictors of poor mid-term health related quality of life after primary isolated coronary artery bypass grafting surgery // *Heart*.– 2005.– Vol. 91.– P. 1557–1562.
17. Athanasiou T., Al-Ruzzeah S., Kumar P. et al. Off-pump myocardial revascularization is associated with less incidence of stroke in elderly patients // *Ann. Thorac. Surg.*– 2004.– Vol. 77.– P. 745–753.
18. Aydin S., Yavuz T., Duver H., Kutsal A. Quality of life in the elderly after coronary bypass surgery // *Int. Heart J.*– 2006.– Vol. 47.– P. 59–65.
19. Benedetto U., Melina G., Angeloni E. et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A meta-analysis on 24,268 patients // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2009.– Vol. 36.– P. 611–615.
20. Blankenship J.C., Marshall J.J., Pinto S., Lange R.A. Effect of Percutaneous Coronary Intervention on Quality of Life: A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*.– 2013.– Vol. 81.– P. 243–259.
21. Blumenthal R.S., Cohn G., Schulman S.P. Medical therapy versus coronary angioplasty in stable coronary artery disease: a critical review of the literature // *J. Am. Coll. Card.*– 2000.– N 3.– P. 668–673.
22. Buceri J., Gummert J.F., Borger M.A. et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients // *Ann. Thorac. Surg.*– 2003.– Vol. 75.– P. 472–478.
23. Caine N., Harrison S.C.W., Sharples L.D., Wallwork J. Prospective study of quality of life before and after coronary artery bypass grafting // *BMJ*.– 1991.– Vol. 302.– P. 511–516.
24. Caine N., Harrison S.C.W., Sharples L.D., Wallwork J. Prospective study of quality of life before and after coronary artery bypass grafting: outcome at five years // *Heart*.– 1991.– Vol. 81.– P. 347–351.
25. Chaitman B.R., Rosen A.D., Williams D.O. Myocardial Infarction and Cardiac Mortality in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Randomized Trial // *Circulation*.– 1997.– Vol. 96 (7).– P. 2162–2170.
26. Chocron S., Rude N., Dussaucy A. et al. Quality of life after open-heart surgery in patients over 75 years old // *Age Ageing*.– 1996.– Vol. 25.– P. 8–11.
27. Cohen D.J., Hout B. V., Serruys P.W. et al. Quality of life after PCI with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 364.– P. 1016–1026.
28. Conaway D.G., House J., Bandt K. et al. The elderly health status benefits and recovery of function one year after coronary artery bypass surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 42.– P. 1421–1426.
29. Diegeler A., Matin M., Falk V. et al. Quality assessment in minimally invasive coronary artery bypass grafting // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 1999.– Vol. 16 (Suppl. 2).– P. S67–S72.
30. Dunning J., Waller J.R.L., Smith B. et al. Coronary Artery Bypass Grafting is Associated with Excellent Long-Term Survival and Quality of Life: A Prospective Cohort Study // *Ann. Thorac. Surg.*– 2008.– Vol. 85.– P. 1988–1993.
31. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al. Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Summary and Recommendations: A Report of the American College of ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary // *Circulation*.– 1999.– Vol. 100.– P. 1464–1480.
32. Falcoz P.E., Chocron S., Stoica L. et al. Open heart surgery: one year self-assessment of quality of life and functional outcome // *Ann. Thorac. Surg.*– 2003.– Vol. 76.– P. 1598–1604.
33. Favarato M., Hueb W., Boden W. Quality of life in patients with symptomatic multivessel coronary artery disease: A comparative post hoc analyses of medical, angioplasty or surgical strategies-MASS II trial // *Intern. J. Cardiology*.– 2007.– Vol. 116.– P. 364–370.
34. Fawzy G.E., Floyd D., Blackstone E.H. et al. Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: A gender analysis using the Duke Activity Status Index // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*– 2004.– Vol. 128.– P. 284–295.
35. Fox N. L., Hoogwerf B.J., Czajkowski S., Lindquist R. Quality of life after coronary artery bypass graft: results from the POST CABG trial // *Chest*.– 2004.– Vol. 126.– P. 487–495.
36. Gerola L.R., Buffolo E., Jasbik W. et al. Off-pump versus on-pump myocardial revascularization in low-risk patients with one or two vessel disease: perioperative results in a multicenter randomized controlled trial // *Ann. Thorac. Surg.*– 2004.– Vol. 77.– P. 569–573.
37. Graham M.M., Ghali W.A., Faris P.D. et al. Survival after coronary revascularization in the elderly // *Circulation*.– 2002.– Vol. 105.– P. 2378–2384.
38. Herlitz J., Wiklund I., Sjolund H. et al. Relief of symptoms and improvement of health-related quality of life five years after coronary artery bypass graft in women and men // *Clin. Cardiol.*– 2001.– Vol. 24.– P. 385–392.
39. Hosoda Y., Nukariya M., Watanabe M. et al. Late results of coronary artery bypass surgery with maximal follow-up of 7 years: analysis of determinants affecting late survival // *Cardiovascular Surgery*.– 1993.– Vol. 1 (4).– P. 403–409.
40. Hueb W., Soares P.R., Gersh B.J. et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 1743–1751.
41. Hunt J.O., Hendrata M.V., Myles P.S. Quality of life 12 months after coronary artery bypass graft surgery // *Heart Lung*.– 2000.– Vol. 29.– P. 401–411.
42. Katritsis D.G., Ioannidis J.P. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis // *Circulation*.– 2005.– Vol. 111.– P. 2906–2912.
43. Kilo J., Baumer H., Czerny M. et al. Target vessel revascularization without cardiopulmonary bypass in elderly high-risk patients // *Ann. Thorac. Surg.*– 2001.– Vol. 71.– P. 537–542.
44. Kohn C.G., Parker M.W., Limone B.L., Coleman C. Impact of angina frequency on health utility values of patients with chronic stable angina // *Health and Quality of Life Outcomes*.– 2014.– Vol. 12.– P. 39.
45. Loponen P., Luther M., Nissinen J. et al. HRQoL after coronary after bypass grafting and percutaneous coronary intervention for stable angina // *Scand. Cardiovasc. J.*– 2009.– Vol. 43.– P. 94–99.
46. Lukkarinen H., Hentinen M. Treatments of coronary artery disease improve quality of life in the long term // *Nurs. Res.*– 2006.– Vol. 55.– P. 26–33.
47. Morrison D.A., Gulshan S., Sacks J. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: The VAAWESOME multicenter registry: comparison with the randomized clinical trial // *J. Coll. Cardiol.*– 2002.– Vol. 39 (2).– P. 266–273.
48. Peric V., Borzanovic M., Stolic R. et al. Predictors of worsening of patients' quality of life six months after coronary artery bypass surgery // *J. Card. Surg.*– 2008.– 23.– P. 648–654.
49. Peric V.M., Borzanovic M.D., Stolic R.V. et al. Severity of angina as a predictor of quality of life changes six months after coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.*– 2006.– Vol. 81.– P. 2115–2120.
50. Pettersen K.I., Reikvam A., Rollag A., Stavem K. Understanding sex differences in health-related quality of life following myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*– 2008.– Vol. 130.– P. 449–456.

51. Pfisterer M., Buser P., Osswald S. et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy // JAMA.– 2003.– Vol. 289.– P. 1117–1123.
52. Puskas J.D., Williams W.H., Mahoney E.M. et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality of life outcomes: a randomized trial // JAMA.– 2004.– Vol. 291.– P. 1841–1849.
53. Rumsfeld J.S., Magid D. J., O'Brien M. et al., for the participants of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services: Processes, Structures, and Outcomes of Care in Cardiac Surgery. Changes in Health-Related Quality of Life Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery // Ann. Thorac. Surg.– 2001.– Vol. 72.– P. 2026–2032.
54. Rumsfeld J.S., Ho M.P., Magid D.J. et al. Predictors of health-related quality of life after coronary artery bypass surgery // Ann. Thorac. Surg.– 2004.– Vol. 77.– P. 1508–1513.
55. Rumsfeld J.S., Magid D.J., O'Brien M. et al. Changes in health-related quality of life following coronary artery bypass graft surgery // Ann. Thorac. Surg.– 2001.– Vol. 72.– P. 2026–2032.
56. Rumsfeld J.S., MaWhinney S., McCarthy M. et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. Participants of the department of veterans affairs cooperative study group on processes, structures, and outcomes of care in cardiac surgery // JAMA.– 1999.– Vol. 281.– P. 1298–1303.
57. Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E. et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease // New Engl. J. Med.– 2001.– Vol. 344 (15).– P. 1117–1124.
58. Solli O., Stavem Knut, Kristiansenet I.S. et al. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores // Health and Quality of Life Outcomes.– 2010.– Vol. 8.– P. 18.
59. Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A. et al. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol.– 1994.– Vol. 78 (Suppl. 2).– P. 1240–1244.
60. Vaccarino V., Lin Z.Q., Kasl S.V. et al. Gender differences in recovery after coronary artery bypass surgery // J. Am. Coll. Cardiol.– 2003.– Vol. 41.– P. 307–314.
61. Weintraub W.S., Spertus J.A., Kolm P. et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease // New Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 359.– P. 677–687.
62. Wu Jing, Han Yuerong, Xu Judy et al. Chronic Stable Angina Is Associated with Lower Health-Related Quality of Life: Evidence from Chinese Patients // PLOS ONE.– 2014.– Vol. 9.– P. 1–9.
63. Young J.W.Jr., Melander S. Evaluating symptoms to improve quality of life in patients with chronic stable angina // Nursing Research and Practice.– 2013.– P. 1–8.
64. Yusuf S. 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 (8934).– P. 1446.

Надійшла 27.01.2016 р.

Оценка качества жизни у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

О.А. Епанчинцева^{1,2}, Ю.А. Борхаленко¹, О.И. Жаринов², Б.М. Тодуров^{1,2}

¹ ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

² Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Ассоциированное с состоянием здоровья качество жизни (КЖ) является одним из критериев оценки тяжести болезни у пациентов со стабильной ишемической болезнью (ИБС) сердца и эффективности ее лечения, в том числе после плановых реваскуляризационных вмешательств. Основным инструментом оценки КЖ являются опросники. Общие опросники охватывают широкий спектр признаков, общих для многих болезней. В свою очередь, для более детального изучения изменений КЖ при отдельных нозологиях, используют болезнь-специфичные опросники. Определяющими факторами уровня КЖ у пациентов со стабильной ИБС являются возраст, пол, социально-демографические показатели, клинические симптомы (чаще всего приступы стенокардии и/или проявления сердечной недостаточности), сопутствующие болезни и состояния, а также побочные эффекты и последствия примененного лечения, в том числе реваскуляризационных вмешательств. В обзоре проведен анализ влияния на КЖ у пациентов со стабильной ИБС аортокоронарного шунтирования и коронарного стентирования по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией в разные сроки наблюдения. Показатели КЖ после операции аортокоронарного шунтирования в долгосрочный период были лучше по сравнению с краткосрочным периодом наблюдения.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация, качество жизни.

Evaluation of quality of life in patients with stable ischemic heart disease

О.А. Yepanchintseva^{1,2}, Yu.A. Borkhalenko¹, O.J. Zharinov², B.M. Todurov^{1,2}

¹ Heart Institute, Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Associated health-related quality of life (QoL) is one of the criteria for assessing the severity of disease in patients with stable coronary heart disease and the efficiency of treatment, including planned revascularization. The main tool of QoL measuring is questionnaire. General questionnaires cover wide range of features common to many diseases. Instead, specific questionnaires are used for a more detailed study of QoL changes in individual nosologies. The determining factors of QoL in patients with stable coronary artery disease are age, sex, sociodemographic factors, clinical symptoms (most often – angina pectoris and/or signs of heart failure), concomitant diseases and conditions, side effects of the treatment, including revascularization. The analysis of impact of coronary artery bypass grafting and coronary stenting versus optimal medical therapy on QoL in patients with stable coronary artery disease is performed at different stages of observation. Indicators of QoL after coronary artery bypass grafting were better at long-term compared to short-term period.

Key words: stable ischemic heart disease, revascularization, quality of life.

УДК 615.27+615.015.26.001

Statin intolerance: the clinician's perspective *

T. Stulc¹, R. Ceska¹, A.M. Jr. Gotto² #¹ Charles University, Prague, Czech Republic² Weill Cornell Medical College, New York, USA**KEY WORDS:** *statin, statin intolerance, muscle side effects, myalgia, low-dose statin therapy*

Introduction

Statins effectively decrease cardiovascular risk, and cholesterol lowering with statins has become a cornerstone of cardiovascular disease prevention for a wide range of patients [2]. Despite this, adequate use of statins is limited by adverse symptoms in many patients [6, 18, 30], which leads to statin discontinuation in some patients, and low adherence to therapy in others. The issue of statin intolerance is, therefore, of great clinical importance.

Despite the existence of statin intolerance having been widely acknowledged, a large degree of variability remains as to what is considered to be statin intolerance. In addition, there is significant uncertainty regarding the actual incidence, and there is insufficient knowledge concerning the best therapeutic approaches to the problem. Most cases of statin intolerance are related to muscle complaints [8, 11, 24], with increased liver or muscle enzymes [4], various neurological symptoms [23] and other problems being much less frequent. The glycemic effects of statins are occasionally included as a symptom of statin intolerance; although, they are rather undesired side effect rather than serious finding necessitating discontinuation of the therapy in the individual cases. Moreover, as we have previously discussed elsewhere [28], the diabetogenic effects of statins are generally overestimated.

It should be noted that all of the mentioned symptoms can stem from a number of different causes and are often unrelated to actual statin use. However, even among patients with true statin-related symptoms, many can tolerate lower doses of the same statin, or perhaps a different statin. Establishing a diagnosis of statin intolerance is therefore less straightforward than it might appear, and an adequate therapeutic approach is more complex than simple discontinuation of statin therapy.

As a result of these complexities, statin intolerance is currently gaining increased attention and several guidelines [11, 16, 27] and review papers [17, 19, 20] have recently been published, thereby providing an in-depth discussion of this complicated, and often controversial, topic. Practicing physicians, however, may find the aforementioned recommendations somewhat lengthy and difficult to implement in their daily practice. In this review, we propose a practical definition of statin intolerance and outline a therapeutic approach to patients with this condition.

Definition of statin intolerance

In general terms, statin intolerance can be defined as the occurrence of: 1) adverse symptoms perceived by the patient to be unacceptable, and/or 2) laboratory abnormalities suggesting undue risk, which are attributed to statin therapy and lead to its

* Current Atherosclerosis Reports. – 2015. – Vol. 17 (12). – P. 69 (Передрук з дозволу ScreenPro FH).

On behalf of ScreenPro FH Project: M.V. Ezhov (Russia), Z. Fras (Slovenia), T. Freiburger (Czech Republic), D. Gaita (Romania), A. Goudev (Bulgaria), M. Kayikcioglu (Turkey), G. Latkovskis (Latvia), E.M. Mirrakhimov (Kyrgyzstan), E. Mitchenko (Ukraine), G. Paragh (Hungary), Z. Petrulioniene (Latvia), B. Pojskic (Bosnia and Herzegovina), K. Raslova (Slovakia), Z. Reiner (Croatia), A. Rynkiewicz (Poland), A.V. Susekov (Russia), N. Tasic (Serbia), A. Tselepis (Greece).

discontinuation. For practical purposes, descriptions regarding acceptability of symptoms, attributability to statin therapy, and the degree of intolerance, need to be better defined.

Most cases of statin intolerance are related to patient complaints; the discontinuation of therapy due to laboratory abnormalities is far less common. Thus, in most cases, decisions pertaining to statin intolerance is the patient's decisions. In this context, it is important to note that some degree of adverse symptoms might be tolerated by the patient and does not necessarily imply intolerance of therapy. Statin intolerance is not simply the occurrence of symptoms in general, but rather those symptoms that are perceived to be unacceptable. Hence, the patient's subjective assessment of perceived risks and inconveniences, versus the benefits of therapy, are at the core of an effective approach to the issue of statin intolerance.

When experienced during the course of statin therapy, myalgia and other adverse symptoms are often unrelated to treatment, and most patients with a history involving episodes of these symptoms are able to tolerate adequate statin therapy [15, 31]. Identifying true cases of statin intolerance is, therefore, of great practical importance to avoid unnecessary discontinuation of statins from patients who would otherwise benefit from them. However, evaluating the likelihood that the adverse symptoms are causally related to statins is often a difficult task. Close temporal association to statin therapy is an important feature that suggests causality. Symptoms are more likely to be attributable to statins if they appear within the first month of statin therapy, improve upon discontinuation, and reoccur after readministration [6, 18]. Consequently, dechallenge-rechallenge testing is an important evaluation tool when assessing statin intolerance. Similarly, it is important to rule out conditions that are associated with symptoms that mimic statin intolerance (musculoskeletal disorders, in particular), as well as contributing factors that may precipitate symptom manifestation, such as hypothyroidism [22], vitamin D deficiency [10] or drug interactions.

Given the specifications mentioned above, we propose the following **definition of statin intolerance for use in clinical practice:**

Statin intolerance is the occurrence of 1) adverse symptoms perceived by the patient to be unacceptable, and/or 2) laboratory abnormalities suggesting undue risk, which are attributed to statin therapy and lead to its discontinuation.

To be attributed to statins:

- symptoms or abnormalities should be temporally associated with the initiation of statin therapy, improve upon discontinuation, and reoccur after the re-administration of therapy, and
- known precipitating factors and conditions with similar presentations should first be excluded. These primarily include musculoskeletal diseases, hypothyroidism, vitamin D deficiency, strenuous exercise, intercurrent illness or drug interactions (e.g. azole antifungals, macrolide antibiotics, verapamil).
- Mild symptoms should not be considered intolerance, provided they are deemed acceptable by the patient.
- Among patients presenting with statin intolerance, there is great variability regarding the number and doses of statins they are unable to tolerate. Some patients are intolerant of virtually all statins, even in low doses; others only experience adverse symptoms with a particular statin, or only with the highest doses of particular statins. With this in mind, we propose two degrees of statin intolerance for consideration:
 - complete statin intolerance: the inability to tolerate a minimum of three statins at their usual lowest daily starting doses, and
 - partial statin intolerance: the inability to tolerate statin therapy in the form and dosages required to achieve treatment goals (including the highest doses of potent statins, if needed).

For the purposes of this definition, the lowest daily starting doses of statins are proposed as rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg, lovastatin 20 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 40 mg, and pitavastatin 2 mg.

Partial intolerance is pragmatically defined with respect to the therapeutic needs of individual patients. Inability to tolerate some statins, or some doses, should not be considered as statin intolerance, provided it does not interfere with the achievement of treatment goals.

Therapeutic approach to statin intolerance

Most patients who experience adverse symptoms when using statins are able to tolerate at least one statin, albeit sometimes only when administered in an altered dosing regimen. Given the profound cardiovascular benefits of statins, statin therapy remains the mainstay of lipid-lowering treatment for most of these patients.

In many patients, adverse symptoms are unrelated to statin usage, especially in those with atypical and intermittent presentations following long periods of treatment. The first step in approaching patients who experience adverse symptoms during the course of statin therapy is therefore to assess whether the symptoms are likely attributable to statins. This includes obtaining a complete history of symptoms, temporary withdrawal of statins followed by and rechallenge, as well as seeking other causes of the symptoms [11]. If statin intolerance appears unlikely, the patient can probably tolerate adequate therapy with the same, or alternative, statin.

Likewise, potential provoking factors such as hypothyroidism, vitamin D deficiency, or drug interactions should also be evaluated, as correcting these problems may improve statin therapy tolerance.

In patients with statin intolerance, very low doses of statins administered via an altered dosing regimen should be attempted and, if tolerated, should be gradually increased to achieve the highest tolerable doses. With this cautious approach, the majority of patients are able to tolerate at least some degree of statin therapy. In addition, other lipid-lowering drugs may be needed to achieve the appropriate targets. The principles of lipid-lowering therapy in cases of statin intolerance are discussed in the following sections.

Lifestyle interventions reduce blood cholesterol levels and improve other cardiovascular risk factors, but adherence to these measures is low among the general patient population. Encouraging and motivating patients to improve adherence to lifestyle measures may aid in the attainment of treatment goals in cases where the possibility of using lipid-lowering drugs is limited.

The ultimate goal of lipid-lowering treatment is to decrease cardiovascular risk, which depends upon the interplay of multiple risk factors. Control of other risk factors – especially those of hypertension and smoking – effectively reduces cardiovascular risk, which may move the patient to a lower-risk category with less stringent, and more easily attainable, lipid goals.

Coenzyme Q10 (CoQ10) supplementation is frequently used for statin myalgia, but the evidence in support of its use has, thus far, been contradictory. Recently, a well-designed trial [29], in conjunction with a meta-analysis of previous smaller trials [3], consistently failed to demonstrate a difference between CoQ10 and placebo,

demonstrating that beneficial effect of CoQ10 supplementation in patients with statin-induced myalgia is quite unlikely.

Statin therapy

In patients with partial statin intolerance (i.e. those who require, but are unable to tolerate, moderate or high doses of potent statins), lower doses, or less potent statins, should be used.

For patients unable to tolerate any statin at the usual starting daily dose, there is emerging agreement that very low doses, and/or less-than-daily dosing, should be attempted [8, 19]. Since the association between statin dose and LDL-C is logarithmic, reducing the usual dose of a statin to one-half (or even to one-quarter) still provides a reasonable degree of lipid lowering (ultimately, this approach is simply applying the notorious «rule of six» in the reverse direction). Multiple studies of patients with previous statin intolerance have demonstrated that rosuvastatin administered once or twice weekly (at a mean dose of 10 mg per week) produced an LDL-C reduction of 23–29 %, and was well tolerated by 74–80 % [1, 9, 25] of patients. In a recent review report from a specialized lipid clinic, 90 % of patients referred for intolerance to multiple statins were actually able to tolerate statin therapy, although the majority were at reduced dose and less-than-daily dosing [12]. Obviously, the efficacy of non-licensed dosing regimens in terms of reducing cardiovascular risk has not been studied. On the other hand, most statin effects are mediated through the lowering of LDL-C; therefore, it would seem reasonable to assume that the cardiovascular risk reduction achieved with alternate statin dosing regimens would be proportionate to their LDL-lowering effects.

In terms of a practical approach to statin intolerance, listening to the patient's complaints and fears is crucial to encourage greater receptivity and willingness to try various statins and dosing schedules, some of which may be associated with adverse symptoms [11, 12]. These patients need to understand that i) while these symptoms may be bothersome, they are rarely dangerous, and ii) they are free to discontinue the drug at any time. It is equally important that physicians emphatically explain the beneficial effects of therapy in terms of cardiovascular event reduction.

In order to prevent unnecessarily intense symptoms of statin intolerance and improve patient adherence to statin therapy in the general popula-

tion, it may be wise to initiate statin therapy in statin-naive patients with low or moderate (rather than high) doses in the majority of cases. Patients who previously tolerated lower doses are much more willing to return to them in cases where they experienced problems with higher doses, compared to those who were intolerant to a higher starting dose. It is also advisable to perform both creatine kinase and liver tests prior to commencing statin therapy in order to establish reference baseline values in case the patient develops elevations in these tests during therapy.

Non-statin lipid-lowering drugs

Other lipid-lowering drugs may be needed to achieve appropriate targets, either in combination with statins, or alone, if statins are not tolerated at all. A combination of these drugs and low-dose statin therapy can provide reductions in LDL-C similar to those obtained with high doses of statins.

Ezetimibe decreases LDL-C by 15–20 % (either in combination with statins or as monotherapy) and is widely used in patients with statin intolerance. Ezetimibe is well tolerated, but the evidence of cardiovascular benefit is limited to one trial that demonstrated a modest 6 % reduction of cardiovascular events [7].

Fibrates are primarily used to lower triglycerides and increase HDL-C; they also decrease LDL-C levels, but to a lesser extent. The effect on LDL-C is more pronounced in patients with hypertriglyceridemia. Accordingly, the reduction of cardiovascular risk with fibrates is only 10 % in unselected patient population, but is substantially greater ($\approx 30\%$) in patients with hypertriglyceridemia [13]. As such, fibrates represent a reasonable option in these patients. However, caution must be exercised when combining fibrates with statins, as the combination may increase the risk of myalgia.

Bile acid sequestrants (resins) provide LDL-C reduction that is comparable to that observed with ezetimibe, and they have been proven to reduce cardiovascular events. Resins are safe, but poorly tolerated, due to gastrointestinal side effects. The recently-developed colesevelam has fewer side effects and better patient compliance.

Niacin is similar to fibrates relative to its effect on blood lipids, but its use in clinical practice has dropped substantially after two clinical-endpoint tri-

als failed to demonstrate cardiovascular benefits of niacin therapy [5, 14].

PCSK9 inhibitors are a novel class of lipid-lowering drugs; they are in the late stage of development and are expected to become available in the near future. They reduce LDL-C levels by $\approx 50\%$. Meta-analyses of phase 2 and 3 trials demonstrated a $> 50\%$ reduction of cardiovascular events with evolocumab and alirocumab [21, 26], and the results of major clinical trials are eagerly awaited by clinicians. Statin intolerance is one of the indications for use of PCSK9 inhibitors that are currently under investigation.

Conclusions

Muscle problems and other adverse symptoms associated with statin use are relatively frequent reasons for non-adherence and discontinuation of statin therapy, which can contribute to adverse cardiovascular outcomes. However, most patients who experience objectionable symptoms during statin use are still able to tolerate at least some degree of statin therapy. The clinician's challenge is therefore to help their patients find their way back to statins.

In essence, this task comprises only a few steps: First, identify patients with unlikely statin intolerance, and who can therefore probably continue some type of adequate statin therapy. A pragmatic definition of statin intolerance, as outlined above, may be useful in this respect. Second, in cases with statin intolerance, consider very low doses of statins and/or altered dosing regimens. In addition, other lipid-lowering drugs may be needed, in conjunction with changes in lifestyle and better control of other cardiovascular risk factors. With this cautious and multifactorial approach, reasonable improvement in blood lipid levels, as well as a marked reduction in global cardiovascular risk score, can be achieved in most patients.

As simple this approach may appear, it may prove difficult in practice. Listening to patients' complaints and fears, explaining the benefits of therapy, and motivating patients to try various therapeutic schedules (some of which may be associated with adverse symptoms) are often difficult and time-consuming tasks. From a clinician's perspective, a successful approach to statin intolerance primarily entails the art of successful communication with the patient.

References

1. Backes J.M., Moriarty P.M., Ruisinger J.F., Gibson C.A. Effects of once weekly rosuvastatin among patients with a prior statin intolerance // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100.– P. 554–555.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J. et al., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet.*– 2010.– Vol. 376 (9753).– P. 1670–1681.
3. Banach M., Serban C., Sahebkar A. et al. Lipid and Blood Pressure Meta- analysis Collaboration Group. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Mayo Clin. Proc.*– 2015.– Vol. 90 (1).– P. 24–34.
4. Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A. The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update // *J. Clin. Lipidol.*– 2014.– Vol. 8 (Suppl. 3).– P. S47–57.
5. Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T. et al., AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 2255–2267.
6. Bruckert E., Hayem G., Dejager S. et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study // *Cardiovasc. Drugs Ther.*– 2005.– Vol. 19 (6).– P. 403–414.
7. Cannon C.P., on behalf of the IMPROVE IT Investigators. IMPROVE-IT Trial: A comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions: Late-breaking clinical trials // *Anti-Lipid Therapy and Prevention of CAD*, November 17.– 2014.
8. Cornier M.A., Eckel R.H. Non-traditional dosing of statins in statin-intolerant patients-is it worth a try? // *Curr. Atheroscler. Rep.*– 2015.– Vol. 17 (2).– P. 475.
9. Gadarla M., Kearns A.K., Thompson P.D. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins // *Am. J. Cardiol.*– 2008.– Vol. 101.– P. 1747–1748.
10. Glueck C.J., Abuchaibe C., Wang P. Symptomatic myositis-myalgia in hypercholesterolemic statin-treated patients with concurrent vitamin D deficiency leading to statin intolerance may reflect a reversible interaction between vitamin D deficiency and statins on skeletal muscle // *Med. Hypotheses.*– 2011.– Vol. 77.– P. 658–661.
11. Guyton J.R., Bays H.E., Grundy S.M., Jacobson T.A. The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update // *J. Clin. Lipidol.*– 2014.– Vol. 8 (Suppl. 3).– P. S72–81.
12. Honkanen M. Managing the statin-intolerant patient: low-dose/low-frequency treatment regimens // *LipidSpin.*– 2013.– Vol. 11 (4).– P. 9–12.
13. Jun M., Foote C., Lv J. et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.*– 2010.– Vol. 375 (9729).– P. 1875–1884.
14. Landray M.J., Haynes R., Hopewell J.C. et al., HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended release niacin with laropiprant in high-risk patients // *New Engl. J. Med.*– 2014.– Vol. 371 (3).– P. 203–212.
15. Mampuya W.M., Frid D., Rocco M. et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: the Cleveland Clinic experience // *Am. Heart J.*– 2013.– Vol. 166.– P. 597–603.
16. Mancini G.B., Tashakkor A.Y., Baker S. et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update // *Can. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 29.– P. 1553–1568.
17. Newman C.B., Tobert J.A. Statin intolerance: reconciling clinical trials and clinical experience // *JAMA.*– 2015.– Vol. 313 (10).– P. 1011–1012.
18. Parker B.A., Capizzi J.A., Grimaldi A.S. et al. Effect of statins on skeletal muscle function // *Circulation.*– 2013.– Vol. 127.– P. 96–103.
19. Pirillo O., Catapano A.L. Statin intolerance: diagnosis and remedies // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2015.– Vol. 17 (5).– P. 582.
20. Preiss D., Sattar N. Classification of reported statin intolerance // *Curr. Opin. Lipidol.*– 2015.– Vol. 26 (1).– P. 65–66.
21. Robinson J.G. et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients: first results from the ODYSSEY LONG TERM study in 2,341 patients // *ESC Congress 2014, Hot Line session: Coronary artery disease and lipids*, 31 August.– 2014.
22. Robison C.D., Bair T.L., Horne B.D. et al. Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance // *J. Clin. Lipidol.*– 2014.– Vol. 8 (4).– P. 401–407.
23. Rojas-Fernandez C.H., Goldstein L.B., Levey A.I. et al. The National Lipid Association's Safety Task Force. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update // *J. Clin. Lipidol.*– 2014.– Vol. 8 (Suppl. 3).– P. S5–16.
24. Rosenson R.S., Baker S.K., Jacobson T.A. et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update // *J. Clin. Lipidol.*– 2014.– Vol. 8 (Suppl. 3).– P. S58–71.
25. Ruisinger J.F., Backes J.M., Gibson C.A., Moriarty P.M. Once-a-week rosuvastatin (2.5 to 20 mg) in patients with a previous statin intolerance // *Am. J. Cardiol.*– 2009.– Vol. 103.– P. 393–394.
26. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events // *New Engl. J. Med.*– 2015.– Vol. 372 (16).– P. 1500–1509.
27. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36 (17).– P. 1012–1022.
28. Stulc T., Ceska R. Statins, glycemia, and diabetes mellitus: another point of view // *Curr. Atheroscler. Rep.*– 2014.– Vol. 16 (12).– P. 458.
29. Taylor B.A., Lorson L., White C.M., Thompson P.D. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy // *Atherosclerosis.*– 2015.– Vol. 238 (2).– P. 329–335.
30. Wei M.Y., Ito M.K., Cohen J.D. et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education // *J. Clin. Lipidol.*– 2013.– Vol. 7 (5).– P. 472–483.
31. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S. et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study // *Ann. Intern. Med.*– 2013.– Vol. 158.– P. 526–534.

Надійшла 14.03.2016 р.

Непереносність статинів: точка зору клініциста

T. Stulc¹, R. Ceska¹, A.M. Jr. Gotto²

¹ Карлів університет, Прага, Чеська Республіка

² Медичний коледж Вейла Корнелла, Нью-Йорк, США

Біль у м'язах та інші небажані симптоми, пов'язані із застосуванням статинів, – часті причини недотримання призначеної терапії та її відміни, що призводять до невідповідного контролю гіперліпідемії й підвищеного серцево-судинного ризику. Однак більшість пацієнтів, у яких виникають небажані симптоми при лікуванні статинами, можуть переносити терапію щонайменше низькими дозами. Враховуючи значну користь цих препаратів для серцево-судинної системи, можна зробити висновок, що відповідний практичний підхід до непереносності статинів має велике клінічне значення. Непереносність статинів може бути визначена як поява болю у м'язах або інших небажаних симптомів, пов'язаних із терапією статинами, які стають причиною її відміни. Насправді в більшості пацієнтів ці симптоми фактично не пов'язані із застосуванням статинів, особливо в осіб з нетиповими виявами після тривалого лікування. Таким чином, першим кроком у пошуку підходу до ведення пацієнтів з небажаними симптомами протягом курсу лікування статинами є визначення тих хворих, у яких справжня непереносність статинів малоімовірна, оскільки існує ймовірність того, що більшість цих пацієнтів зможуть переносити відповідну терапію статинами. У пацієнтів з непереносністю статинів слід спробувати змінений режим дозування з дуже низькими дозами статинів, і в разі переносності дози необхідно поступово збільшувати її до досягнення найвищої переносної. Окрім цього, при повній непереносності статинів можуть знадобитися інші ліпідознижувальні препарати, або в комбінації зі статинами, або в якості монотерапії. Якщо підтверджено, що в ході терапії важко досягти цільового рівня ліпідів, у цьому випадку суворий контроль інших чинників ризику може допомогти знизити серцево-судинний ризик.

Ключові слова: статини, непереносність статинів, побічні ефекти, біль у м'язах, терапія низькими дозами статинів.

Непереносимость статинов: точка зрения клинициста

T. Stulc¹, R. Ceska¹, A.M. Jr. Gotto²

¹ Карлов университет, Прага, Чешская Республика

² Медицинский колледж Вейла Корнелла, Нью-Йорк, США

Боль в мышцах и другие нежелательные симптомы, связанные с применением статинов, – частые причины несоблюдения назначенной терапии и ее отмены, приводящие к несоответствующему контролю гиперлипидемии и повышенному сердечно-сосудистому риску. Однако большинство пациентов, у которых возникают нежелательные симптомы при лечении статинами, могут переносить терапию низкими дозами. Учитывая значительную пользу этих препаратов для сердечно-сосудистой системы, можно сделать вывод, что соответствующий практический подход к непереносимости статинов имеет большое клиническое значение. Непереносимость статинов может быть определена как появление боли в мышцах или других нежелательных симптомов, связанных с терапией статинами, которые становятся причиной ее отмены. На самом деле у большинства пациентов эти симптомы практически не связаны с применением статинов, особенно у лиц с нетипичными проявлениями после длительного лечения. Таким образом, первым шагом в поиске подхода к ведению пациентов с нежелательными симптомами в течение курса лечения статинами является определение тех больных, у которых настоящая непереносимость статинов маловероятна, поскольку существует вероятность того, что большинство этих пациентов смогут переносить соответствующую терапию статинами. У пациентов с непереносимостью статинов следует попробовать изменить режим дозирования с очень низкими дозами статинов, и в случае переносимости дозы необходимо постепенно увеличивать ее до достижения наивысшей переносной. Кроме этого, при полной непереносимости статинов могут понадобиться другие липидоснижающие препараты, или в комбинации со статинами, или в качестве монотерапии. Если подтверждено, что в ходе терапии трудно достичь целевого уровня липидов, в этом случае строгий контроль других факторов риска может помочь снизить сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: статини, непереносимость статинов, побочные эффекты, боль в мышцах, терапия низкими дозами статинов.

УДК 616.127-005.8

Електрокардіографічна діагностика інфаркту міокарда в поєднанні з порушеннями внутрішньошлуночкової провідності

Г.П. Вережнікова

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** електрокардіографічна діагностика, інфаркт міокарда, порушення внутрішньошлуночкової провідності

Електрокардіографічна діагностика вогнищевих уражень міокарда суттєво ускладнюється при їх поєднанні з порушеннями внутрішньошлуночкової провідності (ПВШП). Інфаркт міокарда (ІМ) може виникати на тлі хронічних ПВШП або ускладнюватися гострою появою внутрішньошлуночкових блокад. ПВШП, що виникають раптово, найчастіше пов'язані з ІМ. У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST блокади ніжок пучка Гіса виникають у 2–5 % випадків [6, 8]. Поступове формування ПВШП відбувається на тлі хронічних фібротичних змін міокарда ішемічного або неішемічного походження. У таких пацієнтів визначити час виникнення порушень провідності можливо лише орієнтовно на підставі ретроспективного аналізу серії ЕКГ. У цьому випадку розвиток ГІМ призводить до нашарування електрокардіографічних ознак вогнищевого ураження на графіку внутрішньошлуночкової блокади.

Виникнення внутрішньошлуночкових блокад частіше ускладнює перебіг ІМ передньої локалізації, що пов'язано із залученням у процес міжшлуночкової перегородки [7]. У пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST і блокадами ніжок пучка Гіса спостерігається тяжчий перебіг хвороби та більша летальність порівняно з хворими з ІМ без ПВШП [4, 6, 7].

При ІМ виділяють такі варіанти блокад:

1) блокада одного або кількох розгалужень пучка Гіса;

- 2) періінфарктна блокада;
- 3) інтраінфарктна блокада;
- 4) арборизаційна блокада
- 5) фокальна ішемічна блокада.

Внутрішньошлуночкові блокади створюють певні складнощі для розпізнавання ІМ. З одного боку, при ПВШП можливе маскування ознак ІМ графікою блокади ніжки пучка Гіса, з іншого – імітація ІМ з формуванням патологічного зубця Q. При цьому ПВШП настільки змінюють перебіг електричних процесів у шлуночках, що вторинні зміни сегмента ST і зубця T, які зазвичай відображають динаміку ГІМ, втрачають своє діагностичне значення. Найбільші труднощі в діагностиці ГІМ створює блокада лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ), що пов'язано зі зміною напрямку деполяризації міжшлуночкової перегородки і значним запізненням збудження вільної стінки лівого шлуночка (ЛШ). При цьому блокада правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) переважно не створює значних перешкод для діагностики ГІМ, оскільки за її наявності деполяризація міжшлуночкової перегородки відбувається своєчасно, спрямована вправо і вперед, як і у нормі, а формування перших 0,04–0,06 с комплексу QRS відбувається, як зазвичай. При ГІМ з блокадою ПНПГ ніщо не перешкоджає появі патологічного зубця Q у початковій частині комплексу QRS. На ЕКГ одночасно реєструють ознаки блокади ПНПГ та ІМ [1, 3, 4].

Інфаркт міокарда за наявності блокади лівої ніжки пучка Гіса

Блокада ЛНПГ може передувати ІМ або виникати на тлі ІМ. Поява блокади ЛНПГ у пацієнтів з ГІМ частіше є результатом локалізованого ураження дистального відділу стовбура пучка Гіса або поширеного ІМ із залученням кінцевих розгалужень системи Гіса – Пуркін'є. Блокада ЛНПГ, яка передує ГІМ, частіше є наслідком хронічної хвороби серця: фіброзу провідної системи, стабільної ішемічної хвороби серця, гіпертрофії ЛШ, застійної серцевої недостатності або вад серця.

Враховуючи відсутність єдиної думки щодо тактики ведення пацієнтів із уперше виявленою блокадою ЛНПГ, як еквівалента гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST (необхідність внутрішньокоронарних утручань), діагностика ІМ за наявності повної блокади ЛНПГ залишається важливим і складним завданням [5, 9, 10].

Для успішної діагностики вогнищевих змін міокарда за наявності блокади ЛНПГ необхідно чітко уявляти графіку шлуночкового комплексу в різних відведеннях ЕКГ у пацієнтів з блокадою ЛНПГ без ІМ. Коли блокада ЛНПГ поєднується з ГІМ, зміни, які зумовлені наявністю вогнища некрозу в міокарді, накладаються на порушений напрямок деполяризації внаслідок блокади ніжки пучка Гіса.

Про **ІМ передньо-септальної локалізації** в поєднанні з блокадою ЛНПГ свідчатиме поява зубця q або його еквівалентів – ранньої зазубрини на висхідному коліні зубця R або графіки rsR у відведеннях V5, V6, I, aVL, тоді як при блокаді ЛНПГ зубець q у цих відведеннях не реєструють. Це зумовлено тим, що некротизована міжшлуночкова перегородка не створює електрорушійної сили. Отже, деполяризація міокарда починається зі збудження правого шлуночка, вектор якого спрямований у протилежний бік від лівих грудних відведень. Іноді невеликий зубець q у лівих грудних відведеннях може бути єдиною ознакою ІМ міжшлуночкової перегородки у поєднанні з блокадою ЛНПГ.

При **ІМ передньо-бічної локалізації** та блокаді ЛНПГ еквівалентом патологічного зубця Q у відведеннях V5, V6, I, aVL може бути виражена зазубреність комплексу QRS, його деформація в низхідній частині, а також різке зниження амплітуди зубця R у цих відведеннях. У лівих грудних відведеннях може реєструватися також

комплекс QRS у вигляді RS із широким, глибоким зубцем S, що пов'язано з відсутністю в загальному векторі збудження ЛШ вектора його бічної стінки.

При **поширеному ІМ передньої стінки ЛШ** і блокаді ЛНПГ комплекс QRS може мати форму QS у відведеннях V1–V6. Така графіка пов'язана з випадінням із сумарного вектора збудження ЛШ не лише вектора міжшлуночкової перегородки, а й усієї передньої стінки. У підсумку, сумарний вектор збудження відображає деполяризацію правого шлуночка і неуразеної задньої стінки ЛШ. Ознаками ІМ передньої стінки ЛШ може бути також W-подібна форма комплексу QRS у відведеннях V3–V4, відсутність зростання амплітуди зубця R або його регрес від V1 до V4, а також реєстрація графіки QS від V1 до V4, або навіть до V5–V6. При блокаді ЛНПГ комплекс QS зазвичай спостерігають лише у відведеннях V1–V3. У подібній ситуації важливе диференціально-діагностичне значення має графіка комплексу QRS у тому грудному відведенні, де вперше з'являється зубець r, частіше це відведення V4. При блокаді ЛНПГ без ІМ у цьому відведенні реєструють графіку rS або RS, а при вогнищевих змінах міокарда передньої стінки ЛШ – Qr або QR. Про поширене ураження передньо-бічної стінки ЛШ також свідчить значне зниження амплітуди широкого зубця R у відведеннях V5–V6, виражена зазубреність комплексу QRS у цих відведеннях, зменшення амплітуди негативної фази комплексу QRS у відведеннях V1–V3, поява або збільшення в динаміці амплітуди зубця r у відведеннях V1–V3.

Зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, не характерні для блокади ЛНПГ, також повинні бути розцінені як вияв вогнищевих змін. Зокрема, позитивні зубці T у відведеннях V5–V6, I, aVL та/або підйом сегмента ST у цих же відведеннях свідчать про ураження передньої стінки ЛШ (*рис. 1*). Куполоподібний підйом сегмента ST з випуклістю догори у відведеннях V1–V3, особливо на 5 мм і вище над ізолінією, реєструють при ІМ передньо-перегородкової ділянки ЛШ у гостру стадію. Для ІМ передньої стінки ЛШ характерна поява негативних або двофазних (+–) зубців T у відведеннях V1–V4 (*рис. 2*), тоді як при блокаді ЛНПГ без ІМ у цих відведеннях реєструють позитивні зубці T. Вказані зміни ЕКГ можуть спостерігатися як при гострому ІМ, так і в рубцеву стадію, і тому визначити давність ІМ можна лише орієнтовно при аналізі ЕКГ у динамі-



Рис. 1. Повна блокада ЛНПГ. Вогнищеві зміни передньої стінки ЛШ.

ці з обов'язковим урахуванням лабораторних показників та клінічних виявів ішемії міокарда.

ЕКГ-діагностика **ІМ задньо-діафрагмальної (нижньої) локалізації** за наявності блокади ЛНПГ ще складніша. Часто блокада ЛНПГ нівелює ознаки нижнього ІМ. Вектор деполяризації міжшлуночкової перегородки, спрямований уліво і вниз, може формувати в нижніх відведеннях зубець r або R, тим самим частково або повністю нівелюючи ознаки ГІМ нижньої стінки ЛШ. Якщо при ІМ нижньої локалізації зона некрозу поширюється на міжшлуночкову перегородку, рух хвилі деполяризації вниз не відбувається, і у відведеннях II, III, aVF формується зубець q або Q. При ІМ цієї локалізації комплекси QS часто реєструють не тільки у відведеннях III, aVF, а й у II відведенні. Досить рідко при повній блокаді ЛНПГ без ІМ у відведеннях II, III, aVF домінує зубець R. У цьому випадку при ГІМ нижньої стінки зубцю R у цих відведеннях обов'язково передує зубець q, або з'являється раннє розщеплен-

ня комплексу QRS на висхідному коліні зубця R; можлива також поява в динаміці термінального зубця S у цих відведеннях. Комплекс QRS з графікою RSR' у відведеннях II, III, aVF також може бути віддзеркаленням вогнищевих змін у нижній стінці ЛШ. На ІМ нижньої стінки вказують і зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу у відведеннях II, III, aVF, такі як елевація сегмента ST з випуклістю догори, депресія сегмента ST, негативні зубці T за наявності комплексу QS у цих відведеннях (рис. 3, 4). Ці зміни не характерні для блокади ЛНПГ без ІМ.

Більшість електрокардіографічних змін, що виникають при поєднанні ІМ і повної блокади ЛНПГ, характеризуються високою специфічністю, але низькою чутливістю [9, 10]. За даними дослідження GUSTO-I (1996), найбільшу специфічність (більше 90 %) мали три електрокардіографічні критерії: конкордантна головному зубцю комплексу QRS елевація сегмента ST ≥ 1 мм хоча б в одному відведенні, конкордантна голов-

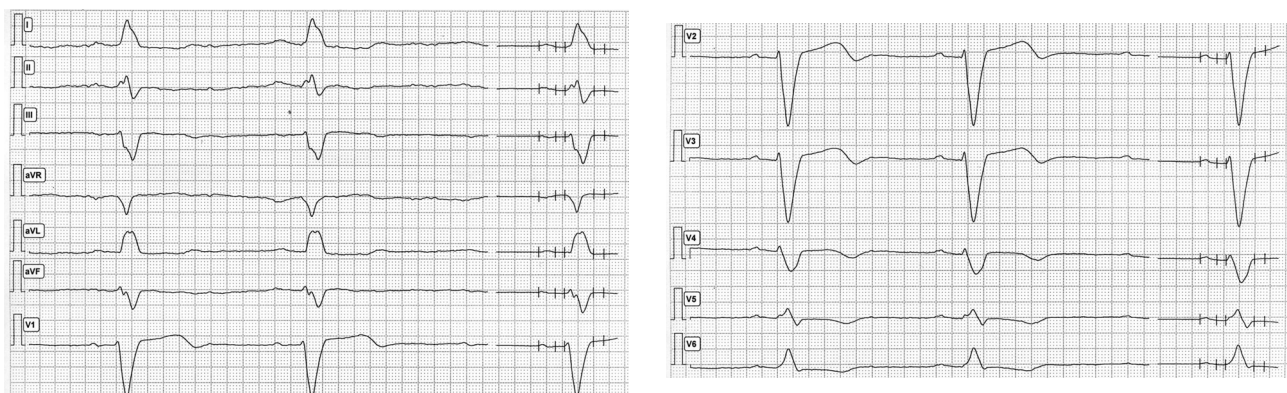


Рис. 2. Повна блокада ЛНПГ. ІМ передньої стінки ЛШ невизначеної давності.

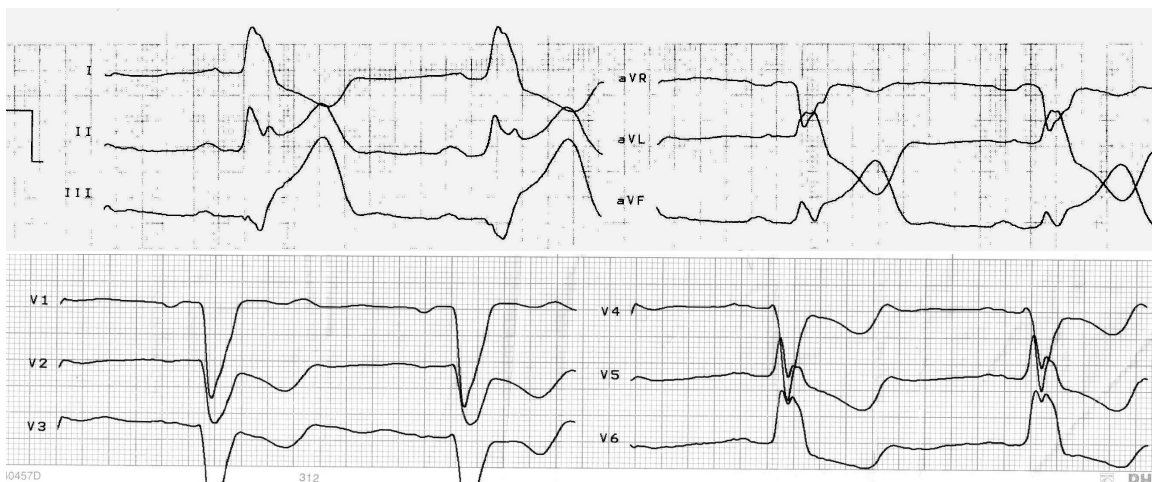


Рис. 3. Повна блокада ЛНПГ. Гострий ІМ нижньої стінки ЛШ із зубцем Q.

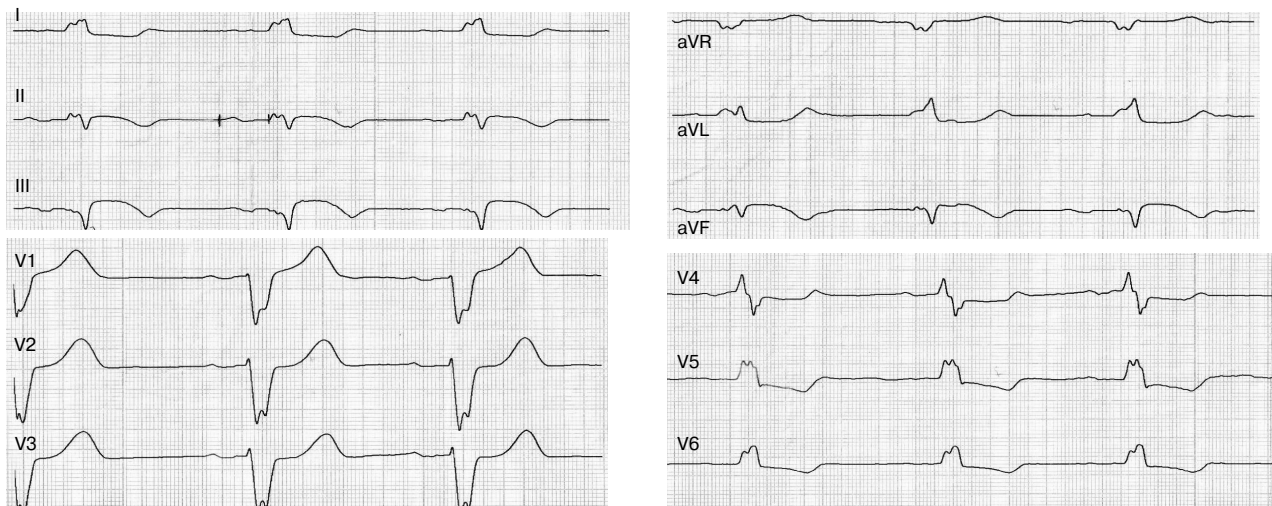


Рис. 4. Повна блокада ЛНПГ. АВ-блокада I ступеня. Гострий ІМ задньої стінки ЛШ із зубцем Q.

ному зубцю комплексу QRS депресія сегмента ST ≥ 1 мм у відведеннях V1, V2, V3, дискордантна комплексу QRS елевація сегмента ST ≥ 5 мм хоча б в одному відведенні (критерії Sgarbossa, рис. 5) [11].

На підставі аналізу цих результатів створено бальну систему оцінки критеріїв Sgarbossa в діагностиці ГІМ (таблиця).

При загальній кількості балів 3 і більше виявлено найбільшу специфічність (95 %) цих критеріїв для діагностики ГІМ при малій їх чутливості (20 %). Низька чутливість критеріїв Sgarbossa є обмеженням для їх широкого використання в клінічній практиці [9, 10].

У дослідженні S.W. Smith та співавторів у пацієнтів з гострою коронарною оклюзією і блокадою ЛНПГ оцінювали показник ST/R(S) – від-

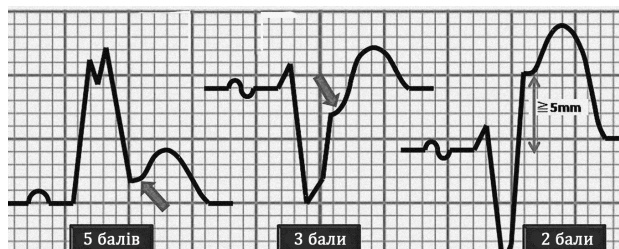


Рис. 5. Критерії Sgarbossa [11].

ношення амплітуди елевації або депресії сегмента ST, виміряної в точці J, до амплітуди зубця R або S (рис. 6). Показник ST/R(S) $\geq 0,25$ виявився більш чутливим, ніж дискордантна елевація сегмента ST ≥ 5 мм хоча б в одному відведенні (58 % проти 30 %) [12]. Але цей критерій не слід застосовувати в пацієнтів з вираженою тахікар-

Таблиця
Бальна система оцінки критеріїв Sgarbossa в діагностиці ІМ [11]

Критерії	Бали
Конкордантна головному зубцю комплексу QRS елевація сегмента ST ≥ 1 мм хоча б в одному відведенні	5
Конкордантна головному зубцю комплексу QRS депресія сегмента ST ≥ 1 мм у відведеннях V1, V2, V3	3
Дискордантна головному зубцю комплексу QRS елевація сегмента ST ≥ 5 мм хоча б в одному відведенні	2

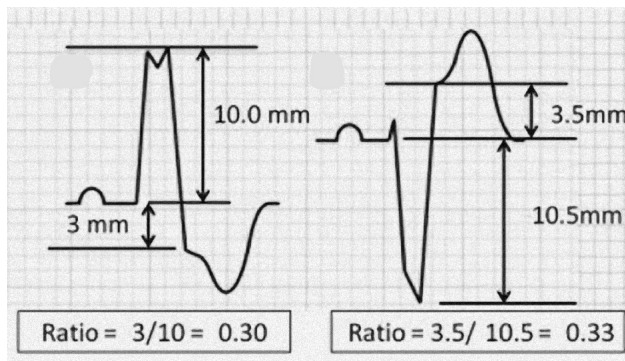


Рис. 6. Методика оцінки модифікованого критерію Sgarbossa – Smith [12].

дією, набряком легень, артеріальною гіпертензією, оскільки ці стани можуть викликати хибну елевацією сегмента ST. У цих ситуаціях остаточну оцінку ЕКГ необхідно провести після стабілізації стану пацієнта.

Повна блокада ЛНПГ з ознаками гострої серцевої недостатності свідчить про ймовірну гостру коронарну оклюзію і є показанням до проведення коронарографії та подальшої ревазуляризації [5]. При стабільній гемодинаміці критерії Sgarbossa особливо корисні. Якщо кількість балів становить три і більше, показана коронарографія або тромболізис. При меншій кількості балів враховують відношення ST/R(S), що дає можливість ідентифікувати пацієнтів з максимальною користю негайної реперфузійної терапії. Якщо немає жодного із вказаних критеріїв, діагноз гострої коронарної оклюзії не обґрунтований. Таким пацієнтам рекомендують оцінку ЕКГ і міокардіальних ферментів у динаміці та проведення приліжкової ехокардіографії [10].

Ще однією додатковою ознакою вогнищевих змін міокарда ЛШ на тлі блокади ЛНПГ є ознака Кабрера – зазубрина на висхідному коліні зубця S у відведеннях V3 і V4 тривалістю 40 мс [10].

Ці критерії також можна використовувати в пацієнтів з постійною правошлуночковою

електрокардіостимуляцією (на ЕКГ графіка блокади ЛНПГ), правошлуночковим ідіоventрикулярним ритмом та правобічною преекзитацією шлуночків.

Певні труднощі діагностики вогнищевих змін у ЛШ можуть виникати також при блокадах гілок ЛНПГ.

Блокада передньої гілки ЛНПГ у відведеннях I, aVL формує графіку qR, що інколи імітує вогнищеві зміни в базальних відділах бічної стінки ЛШ, але тривалість зубця q у цих відведеннях зазвичай не перевищує 0,03 с. У відведеннях V1–V3 при блокаді передньо-верхньої гілки ЛНПГ може реєструватися графіка qrS або QS, що пояснюється зміною послідовності деполяризації міжшлуночкової перегородки. При зсуві електродів відведень V1–V3 нижче від звичайного рівня зубець q у цих відведеннях не реєструють, а графіка qrS або QS трансформується в rS [10].

При **ІМ передньо-перегородково-верхньої локалізації** і блокаді передньої гілки ЛНПГ характерні зміни для ІМ реєструються у відведеннях V1–V4, а електрична вісь серця відхилена вліво (кут $\alpha \geq -30^\circ$) з графікою комплексу QRS у відведеннях I, aVL за типом qR (рис. 7) [3].

Поширений ІМ передньої локалізації в поєднанні з блокадою передньої гілки призводить до появи графіки QS у відведеннях V1–V6, а у відведеннях I, aVL термінальний зубець r може бути слабко виражений, або взагалі формується комплекс QS. У нижніх відведеннях реєструють комплекс rS.

Водночас блокада передньої гілки ЛНПГ у поєднанні з передньо-перегородковим ІМ може призводити до нівелювання типових для ІМ змін комплексу QRS у правих грудних відведеннях. Напрямок початкового вектора комплексу QRS униз і вправо може відобразитися появою невеликого зубця r у відведеннях V1–V3 з формуванням графіки rS замість QS у цих відведеннях. У цьому випадку зміщення грудних електродів угору допомагає виявити ознаки передньо-перегородкового ІМ (зубець r у цих відведеннях зникає, але зберігаються характерні для ІМ зміни сегмента ST і зубця T) [3].

При поєднанні нижнього ІМ і блокади передньої гілки ЛНПГ комплекс QRS у нижніх відведеннях може мати форму QS, qrS або rsr'S'. Для диференціальної діагностики блокади передньої гілки ЛНПГ без ІМ та з ІМ нижньої стінки

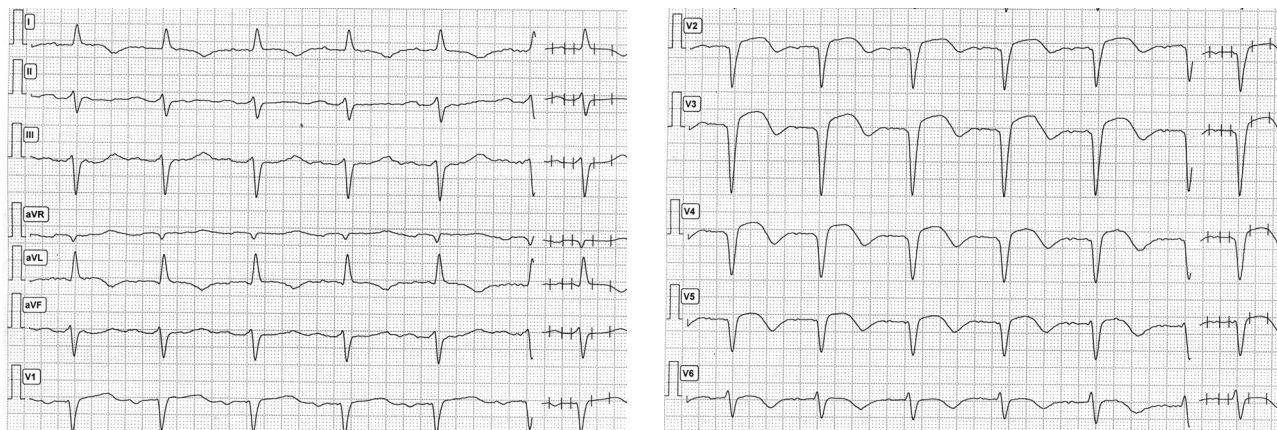


Рис. 7. Блокада передньо-верхньої гілки ЛНПГ. Гострий поширений ІМ передньої стінки ЛШ.

важливе значення має графіка ЕКГ у II відведенні. При блокаді передньої гілки ЛНПГ у II відведенні реєструють графіку rS, при ІМ нижньої стінки – QS або Qr/QR, а при поєднанні цих двох порушень – qrS або QS з деформацією початкової частини шлуночкового комплексу.

Інколи блокада передньої гілки ЛНПГ може маскувати картину нижнього ІМ, створюючи початковий (перші 0,02 с комплексу QRS) вектор, спрямований униз і вправо, з проекцією на позитивний бік відведень II, III, aVF. У цих відведеннях замість комплексів QS або QR реєструють графіку rS, при цьому $r_{III} > r_{aVF} > r_{II}$. Можлива також поява зазубрини або деформації на проксимальному коліні комплексу QS у цих відведеннях [3].

Блокада задньої гілки ЛНПГ формує графіку qR у відведеннях III, aVF, створюючи хибну картину нижнього ІМ. При поєднанні блокади задньої гілки ЛНПГ з **ІМ нижньої локалізації** у відведеннях II, III, aVF реєструють комплекс QRS з графікою Qr або QR. Водночас високі термінальні зубці R у відведеннях III, aVF при блокаді задньої гілки ЛНПГ у поєднанні з ІМ нижньої стінки можуть приводити до зменшення патологічного зубця Q, у зв'язку з чим ознаки ІМ стають сумнівними.

При поєднанні блокади задньої гілки ЛНПГ з **ІМ передньо-бічної локалізації** у відведеннях III, aVF може зникати характерний для цієї блокади зубець q. У підсумку комплекс QRS стає монофазним у вигляді високого зубця R. У відведеннях I, aVL формується комплекс QS, імітуючи графіку глибшого ІМ [3].

Інфаркт міокарда в поєднанні з блокадою правої ніжки пучка Гіса

Діагностика ІМ ЛШ із зубцем Q на тлі блокади ПНПГ зазвичай нескладна. Великовогнищеві ураження призводять до зміни комплексу QRS, а дрібновогнищеві – до кінцевої частини шлуночкового комплексу [1, 8].

При **ІМ передньо-септальної локалізації із зубцем Q** і блокаді ПНПГ у відведеннях V1–V2 замість графіки rSR' реєструють QR. Амплітуда зубця R у відведеннях V1–V2 може бути збільшеною внаслідок зменшення вектора деполяризації ЛШ. Кінцева частина шлуночкового комплексу також не характерна для типової графіки блокади ПНПГ. У гостру стадію ІМ спостерігається елевация сегмента ST з переходом у позитивний зубець T. При дрібновогнищевих ураженнях змінюються лише сегмент ST і зубець T (рис. 8, 9) [1, 3].

При **ІМ передньо-бічної локалізації** в поєднанні з блокадою ПНПГ у відведеннях V5–V6, I, aVL реєструють патологічний зубець Q, зниженої амплітуди зубець R та підйом сегмента ST з наступною типовою ЕКГ-динамікою гострого ІМ.

При поширеному **ІМ передньої стінки ЛШ** і блокаді ПНПГ патологічний зубець Q реєструють у відведеннях V1–V6, I, aVL з формуванням графіки QR у правих грудних відведеннях та QS у відведеннях V5–V6, I, aVL і характерною для відповідних стадій ІМ динамікою сегмента ST і зубця T. При повній блокаді ПНПГ можливим є нівелювання реципрокних змін у відведеннях III і aVF [2].

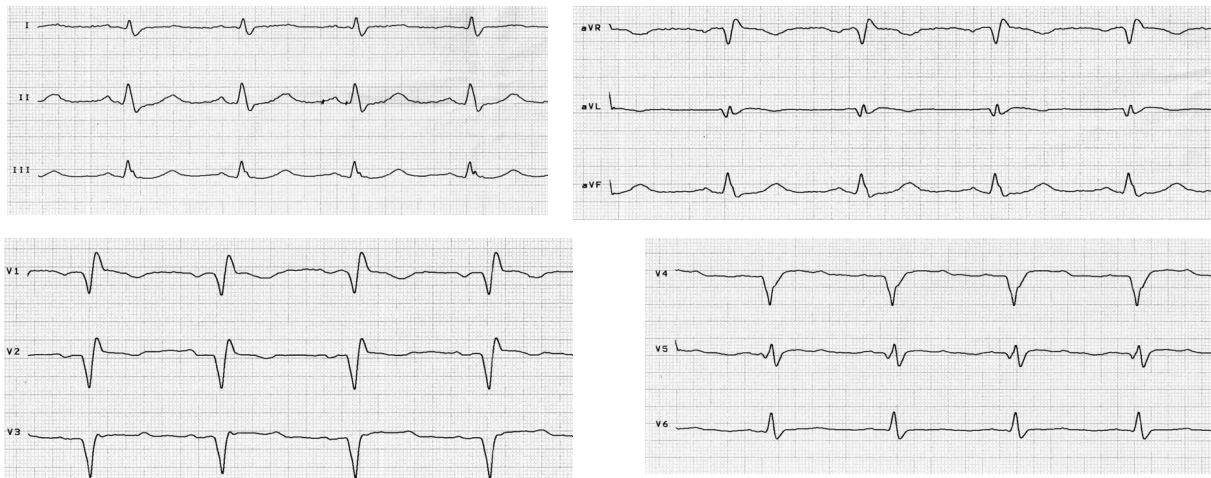


Рис. 8. Неповна блокада ПНПГ. ІМ передньо-перегородково-верхівкової ділянки ЛШ із зубцем Q із залученням високих відділів.

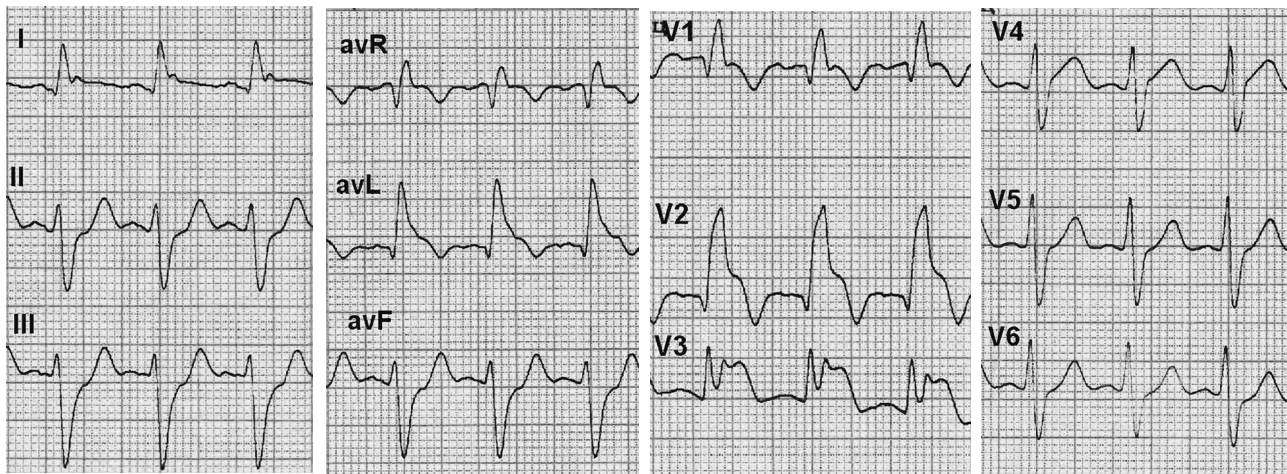


Рис. 9. Блокада правої ніжки та передньо-верхньої гілки ЛНПГ. Гострий ІМ передньо-перегородково-верхівкової ділянки ЛШ із зубцем Q.

При поєднанні **ІМ нижньої локалізації** з блокадою ПНПГ у відведеннях III, aVF, II реєструють патологічний зубець Q та графіку комплексу QRS за типом QR, а також елевацію сегмента ST (рис. 10). Реципрокні зміни з'являються у відведеннях I, aVL та правих грудних відведеннях (депресія сегмента ST з випуклістю донизу та високі позитивні зубці T). ІМ у ділянці задньої стінки ЛШ з блокадою ПНПГ призводить до формування прямих ознак ІМ у відведеннях V7–V9, Dorsalis, S1–S4. У відведеннях V1–V2 збільшується амплітуда першого зубця R, і шлуночковий комплекс набуває вигляду RSR' (реципрокні зміни). При цьому R у V1–V2 $\geq R'$ V1–V2, зубець T у V1–V2 стає позитивним, симетричним.

При ГІМ можуть з'являтися й інші ПВШП. Їх виникнення пов'язане з вогнищевими порушеннями провідності в термінальних відділах системи Гіса – Пуркінє та змінами збудження м'язових волокон в обмежених ділянках міокарда. Їх можна віднести до «неспецифічних внутрішньошлуночкових блокад».

Інтраінфарктна блокада виявляється зазубреністю патологічного зубця Q. Вона обумовлена наявністю в зоні некрозу збережених м'язових волокон, які здатні збуджуватися.

Періінфарктна блокада формується внаслідок локального уповільнення збудження, що огинає ділянку некрозу. Така блокада виявляється розширенням та збільшенням амплітуди тер-

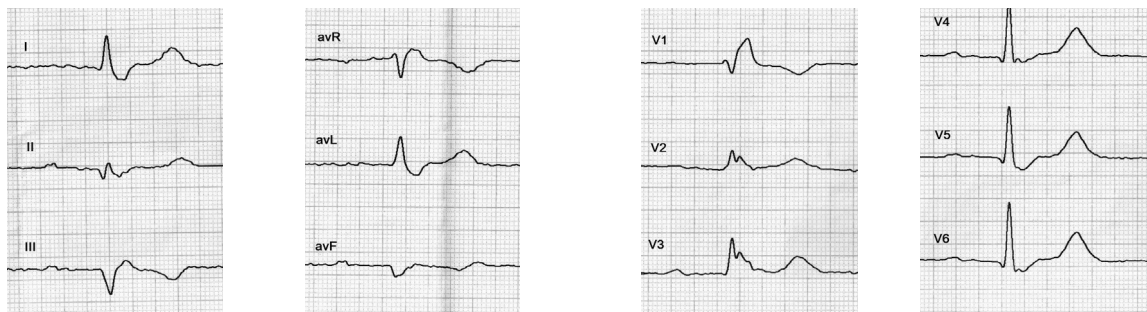


Рис. 10. Повна блокада ПНПГ. ІМ нижньої стінки ЛШ із зубцем Q, рубцева стадія.

мінального зубця R у відведеннях з прямими ознаками некрозу. При цьому типові ознаки блокад ніжок пучка Гіса не реєструють [1, 2]. Найчастіше ця блокада спостерігається при ІМ передньої стінки ЛШ із зубцем Q і зберігається в рубцевій стадії ІМ (рис. 11).

Арборизаційна блокада пов'язана з пошкодженням при ІМ волокон Пуркін'є. Вона виявляється вираженою зазубреністю і зниженням амплітуди зубців комплексу QRS, а також розширенням шлуночкового комплексу до 0,12 с і більше за відсутності ознак блокади ПНПГ або ЛНПГ. Це вогнищеве ураження провідності в термінальних відділах провідної системи серця із порушенням збудження міокарда в обмеженій ділянці [2].

Фокальна ішемічна блокада, або «гострий блок ураження», виникає внаслідок гострого трансмурального ішемічного пошкодження. Ця блокада може спостерігатися в найгострішу стадію ІМ або при тяжкому нападі стенокардії. Вона

характеризується появою високих зубців R, збільшенням часу внутрішнього відхилення, інколи розширенням комплексу QRS у цих відведеннях та значною елевацією сегмента ST. Це порушення провідності тимчасове і може бути потенційно зворотним, при своєчасному усуненні причини гострої ішемії міокарда [1].

Отже, блокади ніжок пучка Гіса створюють певні труднощі для розпізнавання ІМ. Вони можуть як маскувати ознаки ІМ, так і імітувати їх шляхом формування патологічних зубців Q. Виражені вторинні зміни реполяризації, які спостерігаються при блокадах ніжок пучка Гіса, можуть повністю нівелювати діагностичне значення змін сегмента ST і зубця T у діагностиці ІМ. Особливі труднощі створює блокада ЛНПГ. На тлі блокади ЛНПГ ознаки навіть ІМ із зубцем Q можуть нівелюватися частково або навіть повністю, або виявлятися незначною деформацією комплексу QRS або збільшенням амплітуди окремих його зубців. Поява типових для ІМ змін

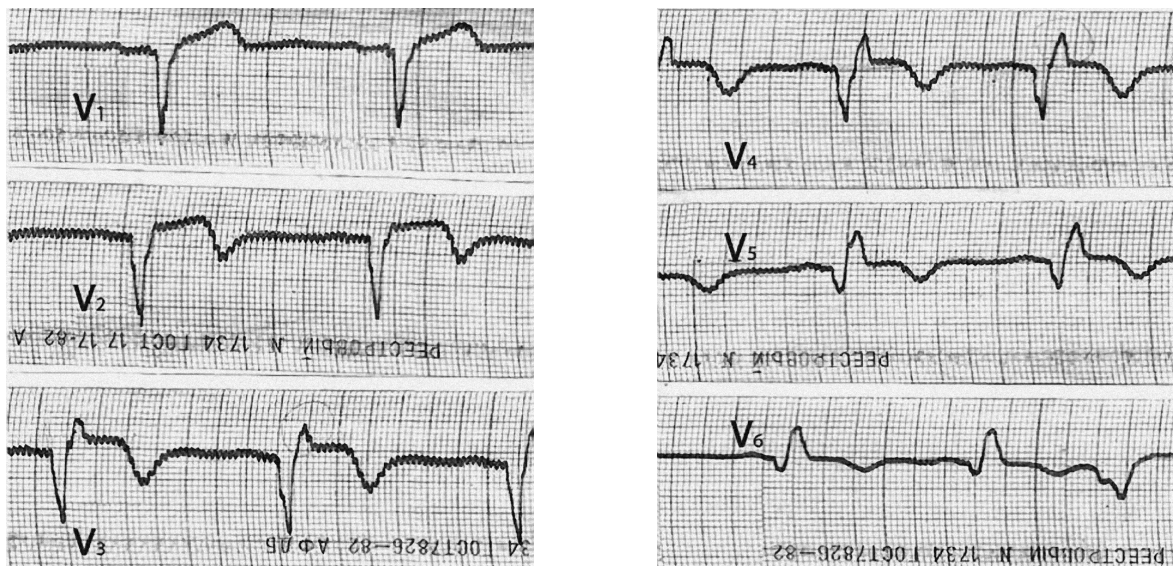


Рис. 11. Гострий поширений ІМ передньої локалізації. Періінфарктна блокада [2].

сегмента ST і зубця T у відповідних відведеннях значно полегшує розпізнавання ГІМ. При встановленому діагнозі ІМ аналіз змін реполяризації не завжди дозволяє чітко визначити стадію процесу. Зауважимо, що при виникненні блокади ніжки пучка Гіса в пацієнтів з типовим ангінозним нападом будь-які зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, не характерні для блокади ніжки, можуть розглядатися як вияв вогнищевих змін. ПВШП можуть повністю маскувати ознаки ІМ без зубця Q. У цьому випадку важливе діагностичне значення має оцінка ЕКГ у динаміці разом з дослідженням міокардіальних ферментів [1, 2]. Поява змін ЕКГ, особливо кінцевої частини шлуночкового комплексу, зазвичай свідчить про наявність вогнищевих уражень міокарда. У всіх випадках поєднання ІМ з ПВШП ЕКГ-висновок має бути клініко-електрокардіографічним з обов'язковим аналізом клінічних виявів та результатів лабораторних досліджень.

Література

1. Бобров В.А., Тхор Н.В. Нарушение внутрижелудочковой проводимости при инфаркте миокарда: электрокардиографический аспект // Укр. кард. журн.– 2005.– № 3.– С. 121–126.
2. Жарінов О.Й., Куць В.О., Несукай В.А., Вершигора А.В.

Основи електрокардіографії.– Львів: МС, 2012.– 130 с.

3. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии.– М.: МИА, 2003.– 526 с.
4. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда.– М.: Медицина, 1991.– 304 с.
5. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation.– 2013.– Vol. 127.– P. 362–465.
6. Antman E.M. ST-elevation myocardial infarction: management // Heart disease / Eds. E. Braunwald, L. Zipes, P. Libby, R. Bonow.– Saunders Company, 2005.– P. 1167–1226.
7. Cortadellas J., Cinca J., Moya A. et al. Clinical and electrophysiologic findings in acute ischemic intraventricular bundle-branch block // Am. Heart J.– 1990.– Vol. 119.– P. 23–29.
8. De Luna A.B. Clinical Electrocardiography. A Textbook.– Wiley-Blackwell, 2010.– 553 p.
9. Jain S., Ting H.T., Bell M. et al. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol.– 2011.– Vol. 107 (8).– P. 1111–1116.
10. Qiangjun C., Nilay M., Sgarbossa E.B. et al. The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: From falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time? // Amer. Heart J.– 2013.– Vol. 166 (3).– P. 409–413.
11. Sgarbossa E.B., Pinski S.L., Barbagelata A. et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators // New Engl. J. Med.– 1996.– Vol. 334 (8).– P. 481–487.
12. Smith S.W., Dodd K.W., Henry T.D. et al. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule // Ann. Emerg. Med.– 2012.– Vol. 60 (6).– P. 766–776.

Надійшла 19.02.2016 р.

Электрокардиографическая диагностика инфаркта миокарда в сочетании с нарушениями внутрижелудочковой проводимости

А.П. Вережникова

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Статья посвящена электрокардиографической диагностике инфаркта миокарда в сочетании с нарушениями внутрижелудочковой проводимости. Инфаркт миокарда может возникать на фоне существующих нарушений внутрижелудочковой проводимости или осложняться острым появлением внутривentricularных блокад. В статье рассматриваются особенности изменений ЭКГ в зависимости от локализации нарушений проведения в системе Гиса – Пуркинье и очаговых поражений миокарда. Приводятся некоторые ЭКГ-критерии острого коронарного синдрома в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса, как одного из наиболее сложных электрокардиографических синдромов.

Ключевые слова: электрокардиографическая диагностика, инфаркт миокарда, нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction combined with intraventricular conduction disorders

G.P. Verezhnikova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article is devoted to the ECG diagnosis of myocardial infarction combined with disorders of intraventricular conduction. Myocardial infarction may occur against the background of existing intraventricular conduction disturbances, or be complicated by the emergence of acute intraventricular blockades. The article discusses ECG changes depending on the location of the disturbances in the system of His – Purkinje and focal myocardial lesions. We provide some ECG criteria of acute coronary syndrome combined with left bundle branch blockade, as one of the most difficult electrocardiographic syndromes.

Key words: electrocardiographic diagnosis, myocardial infarction, intraventricular conduction disorders.

УДК 616.11-002-073-085

Діагностика та лікування хвороб перикарда

Рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України *

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай (укладачі), Л.Г. Воронков, М.Г. Ілляш, Д.В. Рябенко, В.Й. Целуйко, А.С. Козлюк

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перикардіальні синдроми, етіологія, класифікація, діагностика, лікування

Хвороби перикарда можуть бути як ізольованим самостійним захворюванням, так і компонентом системних захворювань і виникати внаслідок інфекційних і неінфекційних причин. Робоча група Асоціації кардіологів України з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця підготувала нові рекомендації з діагностики й лікування хвороб перикарда на підставі європейських рекомендацій 2015 р., переглянула і доповнила класифікацію міокардиту. У рекомендаціях висвітлено нові можливості візуалізаційних методів діагностики, а також новітні схеми лікування хворих.

Етіологічні чинники хвороб перикарда розподіляються за інфекційним або неінфекційним походженням, залежать від епідеміологічного анамнезу, популяції проживання та клінічних умов. У розвинених країнах найчастіша причина розвитку хвороб перикарда – це віруси, тоді як у країнах, що розвиваються, це туберкульоз, який часто асоціюється з наявністю ВІЛ-інфекції.

Етіологія хвороб перикарда

А. Інфекційні чинники

Віруси: ентеровіруси (*Coxsackieviruses*, *Echoviruses*), герпесвіруси (вірус Епштейна – Барр, цитомегаловірус, вірус герпесу людини 6-го типу), аденовіруси, парвовірус В19 (ймовірно пов'язаний із етіологічними вірусними агентами міокардиту).

но пов'язаний із етіологічними вірусними агентами міокардиту).

Бактерії: *Mycobacterium tuberculosis* (часто; інша бактеріальна інфекція – рідше), *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*, рідко: *Pneumococcus spp.*, *Meningococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Leptospira spp.*, *Listera spp.*, *Prividencia stuartii*.

Гриби (дуже рідко): *Histoplasma spp.* (переважно в імунокомпетентних осіб), *Aspergillus spp.*, *Blastomyces spp.*, *Candida spp.* (переважно в імуноскомпрометованих осіб).

Паразити (дуже рідко): *Echinococcus spp.*, *Toxoplasma spp.*

Б. Неінфекційні чинники

Автоімунні (часто): системні автоімунні й автозапальні хвороби (системний червоний вовчак, синдром Шегрена, ревматоїдний артрит, склеродермія), системні васкуліти (еозинофільний гранулематоз з поліангіітом, або алергійний гранулематоз Чарга – Стросса, хвороба Хортонна, хвороба Такаюсу, синдром Бехчета), саркоїдоз, сімейна середземноморська гарячка, запальні хвороби кишечника, хвороба Стілла.

Неопластичні: первинні пухлини (рідко, перш за все, перикардіальна мезотеліома), вторинні метастатичні пухлини (часто, перш за все,

* Затверджено на XVI Національному конгресі кардіологів України 25 вересня 2015 р.

злякисні пухлини легень, молочної залози, лімфома).

Метаболічні: уремія, мікседема, нервова анорексія, інше – рідко.

Травматичні та ятрогенні:

Ранній початок:

- пряме пошкодження (пенетрація грудної клітки, перфорація стравоходу);
- непряме пошкодження (непроникне пошкодження грудної клітки, радіоактивний вплив).

Відтермінований початок:

- синдроми пошкодження перикарда (часто), такі як післяінфарктний синдром, постперикардіотомний синдром, посттравматичний, зокрема форми, спричинені ятрогенною травмою (черезшкірні коронарні втручання, установка водіїв ритму, радіочастотна абляція).

Пов'язані з прийомом ліків (рідко): люпус-подібний синдром (прокаїнамід, гідралазин, метилдопа, ізоніазид, фенітоїн); антинеопластичні препарати (часто поєднуються з кардіоміопатією, можуть спричинювати перикардіопатію): доксорубіцин, цитозин арабінозид, 5-фторурацил, циклофосфамід; пеніциліни, аміодарон, клозапін, міноксидил, дантролен, практолол, фенілбутазон, тіазиди, стрептоміцин, тіоурацил, стрептокіназа, пара-аміносаліцилова кислота, сульфо-препарати, циклоспорин, бромкриптин, деякі вакцини, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор, анти-ФНП препарати.

Інші (часто): амілоїдоз, розшарування аорти, легенева гіпертензія та хронічна серцева недостатність.

Інші (нечасто): природжена часткова або повна відсутність перикарда.

Клінічні вияви хвороб перикарда можуть бути об'єднані в специфічні синдроми: перикардит (гострий, підгострий, хронічний та рецидивний), перикардіальний випіт, тампонада серця, констриктивний перикардит та перикардіальні маси (пухлини).

Перикардит

Гострий перикардит – це запальний перикардіальний синдром із перикардіальним випотом або без такого. Діагноз підгострого перикардиту встановлюють за його тривалості > 4–6 тиж до 3 міс без ремісії (табл. 1). Рецидив

Таблиця 1

Рекомендації щодо діагностики гострого перикардиту

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Реєстрація ЕКГ рекомендована усім хворим з підозрою на перикардит	I	C
Проведення трансторакальної ехокардіографії рекомендовано всім хворим з підозрою на перикардит	I	C
Проведення рентгенографії грудної клітки рекомендовано всім хворим з підозрою на перикардит	I	C
При підозрі на перикардит рекомендовано визначення вмісту маркерів запалення (С-РП) та пошкодження міокарда (креатинфосфокінази, тропоніну-Т)	I	C

Примітка. Тут і далі: ¹ клас рекомендацій; ² рівень доказів.

перикардиту діагностують після документованого першого випадку гострого перикардиту та безсимптомного періоду 4–6 тиж або довше (зазвичай близько 18–24 міс). Хронічний перикардит триває понад 3 міс.

Запальний перикардіальний синдром може бути встановлений за наявності не менше ніж 2 із 4 таких критеріїв:

- перикардитичний грудний біль;
- перикардіальний шум;
- поява нової поширеної елевації сегмента ST або депресії сегмента PR на ЕКГ;
- перикардіальний випіт (новий або зростання наявного).

Додаткові ознаки:

- зростання концентрації маркерів запалення (С-реактивного протеїну (С-РП), швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитоз);
- ознаки запального процесу в перикарді при проведенні методів візуалізації (комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної візуалізації (МРВ)).

Поширена елевація сегмента ST, як і депресія сегмента PR, – типові диференційні ознаки гострого перикардиту. Проте тимчасові зміни ЕКГ значно варіюють у різних пацієнтів та змінюються залежно від лікування. Додаткові ознаки та симптоми можуть виявлятися відповідно до етіологічного чинника або системного захворювання.

Клінічна тактика та лікування

Пошук етіологічного чинника у всіх хворих не обов'язковий, у близько третини пацієнтів

перикардит має легкий перебіг та, як правило, спричинений загальними етіологічними чинниками і низькою діагностичною значущістю їх пошуку. Наявність будь-яких клінічних виявів хвороби, які можуть свідчити про специфічну етіологію (напр. системні запальні захворювання), або наявність хоча б одного предиктора негативного прогнозу (малі та великі чинники ризику) зумовлює необхідність госпіталізації хворого та пошуку етіології. Більшість пацієнтів можуть лікуватися амбулаторно із застосуванням емпіричної протизапальної терапії, з оцін-

кою ефективності лікування через 1 тиж та наступним короткотривалим періодом спостереження (рис. 1).

Обмеження фізичної активності до малорухливого рівня на період до зникнення симптомів та нормалізації С-РП рекомендовано у неспортсменів, спортсменам рекомендовано утриматися від занять спортом до зникнення симптомів та нормалізації результатів діагностичних тестів (С-РП, ЕКГ, ехокардіограма).

У лікуванні гострого перикардиту АСК або НПЗП у поєднанні з гастропротекцією рекомен-

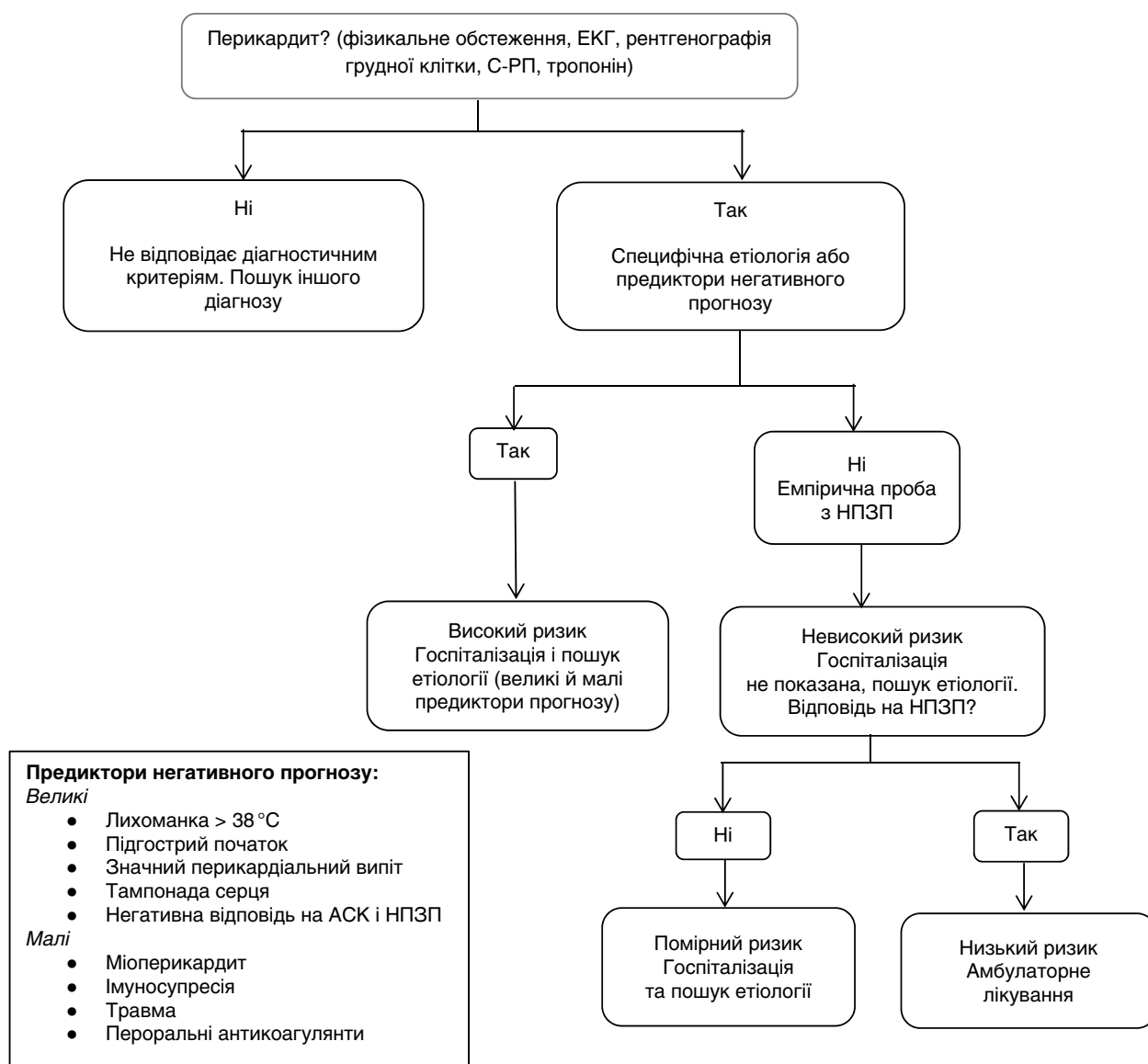


Рис. 1. Тріада діагностики гострого перикардиту з урахуванням епідеміологічного анамнезу та предикторів негативного прогнозу. АСК – ацетилсаліцилова кислота; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.

Таблиця 2

Найбільш застосовувані протизапальні препарати для лікування гострого перикардиту

Препарат	Дозування ¹	Тривалість лікування ²	Зниження дози ¹
АСК	750–1000 мг кожні 8 год	1–2 тиж	Знижувати дозу на 250–500 мг кожні 1–2 тиж
Ібупрофен	600 мг кожні 8 год	1–2 тиж	Знижувати дозу на 200–400 мг кожні 1–2 тиж
Колхіцин	0,5 мг 1 раз (< 70 кг) або 0,5 мг 2 рази на добу (≥ 70 кг)	3 міс	Не обов'язково, як варіант – прийом 0,5 мг через день (< 70 кг), або 0,5 мг 1 раз на добу (≥ 70 кг) в останній тиждень

Примітка. ¹ Поступове зниження дози проводиться для НПЗП та АСК. ² Тривалість лікування залежить від рівня С-РП та наявності симптомів, проте в неускладнених випадках достатньо лікування протягом 1–2 тиж.

довані як препарати першого ряду, додатково до них як препарат першого ряду рекомендований колхіцин (табл. 2). Для встановлення тривалості й ефективності лікування необхідно визначити рівень С-РП у сироватці крові.

Глюкокортикостероїди не рекомендовані як препарати першого ряду для лікування гострого перикардиту, але у випадку неефективності/протипоказань до АСК/НПЗП та колхіцину, а також за умови заперечення інфекційної етіології, або за наявності специфічних показань (автоімунні хвороби) повинні застосовуватися в низьких дозах.

Прогноз: більшість хворих з гострим перикардитом (переважно ідіопатичним, або вірусної етіології) мають сприятливий віддалений прогноз. Приблизно в 15–30 % випадків ідіопатичний гострий перикардит, для лікування якого не застосовували колхіцин, переходить у рецидивну або хронічну форму. Застосування колхіцину запобігає розвитку рецидивів у половині випадків.

Рецидивний перикардит діагностують за умови документованого випадку гострого перикардиту, безсимптомного періоду не менш ніж 4–6 тиж та наступного розвитку рецидиву хворо-

би. У розвинених країнах у більшості імунокомпетентних хворих етіологія рецидивного перикардиту залишається невстановленою, проте імуноопосередковані механізми вважаються типовими для його розвитку. До поширених причин рецидивного перебігу хвороби відносять недостатнє лікування первинного епізоду перикардиту.

Терапевтичні заходи при рецидивному перикардиті з відомою етіологією повинні спрямовуватися на його причину. АСК та НПЗП залишаються базовим лікуванням (табл. 3). Застосування колхіцину рекомендовано на висоті базового протизапального лікування для посилення ефективності медикаментозної терапії, прискорення ремісії та запобігання рецидивам.

При недостатній терапевтичній ефективності АСК/НПЗП у поєднанні з колхіцином за наявності специфічних показань (системних запальних хвороб, постперикардіотомного синдрому, вагітності) або протипоказань до НПЗП можуть додаватися глюкокортикоїди, але їх застосування потрібно уникати у випадках можливої інфекційної етіології, особливо бактеріальної або туберкульозної. Незважаючи на те, що застосування глюкокортикоїдів дозволяє швидко досяг-

Таблиця 3

Найбільш застосовувані протизапальні препарати для лікування рецидивного перикардиту

Препарат	Дозування ¹	Тривалість лікування ²	Зниження дози ²
АСК	500–1000 мг кожні 6–8 год (1,5–4 г на добу)	Тижні – місяці	Знижувати дозу на 250–500 мг кожні 1–2 тиж
Ібупрофен	600 мг кожні 8 год (1200–2400 мг)	Тижні – місяці	Знижувати дозу на 200–400 мг кожні 1–2 тиж
Індометацин	25–50 мг кожні 8 год: для уникнення головного болю та запаморочення починати з мінімальних доз з подальшим поступовим їх збільшенням	Тижні – місяці	Знижувати дозу на 25 мг кожні 1–2 тижні
Колхіцин	0,5 мг 2 рази на добу, або 0,5 мг 1 раз на добу для хворих з масою тіла < 70 кг або непереносністю вищих доз	Принаймні 6 міс	Не обов'язково, як варіант прийом 0,5 мг через день (< 70 кг), або 0,5 мг 1 раз на добу (≥ 70 кг) в останній тиждень

Примітка. ¹ Поступове зниження дози проводиться для НПЗП та АСК. ² Для тяжкого, резистентного перебігу хвороби може розглядатися більш поступове зниження дози препаратів.

Таблиця 4
Режим зниження доз преднізону

Початкова доза 0,25–0,5 мг/кг на добу ¹	Зниження дози ²
> 50 мг	10 мг/добу кожні 1–2 тиж
50–25 мг	5–10 мг/добу кожні 1–2 тиж
25–15 мг	2,5 мг/добу кожні 2–4 тиж
< 15 мг	1,25–2,5 мг/добу кожні 2–6 тиж

Примітка. ¹ Вищих доз потрібно уникати, за винятком особливої випадків, коли доза може бути підвищеною на кілька днів та у подальшому знижена до 25 мг/добу. Преднізон 25 мг еквівалентний метилпреднізолону 20 мг. ² Кожне наступне зниження дози преднізону повинно проводитися лише в безсимптомних хворих з нормальним рівнем С-РП, особливо для дози < 25 мг/добу.

ти контролю над симптомами, їх застосування сприяє хронізації процесу, розвитку частіших рецидивів та побічних явищ. Зниження доз та відміна глюкокортикоїдів мають виконуватися особливо повільно (табл. 4).

При вагітності найбільш поширеною хворобою, яка потребує медикаментозного лікування, є перикардит. Призначення класичних НПЗП може бути розглянуто протягом першого та другого триместру (табл. 5). Після 20-го тижня вагітності потрібно уникати застосування НПЗП (окрім АСК < 100 мг/добу), оскільки вони можуть спричинити звуження артеріального протоку та порушити функцію нирок у плода. Застосування найнижчих ефективних доз преднізону допускається протягом усієї вагітності та лактації.

Лікування колхіцином протипоказане протягом вагітності та грудного вигодовування, незважаючи на те, що в жінок із сімейною середземноморською гарячкою, навіть при тривалому застосуванні препарату, не виявлено негативного впливу на фертильність, вагітність та розвиток плода.

Лікування азатиоприном, внутрішньовенними імуноглобулінами та анакінрою може проводитися лише за умови ретельного зваження всіх ризиків та переваг, консультацій спеціалістів різних профілів, а також після обов'язкового заперечення інфекційної етіології, кортикоїдозалежного рецидивного перикардиту, нечутливого до колхіцину (табл. 6).

Як останній захід лікування перикардиту може застосовуватися перикардектомія, проте її виконання можливе лише після вичерпання всіх можливостей медикаментозних засобів та за умови скерування хворого в спеціалізований хірургічний центр.

Таблиця 5
Схема медикаментозного лікування перикардиту під час вагітності

Препарат	Вагітність		Після пологів Під час грудного вигодовування
	< 20 тиж	> 20 тиж	
АСК 500–750 мг кожні 8 год ¹	Препарат вибору	Потрібно уникати	Бажано уникати
НПЗП (ібупрофен, індометацин, напроксен)	Дозво- лено	Потрібно уникати	Дозволено
Парацетамол	Дозво- лено	Дозво- лено	Дозволено
Преднізон 2,5–10 мг/добу	Дозво- лено ²	Дозво- лено ²	Дозволено ²

Примітка. ¹ АСК у дозі 100 мг не придатна для протизапальної терапії. ² Можлива асоціація з АСК, або НПЗП. Преднізон та преднізолон метаболізуються плацентою до інактивних ІІ-кето-форм, лише 10 % активного препарату досягає плода.

Заходи з обмеження фізичної активності при рецидивному перикардиті відповідають таким при гострому перикардиті (рис. 2).

Перикардит, асоційований з ураженням міокарда

Для перикардиту та міокардиту характерна спільна етіологія, що пояснює часті перехресні їх форми в клінічній практиці. З урахуванням цього робоча група Асоціації кардіологів України оновила класифікацію міокардиту, яку затверджено на XVI Конгресі кардіологів України (вересень 2015 р.).

Класифікація міокардиту

I. Варіанти перебігу: гострий, підгострий, хронічний, міокардіофіброз.

II. Поширеність: ізольований, дифузний.

III. Етіологія: зі встановленою, не уточнений.

IV. Ускладнення: міоперикардит, периміокардит.

V. Серцева недостатність 0–III стадії, I–IV функціонального класу:

- із систолічною дисфункцією ЛШ¹;
- без систолічної дисфункції ЛШ.

Класичними виявами такого поєднання є біль у грудях у поєднанні з іншими ознаками перикардиту (перикардіальний шум, елевація сегмента ST, перикардіальний випіт), а також

¹ Міокардит із систолічною дисфункцією ЛШ відповідає терміну «запальна кардіоміопатія» згідно з думкою експертів робочої групи Європейського товариства кардіологів.

Таблиця 6
Імуносупресивна та біологічна терапія в лікуванні рецидивного перикардиту

Препарат	Дозування	В осіб похилого віку	При ураженні нирок	При ураженні печінки	У дітей	Коментар
Азатиоприн	Початково: 1 мг/кг на добу за 1 або 2 прийоми, з поступовим підвищенням дози до 2–3 мг/кг на добу	Відповідає дозуванню в дорослих	Згідно з інструкцією до препарату не потребує корекції дози	Згідно з інструкцією до препарату не потребує корекції дози З обережністю враховуючи можливу гепатотоксичність	Недостатньо даних: для дітей та дорослих: 2–2,5 мг/кг перорально 1 раз на добу	Гепатотоксичність та гематотоксичність Протипоказано поєднане застосування з алопуринолом (тяжка імуносупресія) Додаткова ефективність при застосуванні з глюкокортикостероїдами
Внутрішньовенні імуноглобуліни	400–500 мг/кг на добу 5 днів, або 1 г/кг на добу 2 доби, повторювати кожні 4 тиж	Відповідає дозуванню в дорослих	Використовувати з обережністю, у зв'язку з можливістю розвитку імуноглобулінової ренальної дисфункції; швидкість та концентрація інфузії повинні бути мінімальними	Згідно з інструкцією до препарату не потребує корекції дози	Відповідає дозуванню в дорослих	Загалом добре переносяться Висока вартість Ефективні в гострий період
Анакінра	1–2 мг/кг на добу до 100 мг 1 раз на добу підшкірно	Відповідає дозуванню в дорослих	Не потребує корекції дози	Згідно з інструкцією до препарату не потребує корекції дози	1–2 мг/кг на добу підшкірно, максимально 100 мг/добу	Загалом добре переносяться Висока вартість Ефективні в гострий період

зростання концентрації маркерів пошкодження міокарда. Термін міоперикардит означає наявність чітких критеріїв гострого перикардиту та підвищених маркерів пошкодження міокарда (тропоніну Т або І, МВ-фракції креатинфосфокинази) без ознак нового вогнищового або дифузного зниження функції лівого шлуночка за даними ехокардіографії або МРВ. Периміокардит означає первинне ураження міокарда і може бути діагностований у пацієнтів з клінічними критеріями гострого перикардиту, підвищеними маркерами пошкодження міокарда та ознаками нового вогнищового або дифузного зниження функції лівого шлуночка за даними ехокардіографії або МРВ.

Перикардіальний випіт

Перикардіальна рідина є ультрафільтратом плазми та виконує змащувальну функцію між листками перикарда, в нормі її кількість становить 10–50 мл. Будь-який патологічний процес може призводити до розвитку запалення та надлишкової продукції перикардіальної рідини (ексудату). Іншим механізмом накопичення рідини в порожнині перикарда є зниження реабсорбції внаслідок підвищеного венозного тиску в умовах серцевої недостатності або легеневої гіпертензії

Таблиця 7
Класифікація перикардіального випоту

Характеристика	Види перикардіального випоту
Перебіг	Гострий Підгострий Хронічний (> 3 міс)
Розмір	Незначний < 10 мм Помірний 10–20 мм Значний > 20 мм
Поширеність	Циркулярний Локалізований
Склад	Трансудат Ексудат

(трансудат). Класифікація перикардіального випоту представлена в табл. 7.

Клінічна симптоматика перикардіального випоту залежить від швидкості накопичення рідини в порожнині перикарда. У більшості випадків перикардіальний випіт є випадковою знахідкою, яка не супроводжується клінічними виявами. У випадках поранень або ятрогенного пошкодження перикарда, коли кількість рідини в порожнині перикарда зростає швидко, навіть незначна її кількість може підвищити внутрішньоперикардіальний тиск та спричинити тампонаду серця. При поступовому накопиченні випо-

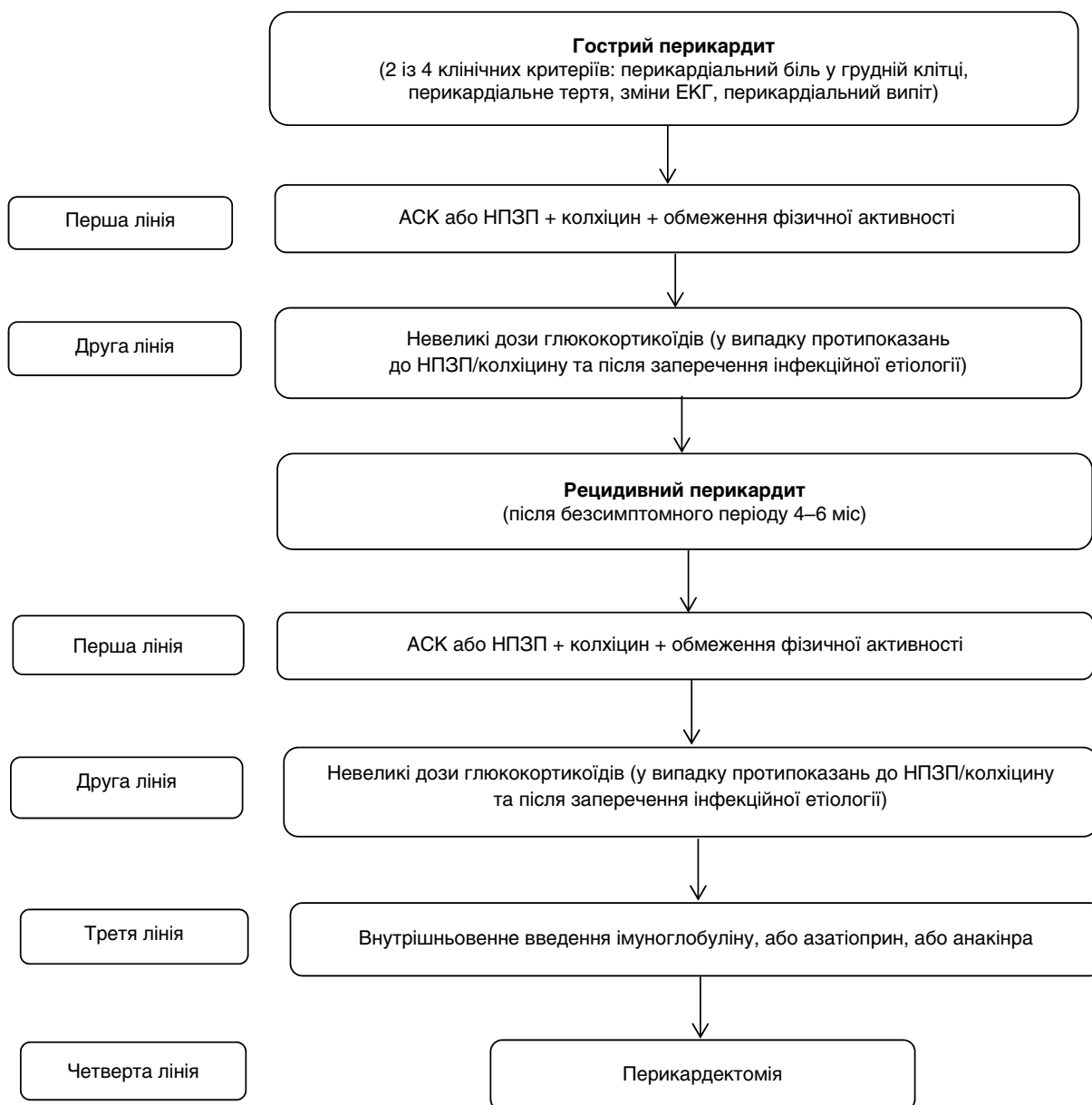


Рис. 2. Терапевтичний алгоритм для гострого і рецидивного перикардиту. Глюкокортикоїди призначають за наявності протипоказань до інших ліків, або коли ефективність АСК/НПЗП у поєднанні з колхіцином недостатня. Глюкокортикоїди мають призначатися додатково до лікування, а не замість інших протизапальних препаратів. Азатиоприн має синергічний з глюкокортикоїдами вплив та повільніший початок терапевтичної дії при порівнянні з внутрішньовенним імуноглобуліном та анакінрою. З огляду на вартість лікування спочатку можуть застосовуватися дешеві препарати (азатиоприн) з переходом на дорожчі в разі рефрактерності (внутрішньовенний імуноглобулін, анакінра).

ту лише велика кількість рідини призводить до появи клінічних симптомів.

Наявність, попередню кількісну оцінку та гемодинамічну значущість перикардіального випоту визначають під час ехокардіографії. У деяких випадках локалізований перикардіальний випіт, наявність спайок та пухлин, а також патологію

грудної клітки з більшою точністю дозволяють виявити КТ та МРВ серця (табл. 8).

Проведення діагностичного перикардіоцентезу повинно розглядатися в усіх хворих з підозрою на туберкульозний перикардит (табл. 9).

Хворим з перикардіальним випотом рекомендовано сортування (рис. 3). Перший крок

Таблиця 8
Рекомендації щодо діагностики перикардіального випоту

Рекомендації	Клас	Рівень
При підозрі на наявність перикардіального випоту рекомендовано проводити трансторакальну ехокардіографію	I	C
При підозрі на наявність перикардіального випоту або плевропульмональної патології рекомендовано проводити рентгенографію органів грудної клітки	I	C
Пацієнтам з виявленим перикардіальним випотом рекомендовано визначення концентрації маркерів запалення (зокрема С-РП)	I	C
У випадку підозри на локалізований перикардіальний випіт, спайки, маси, а також їх поєднання з патологією органів грудної клітки потрібно розглянути проведення КТ або МРВ	IIA	C

Таблиця 9
Основні дослідження, які проводять з перикардіальною рідиною

Дослідження	Характеристика
Загальне біохімічне дослідження	Білок > 3 г/дл, відношення білок у перикардіальній рідині/сироватці > 0,5; ЛДГ > 200 МО/л, відношення рідина/сироватка > 0,6; вміст клітин крові
Цитологія	Цитологія (максимальний об'єм рідини, центрифугування, високочутливий аналіз допомагає уточнити діагноз)
Полімеразна ланцюгова реакція	Полімеразна ланцюгова реакція до туберкульозу
Мікробіологічне дослідження	Культура мікобактерій, культура аеробів та анаеробів

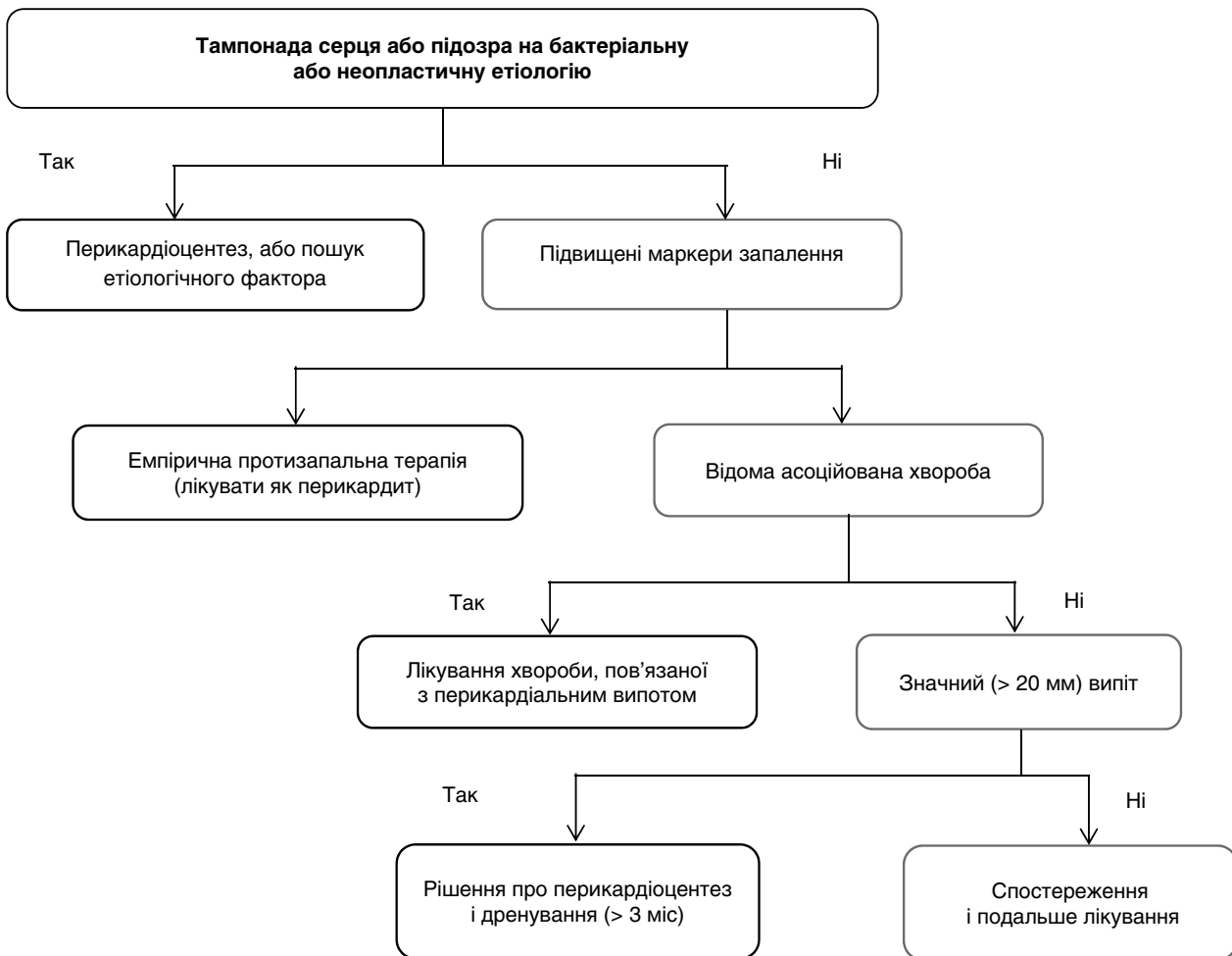


Рис. 3. Спрощений алгоритм сортування хворих з перикардіальним випотом та подальша тактика.

після виявлення перикардального випоту – оцінка його кількості, гемодинамічної значущості (особливо за наявності тампонади серця) та можливої асоційованої патології (серцево-судинні або системні хвороби). Часто перикардальний випіт поєднується зі встановленими або невстановленими (гіпотиреоз) медичними передумовами. За наявності ознак підвищеної активності запалення клінічна тактика відносно перикардального випоту має бути такою, як при перикардиті (табл. 10).

Тампонада серця

Тампонада серця – це стан, який загрожує життю в результаті швидкої або повільної компресії серця при накопиченні рідини, гною, газу, крові та її згустків у порожнині перикарда внаслідок запального процесу, травми, рубців на серці, або розшарування аорти.

Причини тампонади серця

Поширені:

- перикардит;
- туберкульоз;
- латрогенні (пов'язані з інвазивними втручаннями, після хірургічних втручань на серці);
- травма;
- неоплазматичні/злоякісні.

Нечасті:

- дифузні хвороби сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, склеродермія);
- індуковані опроміненням;
- після інфаркту міокарда;
- уремія;
- розшарування аорти;
- бактеріальна інфекція;
- пневмоперикард.

У хворих з підозрою на наявність тампонади серця перший метод візуалізації для визначення розміру, розташування та гемодинамічного значення перикардального випоту, а також для визначення оптимального часу для перикардіоцентезу – ехокардіографічне обстеження (I, C). Методом лікування тампонади серця є дренаж перикардальної порожнини, переважно із застосуванням голкового перикардіоцентезу під контролем ехокардіографії або флюороскопії, які мають негайно проводитися у хворих у нестабільному стані. У випадках гнійного перикардиту або в ургентних ситуаціях, таких як кровотеча в порож-

Таблиця 10
Рекомендації щодо лікування перикардального випоту

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендовано цілеспрямоване лікування етіологічного чинника перикардального випоту	I	C
Якщо перикардальний випіт асоційований із наявністю системного запалення, то рекомендовано застосування АСК/НПЗП/колхіцину та лікування як перикардиту	I	C
Проведення перикардіоцентезу або хірургічного втручання на серці рекомендовано при тампонаді серця або наявності клінічно-симптомного помірного/значного перикардального випоту, резистентного до медикаментозного лікування, а також при підозрі на невідому бактеріальну або неопластичну етіологію	I	C

нину перикарда, застосовують альтернативний метод дренивання за допомогою хірургічного доступу. За наявності тампонади серця вазодилатори та діуретики не рекомендовані (III, C).

Констриктивний перикардит

Констриктивний перикардит може розвиватися практично після будь-якого патологічного процесу в перикарді за винятком нечастих випадків його розвитку після рецидивного перикардиту. До високого ризику розвитку констрикції перикарда відносять бактеріальний, особливо, гнійний перикардит, тоді як перикардит вірусної, або неясної етіології до таких наслідків призводить рідко.

Основою діагнозу констриктивного перикардиту є поєднання симптомів правосторонньої серцевої недостатності та інструментальних ознак порушення діастолічного наповнення внаслідок констрикції перикарда, отриманих одним/ кількома методами візуалізації або при катетеризації серця (табл. 11). Диференційна діагностика має проводитися із рестриктивною кардіоміопатією (табл. 12).

Лікування. У випадках тривалого хронічного перебігу констриктивного перикардиту основою лікування є хірургічне втручання. Медикаментозне лікування може застосовуватися переважно в трьох випадках: 1) для запобігання прогресуванню констрикції, викликаній специфічною етіологією; 2) для лікування тимчасової констрикції, зумовленої перикардитом; 3) для контролю над симптомами у випадках прогресування застою

Таблиця 11
Рекомендації щодо діагностики констриктивного перикардиту

Рекомендації	Клас	Рівень
Усім хворим з підозрою на констриктивний перикардит рекомендовано проведення трансторакальної ехокардіографії	I	C
Усім хворим з підозрою на констриктивний перикардит рекомендовано проведення відповідної за технічними характеристиками рентгенографії органів грудної клітки в прямій та бічній проекціях	I	C
Проведення КТ та МРВ показано, обстеження другого рівня для виявлення кальцифікатів (КТ), товщини перикарда, ступеня вираження та поширення ураження	I	C
Катетеризація серця показана, коли результати неінвазивного обстеження не дозволяють чітко діагностувати констрикцію	I	C

Таблиця 12
Диференційна діагностика констриктивного перикардиту та рестриктивної кардіоміопатії

Методи діагностики	Констриктивний перикардит	Рестриктивна кардіоміопатія
Фізикальні	Симптом Куссмауля, перикардіальний стукіт	Шум регургітації, можливий позитивний симптом Куссмауля, третій тон
ЕКГ	Кальцифікація перикарда (1/3 випадків)	Кальцифікації перикарда немає
Ехокардіографія	Парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки Потовщення та кальцифікація перикарда Зниження на вдиху піку Е трансмітрального потоку (> 25 %) та піку D на клапані легеневої артерії (> 20 %) Кольоровий потік у М-режимі > 45 см/с Тканинна доплерографія: пік e' > 8,0 см/с	Лівий шлуночок малого розміру в поєднанні зі збільшеними передсердцями. Можливе потовщення стінок Співвідношення Е/А > 2, короткий DT Значущих коливань трансмітрального кровотоку при диханні немає Кольоровий потік у М-режимі < 45 см/с Тканинна доплерографія: пік e' < 8,0 см/с
Катетеризація серця	Ознаки «Провал і плато», або «корінь у квадраті» Як правило, правошлуночковий та лівошлуночковий діастолічні тиски рівні, взаємодія шлуночків (наприклад, систолічний індекс площі > 1,1) ¹	Правошлуночкова систолічна гіпертензія (> 50 мм рт. ст.), діастолічний тиск у лівому шлуночку більший від діастолічного тиску в правому шлуночку (КДТЛШ > КДТПШ) у спокої, або під час навантаження на ≥ 5 мм рт. ст. (КДТПШ < 1/3 СТПШ)
КТ/МРВ	Товщина перикарда > 3–4 мм, кальцифікація перикарда (КТ), взаємозалежність шлуночків (у реальному часі)	Нормальна товщина перикарда (< 3,0 мм), ураження міокарда за морфологічними та функціональними показниками (МРВ)

Примітка. КДТЛШ – кінцеводіастолічний тиск у лівому шлуночку; КДТПШ – кінцеводіастолічний тиск у правому шлуночку; СТПШ – систолічний тиск у правому шлуночку; DT – час сповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення. Симптом Куссмауля – парадоксальне зростання тиску в яремних венах на вдиху. ¹ Систолічний індекс площі – відношення площі право-го шлуночка до площі лівого шлуночка на вдиху проти видиху.

Таблиця 13
Рекомендації щодо лікування констриктивного перикардиту

Рекомендації	Клас	Рівень
Основне лікування хронічного констриктивного перикардиту – перикардектомія	I	C
У випадку констриктивного перикардиту (наприклад, туберкульозного перикардиту) рекомендовано медикаментозне лікування для запобігання прогресуванню констрикції	I	C
Рішення на користь емпіричної протизапальної терапії може бути прийняте у випадку нової або транзиторної констрикції, що супроводжується перикардіальним запаленням (наприклад, підвищення С-РП або потовщення перикарда, виявлене за допомогою КТ/МРВ)	IIb	C

та як підтримувальне лікування, за наявності протипоказань до хірургічного втручання або при високому ризику (табл. 13).

Наявність підвищеного рівня С-РП та ознак запалення у перикарді (набряк, накопичення

контрасту при КТ або МРВ) може допомогти виявити хворих з потенційно-зворотною констрикцією, в яких можна розглядати застосування протизапальної терапії та запобігти необхідності перикардектомії.

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 2 **

H. Heidbuchel¹, P. Verhamme², M. Alings³, M. Antz⁴, H.-C. Diener⁵, W. Hacke⁶, J. Oldgren⁷, P. Sinnaeve², A.J. Camm⁸, P. Kirchhof^{9, 10}

¹ Hasselt University and Heart Center, Jessa Hospital, Гасселт, Бельгія

² University of Leuven, Левен, Бельгія

³ Amphia Ziekenhuis, Бреда, Нідерланди

⁴ Klinikum Oldenburg, Ольденбург, Німеччина

⁵ University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Ессен, Німеччина

⁶ Ruprecht Karls Universität, Гейдельберг, Німеччина

⁷ Uppsala University, Уппсала, Швеція

⁸ St George's University, Лондон, Великобританія

⁹ University of Birmingham, Бірмінгем, Великобританія

¹⁰ University of Münster, Мюнстер, Німеччина

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

Пацієнти, які готуються до проведення планових хірургічних втручань або абляції

Коли слід припинити прийом вітаміну К-незалежних антикоагулянтів?

Проведення хірургічних втручань, які асоціюються з ризиком кровотечі, потребує тимчасового припинення прийому нових пероральних антикоагулянтів (НОАК). У процесі прийняття рішення про припинення і відновлення прийому НОАК слід керуватися багатьма аспектами, зокрема характеристиками пацієнта (функціональний стан нирок, вік, геморагічні ускладнення в анамнезі, супутня фармакотерапія) та хірургічними чинниками (таблиця).

«Міст»-терапія у вигляді переходу з антагоніста вітаміну К (АВК) на НМГ або гепарин у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП), а також більш високим тромбоемболічним ризиком [4] не є обов'язковою в осіб, які приймають НОАК. Це пов'язано з передбачуваним згасанням їх антикоагулянтного ефекту, що дозволяє здійснити короткострокову відміну прийому НОАК на певний, чітко визначений проміжок часу перед оперативним втручанням з наступним відновленням прийому після нього [164].

Якщо втручання асоціюється з «клінічно незначущим ризиком кровотечі» та/або є можливість забезпечити адекватний локальний гемостаз, як при деяких стоматологічних процедурах або втручаннях з приводу катаракти або глауко-

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

** Початок у № 1, 2016, с. 93–111.

Таблиця
Останній прийом препарату перед плановим хірургічним втручанням

Показник	Дабігатран		Апіксабан / едоксабан / ривароксабан	
	Немає значущого збільшення ризику геморагічних ускладнень та/або є можливість забезпечити адекватний локальний гемостаз: втручання слід проводити на тлі залишкового рівня діючої речовини в плазмі крові (тобто ≥ 12 або 24 год після останнього прийому)			
	Низький ризик	Високий ризик	Низький ризик	Високий ризик
КК ≥ 80 мл/хв	≥ 24 год	≥ 48 год	≥ 24 год	≥ 48 год
КК 50–80 мл/хв	≥ 36 год	≥ 72 год	≥ 24 год	≥ 48 год
КК 30–50 мл/хв ¹	≥ 48 год	≥ 96 год	≥ 24 год	≥ 48 год
КК 15–30 мл/хв ¹	Не показаний	Не показаний	≥ 36 год	≥ 48 год
КК < 15 мл/хв	Немає офіційних показань до застосування			
Немає потреби в «містку» до НМГ або гепарину				

Примітка. КК – кліренс креатиніну; НМГ – низькомолекулярний гепарин.

Значення, виділені жирним, відрізняються від стандартного правила відміни НОАК: ≥ 24 год за низького ризику; ≥ 48 год – за високого ризику. Низький ризик: низька частота виникнення та/або мінімальний клінічний вплив кровотечі. Високий ризик: висока частота виникнення та/або суттєвий клінічний вплив кровотечі.

¹ Багато з цих пацієнтів можуть приймати більш низьку дозу дабігатрану (тобто 110 мг двічі на добу) або апіксабану (тобто 2,5 мг двічі на добу), або мають приймати меншу дозу ривароксабану (тобто 15 мг один раз на добу) або едоксабану (тобто 30 мг один раз на добу).

ми, воно може бути виконане на тлі залишкової концентрації діючої речовини у плазмі крові (тобто, через 12 або 24 год після останнього прийому, що залежить від схеми дозування – один раз або двічі на добу; втручання не слід виконувати на висоті концентрації НОАК у плазмі крові. Однак більш практичною є рекомендація здійснити втручання через 18–24 год після останнього прийому, а потім відновити його через шість годин, тобто з пропуском однієї дози НОАК при його прийомі двічі на добу.

У будь-якому випадку пацієнта можна виписати з клініки лише після повного припинення кровотечі; йому необхідно надати інформацію щодо нормального перебігу післяпроцедурного періоду, а також заходів, які мають бути вжиті у випадку кровотечі. Наприклад, після стоматологічних втручань пацієнт може обережно прополоскати рот 10 мл 5 % розчину транексамової кислоти чотири рази на добу впродовж періоду до 5 днів.

У випадку втручань, що асоціюються з невисоким геморагічним ризиком (тобто, з низькою частотою виникнення та/або мінімальним клінічним впливом кровотечі), останній прийом дози НОАК рекомендується здійснити за 24 год до планового втручання у пацієнтів зі збереженим функціональним станом нирок (див. таблицю).

У випадку втручань, що асоціюються з високим геморагічним ризиком (високою частотою виникнення та/або значним клінічним впливом кровотечі) [168], останній прийом дози НОАК рекомендується здійснити за 48 год до втручання.

У пацієнтів з КК 15–30 мл/хв рекомендуємо розглянути питання про більш раннє, ніж за 24 год, припинення прийому будь-якого з інгібіторів фактора зсідання Ха, як у випадку низького (останній прийом за ≥ 36 год до втручання), так і високого (останній прийом за ≥ 48 год до втручання) геморагічного ризику. Для дабігатрану, залежно від функціонального стану нирок і ступеня геморагічного ризику, запропоноване поступове збільшення часового проміжку припинення прийому до проведення втручання (див. таблицю).

Процедури на кшталт спинномозкової та епідуральної анестезії, а також люмбальної пункції, можуть потребувати повноцінного функціонування системи гемостазу, тому підпадають під категорію втручань «високого геморагічного ризику». Робоча група не рекомендує проведення невроаксіальної анестезії на тлі прийому НОАК, що триває.

Коли відновлювати прийом вітамін К-незалежних антикоагулянтів?

У випадку процедур з негайним і повним гемостазом прийом НОАК може бути відновлений через 6–8 год після втручання. Це саме стосується й атравматичної спінальної/епідуральної анестезії або «сухої» люмбальної пункції (без геморагічних виділень).

Однак для багатьох хірургічних втручань відновлення прийому НОАК у повній дозі впродовж перших 48–72 год після процедури може асоцію-

ватися з геморагічним ризиком, який переважає ризик тромбоемболічних ускладнень. Слід також ураховувати відсутність специфічного антитоду у випадку кровотечі, а також необхідність здійснення повторного втручання.

У випадку процедур, асоційованих з іммобілізацією, доцільно розпочати профілактику венонних тромбоемболій (ВТЕ) через 6–8 год після втручання за умови забезпечення надійного гемостазу – за допомогою зменшених (наприклад, 0,5 мг/мг на добу еноксапарину) або проміжних (наприклад, 1 мг/мг на добу еноксапарину) доз НМГ. При цьому повну терапевтичну антикоагуляцію шляхом відновлення прийому НОАК слід відкласти на 48–72 год після проведення інвазивного втручання. Максимальний антикоагулянтний ефект НОАК реалізується впродовж 2 год після прийому. На сьогодні немає даних про ефективність і безпечність післяопераційного застосування зменшених доз НОАК (подібно до таких, які використовують з метою профілактики ВТЕ після заміни кульшового або колінного суглоба) в пацієнтів з ФП, яким планується хірургічне втручання.

Класифікація планових хірургічних втручань залежно від геморагічного ризику

Втручання, які не обов'язково потребують припинення антикоагулянтної терапії

- Стоматологічні втручання
- Екстракція одного-трьох зубів
- Парадонтальна хірургія
- Інцизія абсцесу
- Встановлення імплантатів
- Офтальмологічні втручання
- Втручання з приводу катаракти або глаукоми
- Ендоскопія без хірургії
- Поверхневі хірургічні втручання (наприклад, інцизія абсцесу, невеликі шкірні висічення тощо)

Втручання з невеликим ризиком кровотечі (низька частота виникнення та/або мінімальний клінічний вплив кровотечі)

- Ендоскопія з біопсією
- Біопсія простати або сечового міхура
- Електрофізіологічне дослідження або катетерна абляція з приводу правобічної суправентрикулярної тахікардії
- Некоронарна ангиографія

- Імплантація водія ритму або кардіовертера-дефібрилятора (окрім випадків складної анатомії, наприклад, при вадах серця)

Втручання з великим ризиком кровотечі (висока частота виникнення та/або значний клінічний вплив кровотечі)

- Катетерна абляція з приводу простої лівобічної суправентрикулярної тахікардії (наприклад, синдрому Вольфа – Паркінсона – Уайта)
- Спінальна або епідуральна анестезія; люмбальна діагностична пункція
- Торакальна хірургія
- Абдомінальна хірургія
- Велика ортопедична хірургія
- Біопсія печінки
- Трансуретральна резекція передміхурової залози
- Біопсія нирки
- Екстракорпоральна ударнохвильова літо-трипсія

Втручання з великим ризиком кровотечі та підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень¹

- Складні лівобічні абляції (ізоляція легеневих вен; деякі абляції з приводу шлуночкової тахікардії)

Чинники, асоційовані з підвищеним ризиком геморагічних та тромбоемболічних ускладнень, повинні враховуватися у кожному конкретному випадку й обговорюватися зі спеціалістом, який здійснюватиме втручання.

Спеціальні положення, що стосуються абляцій з приводу фібриляції передсердь

Ізоляція легеневих вен (ІЛВ) є втручанням, асоційованим з ризиком серйозних геморагічних ускладнень. Так, тампонада або гемоторакс можуть виникнути внаслідок пункції міжпередсердної перегородки або широких маніпулювання й абляції в лівому передсерді.

Окремих даних щодо великих кровотеч з місця пункції стегнової артерії немає, однак такі явища трапляються досить часто. З іншого боку, абляції також асоціюються і з підвищеним ризиком виникнення ВТЕ унаслідок утворення вогнищ пошкодження ендокарда [167, 170, 171].

¹ Останній прийом може варіювати від ≥ 24 до 1 год перед проведенням втручання.

Згідно з останнім міжнародним консенсусом, ІЛВ у пацієнтів, які приймають АВК, рекомендовано проводити без переривання їхнього прийому, оскільки така стратегія асоціюється не лише з меншим ризиком тромбоемболічних, а й геморагічних ускладнень [4, 172]. Однією з останніх тенденцій є рекомендація проводити абляції з приводу ФП на тлі безперервного прийому АВК із цільовим діапазоном міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0–2,5.

У літературі натрапляємо на численні повідомлення про наслідки ІЛВ у пацієнтів, які приймають НОАК, однак вони, більшою мірою, є описами небагатьох клінічних випадків, часто – обсерваційними невеликими дослідженнями, в яких іноді застосовували навіть опубліковані раніше контрольні дані. Більше того, протоколи цих досліджень досить гетерогенні.

У зв'язку з цим, допоки будуть оприлюднені результати проспективних досліджень, ми рекомендуємо традиційний протокол застосування НОАК у пацієнтів, яким планується проведення абляції з приводу ФП. Можливі варіанти ведення таких пацієнтів можуть бути такими: перехід на безперервний прийом АВК; безперервний прийом НОАК; або ретельно сплановане припинення прийому НОАК. При цьому для визначення часу останнього прийому препарату слід урахувати різноманітні чинники, як-от функціональний стан нирок, ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc, досвід хірурга, тип та обсяг додаткових абляцій, окрім ІЛВ; можливість перипроцедурної візуалізації для проведення транссептальної пункції.

Результати метааналізу даних вказують на те, що раціональною стратегією є здійснення останнього прийому НОАК за 24 год до проведення втручання. Продовження прийому препарату ввечері напередодні втручання, або навіть вранці в день процедури, може бути безпечним, особливо в досвідчених центрах, однак для вибору найбільш оптимальної стратегії потрібні додаткові дослідження.

Коли останній прийом НОАК відбувся за ≥ 36 год перед втручанням, слід розглянути доцільність проведення трансезофагеальної ехокардіографії (ТЕЕ) перед абляцією. Це саме стосується і тих ситуацій, коли в лікаря є сумніви щодо адекватної прихильності до прийому НОАК за кілька тижнів до абляції. ТЕЕ може бути проведена незадовго до абляції, або на її початку; в

останньому випадку вона може також служити для візуалізації транссептальної пункції. Слід відзначити, що деякі хірурги надають перевагу систематичному проведенню ТЕЕ кожному з пацієнтів з підвищеним ризиком за шкалою CHA₂DS₂-VASc на початку процедури абляції.

Під час проведення абляції проводиться внутрішньовенна інфузія гепарину; при цьому цільовими показниками активованого часу зсідання (АЧЗ) є 300–350 с [167].

Відновлення прийому вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів може бути через 3–4 год після видалення катетера – за умови досягнення адекватного гемостазу та верифікації відсутності перикардіального випоту [167].

Спеціальні положення, що стосуються імплантації пристроїв

Результати нещодавно проведених проспективних і рандомізованих досліджень за участю пацієнтів, які приймають АВК, підтвердили попередні спостереження щодо нижчих тромбоемболічного та геморагічного ризиків, якщо прийом АВК не переривається, принаймні в осіб з підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень [184].

Щодо пацієнтів, які приймають НОАК, – ми не бачимо підстав відходити від загальноприйнятої схеми, представленої у таблиці, тобто з тимчасовою відміною перед імплантацією, без «містка», і відновленням прийому в проміжку від кількох годин до 2 діб після її проведення (залежно від ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc).

Пацієнти, які потребують проведення ургентних хірургічних втручання

Якщо є показання до ургентного хірургічного втручання, прийом НОАК слід припинити. Проведення хірургічного втручання слід, за можливості, відкласти принаймні на 12 год або в ідеалі – на 24 год після прийому останньої дози. Якщо втручання не можна відкласти, можливе проведення заходів щодо нейтралізації антикоагулянтного ефекту. Це можна здійснити за допомогою концентрату протромбінового комплексу (КПК) або активованого КПК [154, 155], а у випадку дабігатрану можливим є введення ідаруцизумабу – специфічного моноклонального антитіла [138].

Поєднання фібриляції передсердь та ішемічної хвороби серця

Ключові положення щодо застосування пероральних вітамін К-незалежних антикоагулянтів у пацієнтів з ФП та стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), гострим коронарним синдромом (ГКС), а також у випадках проведення перкутанного коронарного втручання (ПКВ):

- ФП, ускладнена ГКС з елевацією або без стійкої елевації сегмента ST, і навпаки, спостерігається відносно часто й асоціюється зі значним збільшенням рівня смертності, а також частоти ішемічних й геморагічних подій [189, 191, 196, 197]. Пацієнти з ФП та ГКС, як правило, отримують терапію, яка менш жорстко регламентована доказовими даними, при цьому склад антитромботичних «коктейлів» значно варіює, що визначається зокрема локальною/регіональною практикою.
- Заходами, спрямованими на зниження геморагічного ризику при ГКС, є такі: ацетилсаліцилова кислота (АСК) у низьких дозах (75–100 мг), особливо за умови комбінування з інгібітором рецепторів P2Y12; застосування стентів з медикаментозним покриттям (СМП) або металевих стентів (МС) новіших поколінь з метою мінімізації тривалості потрібної антитромботичної терапії; проведення інтервенційних процедур через радіальний доступ (зменшення ризику кровотеч з місця доступу).
- Застосування АВК має протекторну дію після ГКС [198]. Комбінація варфарину та АСК сприяє зниженню ризику ішемічних подій після ГКС, порівняно лише з АСК. Низькоінтенсивна терапія АВК (тобто, коли контроль МНВ є неадекватним) не чинить подібного протекторного ефекту [200–202].
- У пацієнтів зі стабільною ІХС, які отримують оральні антикоагулянти з приводу ФП, немає потреби в додатковому прийомі антиагрегантів [193, 203].
- Результати низки реєстрових досліджень підтверджують високий ризик великих кровотеч на тлі потрібної антитромботичної терапії [205, 206]. Враховуючи це, а також результати інших досліджень [190, 207–209], тривалість потрібної терапії має бути якомога коротшою. Однак лишається нез'ясованим, якій одинарній антиагрегантній

терапії (ОААТ) (АСК, клопідогрель або новий інгібітор рецепторів P2Y12) слід надавати перевагу для подальшого прийому.

- Потрійна антитромботична терапія у складі подвійної антиагрегантної терапії (ПААТ) та НОАК принаймні вдвічі збільшує ризик великих кровотеч після ГКС [91–93, 210, 211]. Емпіричним шляхом показано, що додавання одного антиагреганта до будь-якого перорального антикоагулянта збільшує ризик великих кровотеч на 60–80 %; додавання ж ПААТ збільшує цей ризик принаймні на 130 %, порівняно лише з антикоагулянтом [211].
- На сьогодні не з'ясовано, або комбінація ОААТ/ПААТ та НОАК безпечніша в стабільних пацієнтів або після ГКС, порівняно з комбінацією ОААТ/ПААТ та АВК, і навпаки; таким чином, допоки не стануть відомими результати відповідних досліджень, можна вважати, що переваги НОАК перед АВК зберігаються і в рамках подвійної або потрібної антитромботичної терапії.
- Згідно з результатами нещодавно проведених масштабних рандомізованих досліджень, запропонована пролонгована антиагрегантна терапія – понад 1 рік – у пацієнтів після ГКС або імплантації СМП [214, 215]. Однак пацієнтів, які потребують тривалої пероральної антикоагулянтної терапії, вилучили з обох досліджень, що робить результати цих досліджень менш релевантними щодо ведення пацієнтів з ФП.
- У жодному з досліджень інгібіторів фактора зсідання Ха не показано статистично значущого збільшення частоти випадків інфаркту міокарда (ІМ) [26, 28, 29, 193].
- У пацієнтів після ГКС додавання ПААТ до апіксабану, який застосовували в дозі з доведеною ефективністю при ФП, суттєво збільшує ризик великих і фатальних кровотеч, зокрема внутрішньочерепних; при цьому не виявлено чітких даних про зменшення частоти ішемічних подій, зокрема інсульту [93]. Окрім цього, у фазі II дослідження комбінації дабігатрану з ПААТ у пацієнтів після ГКС показано дозозалежне збільшення частоти геморагічних подій [210].
- Застосування дуже низької дози ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) на тлі ПААТ сприяє значущому поліпшенню за ішемічними наслідками в пацієнтів після ГКС,

однак також асоціюється зі збільшенням ризику великих і внутрішньочерепних кровотеч [92]. У пацієнтів з ГКС, але без ФП, не спостерігали зменшення ризику інсульту при застосуванні цієї дози ривароксабану на тлі ПААТ.

- У пацієнтів, які приймають НОАК, проведення ПКВ вважається безпечним без застосування «міст»-терапії та додаткового перипроцедурного введення гепарину [220]. Наразі невідомо, чи це саме може стосуватися й НОАК, оскільки в усіх клінічних дослідженнях їхній прийом переривався перед проведенням ПКВ [221–227].

Сценарій 1. Коронарні втручання в пацієнтів з фібриляцією передсердь, які вже приймають пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти

Чинні на сьогодні настанови рекомендують продовжувати терапію АВК у пацієнтів, яким проводитимуть ургентні або планові ПКВ; водночас прийом НОАК рекомендовано тимчасово призупинити перед проведенням планового ПКВ або у випадку виникнення ГКС – так, як у фазі III клінічних досліджень за участю пацієнтів з ФП.

Проведення ПКВ (запланованих або ні) у пацієнтів, які приймають НОАК, відрізняється від тих випадків, коли здійснюється регулярний прийом АВК, з багатьох причин:

- невпевненість щодо прийому останньої дози препарату;
- невпевненість щодо прихильності пацієнта до лікування;
- невпевненість щодо ступеня антикоагуляції через відсутність загальноприйнятих тестів і відповідно – сумніви щодо доцільності додаткової перипроцедурної антикоагулянтної терапії;
- варіабельність функціонального стану нирок (особливо в гострій ситуації, коли таких даних взагалі немає);
- ізольована блокада факторів зсідання II або X проти багатофакторної блокади тощо.

Обмежений досвід застосування дабігатрану у фазі II дослідження [221] за участю пацієнтів, яким проводили планове ПКВ, свідчить про те, що цей препарат, імовірно, не забезпечує адекватної антикоагуляції в таких ситуаціях.

Тимчасове припинення прийому НОАК, які мають короткотривалу дію, дозволяє безпечно розпочати перипроцедурну антиагрегантну та

антикоагулянтну терапію відповідно до особливостей локальної клінічної практики.

Останній консенсус Європейського товариства кардіологів (ЄТК) щодо антитромботичної терапії в пацієнтів з ФП та ГКС, або яким планується проведення ПКВ, не схвалює додавання до схеми потрібної антитромботичної терапії тикагрелору або прасугрелю, оскільки на сьогодні невідомий ризик геморагічних ускладнень унаслідок застосування їхньої комбінації з НОАК (клас рекомендацій III, рівень доказів C). Однак застосування цих антиагрегантів у поєднанні з (Н)ОАК можливе за низки обставин, зокрема за умови попереднього тромбозу стентів на тлі комбінації АСК, клопідогрелю та ОАК [193].

Ведення пацієнтів у стаціонарі (планові та невідкладні ситуації)

На рис. 1 представлено можливі ситуації у стаціонарі.

Планові коронарні втручання (стабільна ішемічна хвороба серця)

З метою зменшити тривалість подвійної або потрібної антитромботичної терапії після проведення процедури слід надавати перевагу СМК нового покоління або МС (див. нижче). У пацієнтів, що мають потребу в тривалій антикоагулянтній терапії, слід завжди розглядати можливість проведення ізольованої балонної ангіопластики або коронарного шунтування, щоб також зменшити тривалість проведення подвійної або потрібної антитромботичної терапії.

Перехід з НОАК на прийом АВК після ПКВ або безпосередньо перед його проведенням є необґрунтованим, оскільки може асоціюватися зі значущим збільшенням ризику геморагічних і тромбоемболічних ускладнень, порівняно з відновленням прийому НОАК після його тимчасового припинення; при цьому також варто врахувати, що точна доза АВК у пацієнтів, які їх раніше не приймали, невідома.

Перед тим як пацієнта доправлять до катетеризаційної лабораторії, слід припинити прийом НОАК, і їхній антикоагулянтний ефект буде нівельований (тобто, через 24 год або довше після останнього прийому). Перипроцедурну антикоагулянтну терапію слід проводити згідно з локальними протоколами. Перевагу варто надавати НФГ (70 ОД/кг) або бівалірудину перед еноксапарином [228]. НФГ вводять до досягнення цільових значень АЧЗ або АЧТЧ, відповідно до затвердже-

них локальних стандартів. Бівалірудин може бути досить вдалою альтернативою завдяки дуже короткому періоду напіввиведення. У пацієнтів з високим ризиком бівалірудин безпечніший, ніж комбінація НФГ з інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa [229].

Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

За відсутності протипоказань усім пацієнтам, які приймають НОАК, у випадку виникнення ГКС слід негайно прийняти АСК у невеликій дозі під час госпіталізації (навантажувальна доза 150–300 мг), як і інгібітор рецепторів P2Y12.

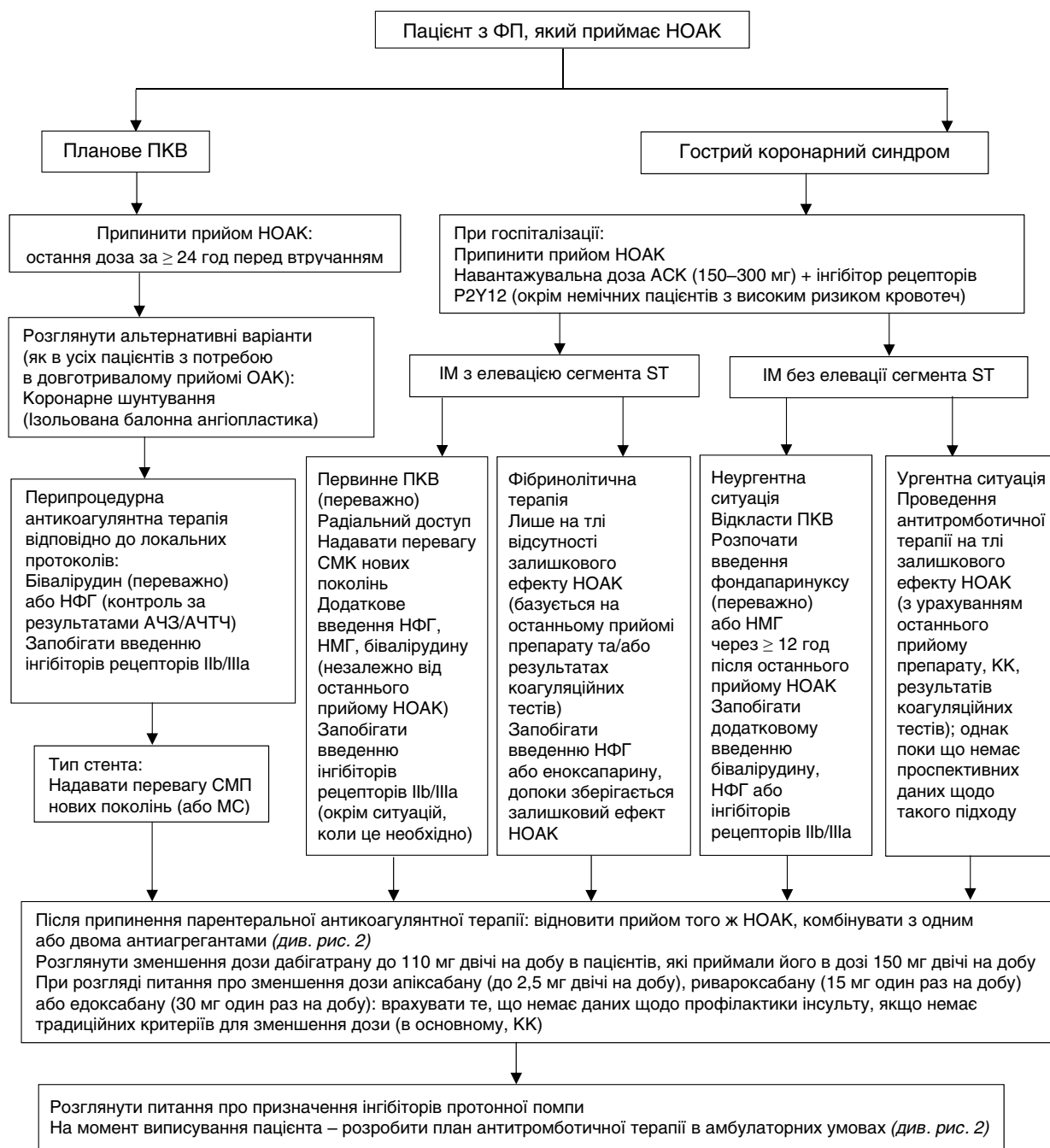


Рис. 1. ГКС та/або ревазуляризація в пацієнтів, які приймають НОАК: тактика ведення. АЧТЧ – активований частковий тромбопластинний час; НФГ – низькофракціонований гепарин.

Оскільки при прийомі як клопідогрелю, так і новіших інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ [225] розвиток максимального антиагрегантного ефекту в нестабільних пацієнтів потребує значного проміжку часу, їхнє ізольоване застосування (без АСК) не рекомендується. У старезних пацієнтів з високим ризиком кровотечі, які очікують інвазивного лікування (якщо воно доцільне), безпечною початковою терапією може бути застосування лише АСК.

У випадку ІМ з елевацією сегмента ST переконливо рекомендується проведення первинного ПКВ через радіальний доступ, що має чіткі переваги перед фібринолітичною терапією. Також рекомендується проведення додаткової парентеральної антикоагулянтної терапії (наприклад, НФГ, еноксапарин або бівалірудин, але не фондапаринукс), незалежно від часу прийому останньої дози НОАК. Рутинне застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa не рекомендується, окрім тих ситуацій, коли це справді необхідно.

Якщо фібринолітична терапія – це єдиний можливий варіант реперфузійної терапії, її проведення слід розглядати за умови, коли результати коагуляційних тестів (розведений тромбіновий час, екариновий час зсідання, АЧТЧ – для прямих інгібіторів тромбіну; протромбіновий час – для інгібіторів фактора зсідання Ха) не перевищують верхню межу норми. Окрім цього, слід запобігати додатковому до фібринолітичної терапії введенню НФГ або еноксапарину до тих пір, поки не зменшиться антикоагулянтний ефект НОАК (через 12 год або довше після останнього прийому).

Інфаркт міокарда без персистентної елевації сегмента ST

Після припинення прийому НОАК та згасання їхнього ефекту (12 год або пізніше після останнього прийому) може бути розпочата терапія фондапаринуксом (переважно) або еноксапарином. Слід уникати застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa у цій ситуації. Згідно з консенсусом ЄТК, НФГ або бівалірудин рекомендовані лише в тих ситуаціях, коли є показання до проведення втручання (клас рекомендацій IIb, рівень доказів С) [193]. У такому випадку слід надавати перевагу радіальному доступу з метою зниження ризику кровотечі з місця пункції артерії.

У невідкладних ситуаціях можливе лабораторне визначення антикоагулянтного ефекту НОАК для корекції перипроцедурної антитромботичної терапії. Однак з огляду на труднощі в інтерпретації результатів рутинних коагуляційних тестів у пацієнтів, які приймають НОАК, а також на відсутність результатів проспективних досліджень цієї стратегії, практичне застосування такого підходу потребує подальшого вивчення.

Післяпроцедурне відновлення антикоагулянтної терапії

У стабілізованих пацієнтів (тобто, за відсутності рецидиву ішемії або потреби в повторному інвазивному лікуванні) прийом пероральних антикоагулянтів може бути відновлений після того, як припинена парентеральна антикоагулянтна терапія. Доцільним є відновлення прийому саме того НОАК, який пацієнт приймав до виникнення ГКС або проведення планового ПКВ. На сьогодні немає даних про доцільність переходу на прийом АВК (що може навіть асоціюватися з підвищенням ризику геморагічних і тромбоемболічних ускладнень, особливо серед тих пацієнтів, які раніше ніколи не приймали АВК; у цих пацієнтів коректна доза АВК невідома) або інший НОАК. Це саме стосується і пацієнтів після коронарного шунтування.

Оскільки в післяпроцедурний період є необхідність у прийомі принаймні одного антиагреганта, в пацієнтів, які застосовують дабігатран, слід розглянути його прийом у меншій дозі (110 мг двічі на добу); в одному з досліджень показано, що дабігатран у цій дозі був зіставним з АВК щодо профілактики інсульту, однак його прийом асоціювався з меншим ризиком великих кровотеч порівняно з АВК і дабігатраном у дозі 150 мг двічі на добу, зокрема серед пацієнтів, які отримували антиагреганти [91].

У хворих, які приймають інгібітори фактора зсідання Ха в комбінації з антиагрегантами, слід також розглядати зменшення дози препаратів: апіксабан 2,5 мг двічі на добу; ривароксабан 15 мг один раз на добу; або едоксабан 30 мг один раз на добу, – з метою зниження геморагічного ризику. Ці дози вивчали лише в підгрупі пацієнтів у III фазі клінічних досліджень, що базувалося на визначених заздалегідь алгоритмах лікування. Ефективність цих доз щодо профілактики інсульту в пацієнтів зі збереженим функціональним станом нирок була невизначеною (ривароксабан й апіксабан) або меншою порівняно

з АВК (едоксабан 30 мг). Цю особливість слід ураховувати при розгляді питання про зниження доз НОАК як компонентів комбінованої антитромботичної терапії в пацієнтів з ФП, в яких її застосування суттєво збільшує ризик геморагічних ускладнень (тобто, в тих пацієнтів, які не відповідають критеріям зниження дози препаратів у клінічних дослідженнях).

На момент виписування зі стаціонару пацієнту необхідно розробити план антитромботичної терапії, яка передбачає, з одного боку, поступову відміну її компонентів з метою зниження ризику віддалених геморагічних ускладнень, а з іншого – адекватний захист від повторних коронарних подій (див. нижче). В усіх пацієнтів, які приймають комбінації антиагрегантів та антикоагулянтів, слід розглянути призначення інгібіторів протонної помпи.

Ведення пацієнтів в амбулаторних умовах (з моменту виписування до 1 року після перенесеного гострого коронарного синдрому)

Комбінування ОААТ або ПААТ з тривалою антикоагулянтною терапією (НОАК або АВК) суттєво підвищує ризик кровотеч, що не залежить від варіанта можливих комбінацій [91, 204, 210, 230]. Оскільки рандомізованих досліджень, які порівнювали би АВК з НОАК у цій ситуації, не проводили, то на сьогодні немає ідеальної комбінації, яка була би оптимальною для того або іншого пацієнта. Тип, ступінь і тривалість антитромботичної терапії (антикоагулянтної, ОААТ або ПААТ) повинні бути суворо індивідуалізовані й базуватися на зважуванні атеротромботичного, кардіоемболічного та геморагічного ризику за загальноприйнятими шкалами (CHA₂DS₂-VASc, GRACE, HAS-BLED) [4, 5, 231, 232]. Однією з необхідних умов довготермінового антитромботичного лікування є мінімізація тривалості потрібної або навіть подвійної терапії. На рис. 2 наведені можливі варіанти індивідуалізованої антитромботичної терапії після реваскуляризації або ГКС.

У пацієнтів після планового ПКВ ми пропонуємо «за замовчуванням» проведення потрібної антитромботичної терапії впродовж 1 міс (у випадку МС або СМК більш нових поколінь) з наступним переходом на подвійну терапію (ОАК + АСК або клопідогрель) тривалістю до одного року після стентування. До чинників, які слід зважувати при прийнятті рішення про змен-

шення тривалості потрібної терапії з раннім переходом на подвійний варіант, належать високий (некоригований) геморагічний ризик або низький атеротромботичний ризик (визначений за шкалами SYNTAX або REACH). Ці самі чинники можуть сприяти рішенню про відміну всіх антиагрегантів і перехід на монотерапію антикоагулянтном через 3–6 міс (замість одного року).

У нечисленній категорії пацієнтів з низьким ризиком інсульту (1 бал за CHA₂DS₂-VASc у чоловіків і 2 бали в жінок, за наявності ІХС) та підвищеним ризиком кровотечі з самого початку можливою є лише ПААТ без антикоагулянта [233]. З іншого боку, триваліша потрібна терапія (3–6 міс) може розглядатися в пацієнтів, яким імплантовано СМП першого покоління, а також в осіб з поєднанням високого атеротромботичного і низького геморагічного ризиків.

У пацієнтів після ГКС, які отримували консервативне або інвазивне лікування, ми пропонуємо «за замовчуванням» проведення потрібної антитромботичної терапії впродовж 6 міс з наступним переходом на подвійну терапію. В осіб з високим (некоригованим) геморагічним ризиком тривалість потрібної терапії може бути вкорочена з 6 до 1 міс, або в окремих випадках – одразу розпочата подвійна терапія (з АСК або клопідогрелем). Триваліша потрібна терапія (до 12 міс) може розглядатися в окремих випадках у пацієнтів, яким імплантовано СМП першого покоління, або в осіб з поєднанням високого атеротромботичного (наприклад, ≥ 118 балів за шкалою GRACE score) та низького геморагічного (за шкалою HAS-BLED) ризиків.

В усіх пацієнтів з ФП та ІХС ми рекомендуємо «за замовчуванням» перехід на монотерапію антикоагулянтном через 1 рік, за винятком осіб з дуже високим ризиком коронарних подій і прийнятним низьким ризиком кровотеч (див. також «Сценарій 3» нижче).

Сценарій 2. Ведення пацієнтів з нещодавнім гострим коронарним синдромом в анамнезі (< 1 року), в яких зареєстрована вперше виникла фібриляція передсердь

Згідно з чинними настановами щодо ведення пацієнтів з ГКС, ПААТ рекомендована впродовж 1 року після гострої події в осіб без показань до прийому ОКА; при цьому останні дані вказують на те, що ПААТ може бути корисною навіть за більш тривалого застосування [214, 215]. Якщо ФП виникає у вказаному часовому

проміжку, і є показання до тромбопрофілактики за допомогою антикоагулянтної терапії, постає питання про (додаткове) призначення АВК або НОАК. У такому випадку ми рекомендуємо керуватися принципами, висвітленими у розділі «Ведення пацієнтів в амбулаторних умовах (з моменту виписування до 1 року після перенесеного гострого коронарного синдрому)».

Незважаючи на те, що невеликі дози ривароксабану (2,5 або 5 мг двічі на добу) сприяють зменшенню частоти виникнення ішемічних подій (зокрема тромбозу стентів) у пацієнтів з ГКС, які приймають ПААТ (хоча й асоціюються з підвищенням ризику кровотеч), їхня протекторна дія щодо профілактики ФП-асоційованих інсультів не визначена [92, 234]. У зв'язку з цим така тактика поки що не може бути рекомендована в

пацієнтів з вищим ризиком тромбоемболічних ускладнень.

Сценарій 3. Ведення пацієнтів зі стабільною ІХС (гострий коронарний синдром в анамнезі ≥ 1 року тому), в яких уперше виникає фібриляція передсердь

Пацієнтам зі стабільною ІХС, в яких виникає ФП, слід отримувати антикоагулянтну терапію відповідно до їхнього бала за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Базуючись на результатах досліджень, в яких було показано, що монотерапія АВК була ефективнішою, ніж АСК, після перенесеного ГКС, і при цьому комбінація АВК і АСК не володіє додатковою протективною дією, однак асоціюється з підвищенням ризику кровотеч, можна зробити висновок, що антитромботична терапія

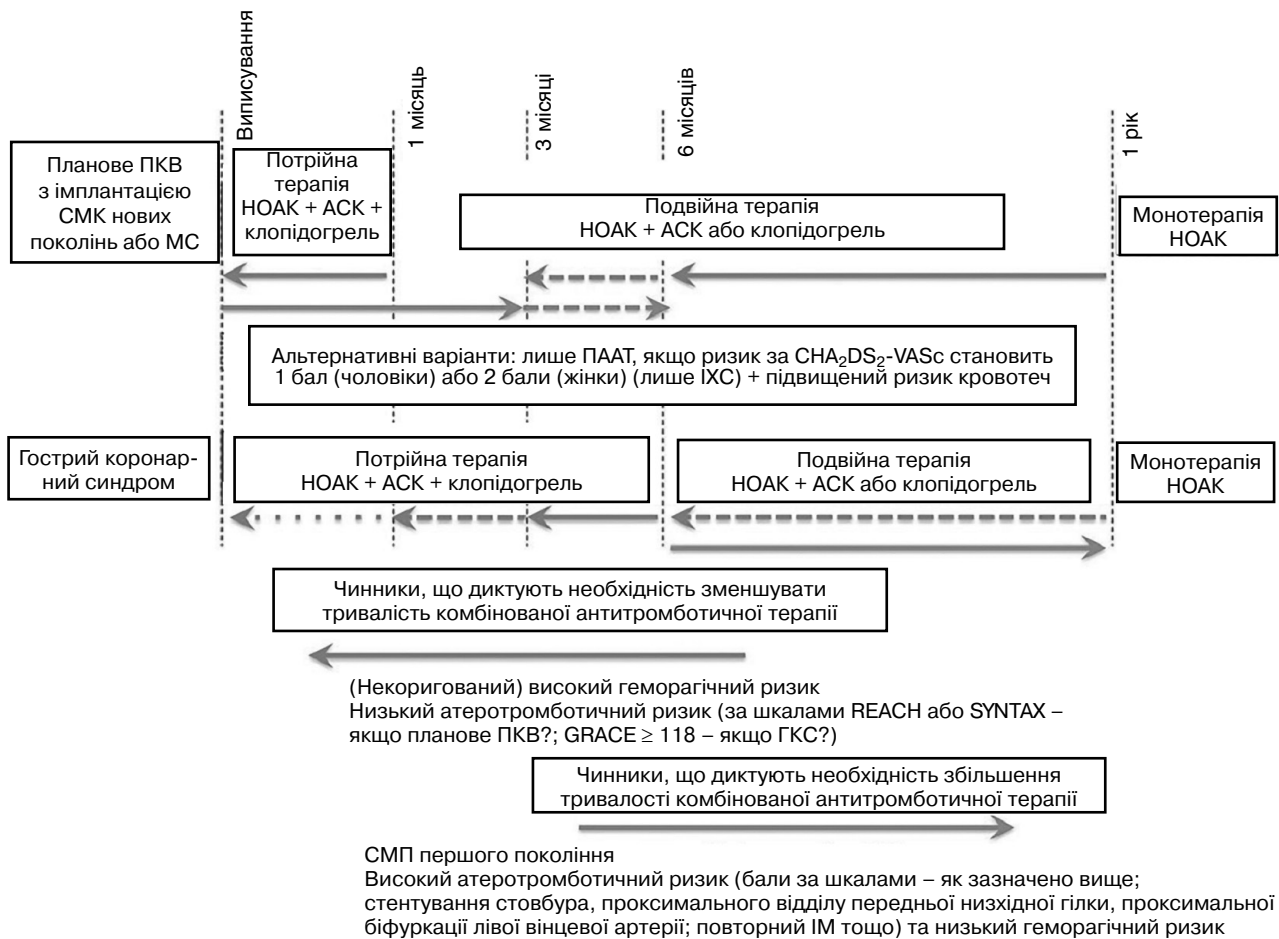


Рис. 2. Сценарії «за замовчуванням» та критерії адаптації тривалої антитромботичної терапії в пацієнтів, які приймають НОАК, після реваскуляризації або ГКС. Запропонована глобальна схема є своєрідним «кістяком» прийняття рішень у подібних клінічних ситуаціях і передбачає численні варіанти антитромботичної терапії. Для індивідуалізації цієї схеми слід урахувати особливості пацієнта та локальної клінічної практики. АСК: 75–100 мг один раз на добу; клопідогрель: 75 мг один раз на добу.

у складі лише антикоагулянта (без додаткового застосування антиагрегантів) може вважатися досить адекватною для більшості пацієнтів з ФП і стабільною ІХС [192, 204, 235].

Чи є НОАК більш безпечною та ефективною альтернативою в таких пацієнтів? Згідно з результатами низки клінічних досліджень, ймовірно, переваги НОАК (як монотерапії) перед АВК можуть відзначатися і в пацієнтів з ІХС та ФП. Окрім цього, для дабігатрану не показано збільшення загальної частоти міокардіальних ішемічних подій. Це в подальшому також підтверджено в масштабному реєстровому дослідженні, в якому здійснювали динамічний нагляд за 134 000 пацієнтами старшого віку, які приймали дабігатран або АВК, при цьому не виявлено жодного збільшення ризику виникнення ІМ [33, 217]. Оскільки на сьогодні досить обмаль інформації про пряме порівняння різних препаратів, поки що немає переконливих даних про переваги одного НОАК перед іншим серед обговорюваної категорії пацієнтів.

Кардіоверсія в пацієнтів, які приймають вітамін К-незалежні пероральні антикоагулянти

Згідно з рекомендаціями ЄТК [4], пацієнти з тривалістю епізоду ФП > 48 год (або невідомої давнини), яким планується проведення кардіоверсії, повинні отримувати ефективну антикоагулянтну терапію впродовж принаймні 3 тиж перед проведенням кардіоверсії; в іншому випадку для заперечення наявності тромбів у лівому передсерді слід проводити ТЕЕ. Після кардіоверсії тривала антикоагулянтна терапія обов'язкова впродовж принаймні 4 тиж, незалежно від бала за шкалою CHA₂DS₂-VASc [4, 8, 237]. Розгляд обговорюваного питання передбачає диференціювання кількох сценаріїв: електрична кардіоверсія в пацієнтів, які вже тривалий час приймають НОАК і наразі потребують нової кардіоверсії з приводу нового епізоду ФП; кардіоверсія у пацієнтів з приводу вперше діагностованої ФП, в яких розглядається питання про початок терапії НОАК. Для другого сценарію є лише дані про тих пацієнтів, у яких тривалість епізоду ФП становить > 48 год. У зв'язку з цим ми виділяємо третій сценарій для пацієнтів з тривалістю епізоду ФП ≤ 48 год, які раніше ніколи не отримували антикоагулянтної терапії (рис. 3).

Кардіоверсія в пацієнтів з фібриляцією передсердь, які приймають пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти впродовж ≥ 3 тижнів

З огляду на результати досліджень RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE та X-VerT [237–240] кардіоверсія без попередньої ТЕЕ вважається досить безпечною на тлі регулярної та тривалої терапії НОАК; при цьому передбачається, що адекватна антикоагулянтна терапія триває впродовж ≥ 3 тиж перед кардіоверсією, як зазначено у рекомендаціях ЄТК [4]. Однак через те, що на сьогодні немає коагуляційних тестів, які б засвідчили адекватний рівень антикоагуляції на тлі прийому НОАК впродовж останніх 3 тиж, обов'язкова умова – пересвідчення в належній прихильності пацієнта до призначеного лікування, що має бути задокументовано. У разі найменших сумнівів щодо адекватної прихильності до антикоагулянтної терапії, перед кардіоверсією у пацієнта, який приймає НОАК, необхідно провести ТЕЕ. Окрім цього, слід також пам'ятати, що тромби в лівому передсерді можуть також утворюватися і на тлі адекватної тривалої антикоагулянтної терапії у вигляді АВК або НОАК. У зв'язку з цим рішення про проведення кардіоверсії з попередньою ТЕЕ або без неї приймається в кожному випадку індивідуально, з урахуванням бала за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Кардіоверсія в пацієнтів з епізодом фібриляції передсердь > 48 годин, які раніше ніколи не приймали пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти

Згідно з результатами дослідження X-VerT [240], стратегія, за якої принаймні одна доза НОАК приймається за ≥ 4 год перед кардіоверсією, безпечна й ефективна в пацієнтів з тривалістю епізоду ФП > 48 год. При цьому передбачається, що кардіоверсії передуює проведення ТЕЕ.

Кардіоверсія в пацієнтів з епізодом фібриляції передсердь ≤ 48 годин, які раніше ніколи не приймали пероральні вітамін К-незалежні антикоагулянти

На сьогодні поки що немає даних про те, чи може стратегія, висвітлена у попередньому сценарії, впроваджуватися в пацієнтів з тривалістю епізоду ФП ≤ 48 год, у зв'язку з чим ми рекомендуємо дотримуватися локальних особливостей

клінічної практики, зокрема застосування НФГ/НМГ (з проведенням TEE або без нього) в таких пацієнтів.

Ведення пацієнтів з верифікованим тромбом у вушку лівого передсердя

Пацієнтам, в яких за допомогою TEE були виявлені тромб(и) у лівому передсерді, не слід проводити кардіоверсію. Результати обсерваційних і проспективних досліджень вказують на відсутність відмінностей щодо

частоти виявлення тромбів у пацієнтів, які приймають НОАК або АВК [237–240]. На сьогодні немає даних про те, яка стратегія найкраща у випадку виявлення тромба в пацієнтів, що застосовують той чи інший вид антикоагулянтної терапії; в такому випадку перевагу можна надавати призначенню пацієнту терапії АВК (за умови суворого контролю показника МНВ) до моменту резолюції тромбу (із застосуванням «містка» до гепарину за необхідності).

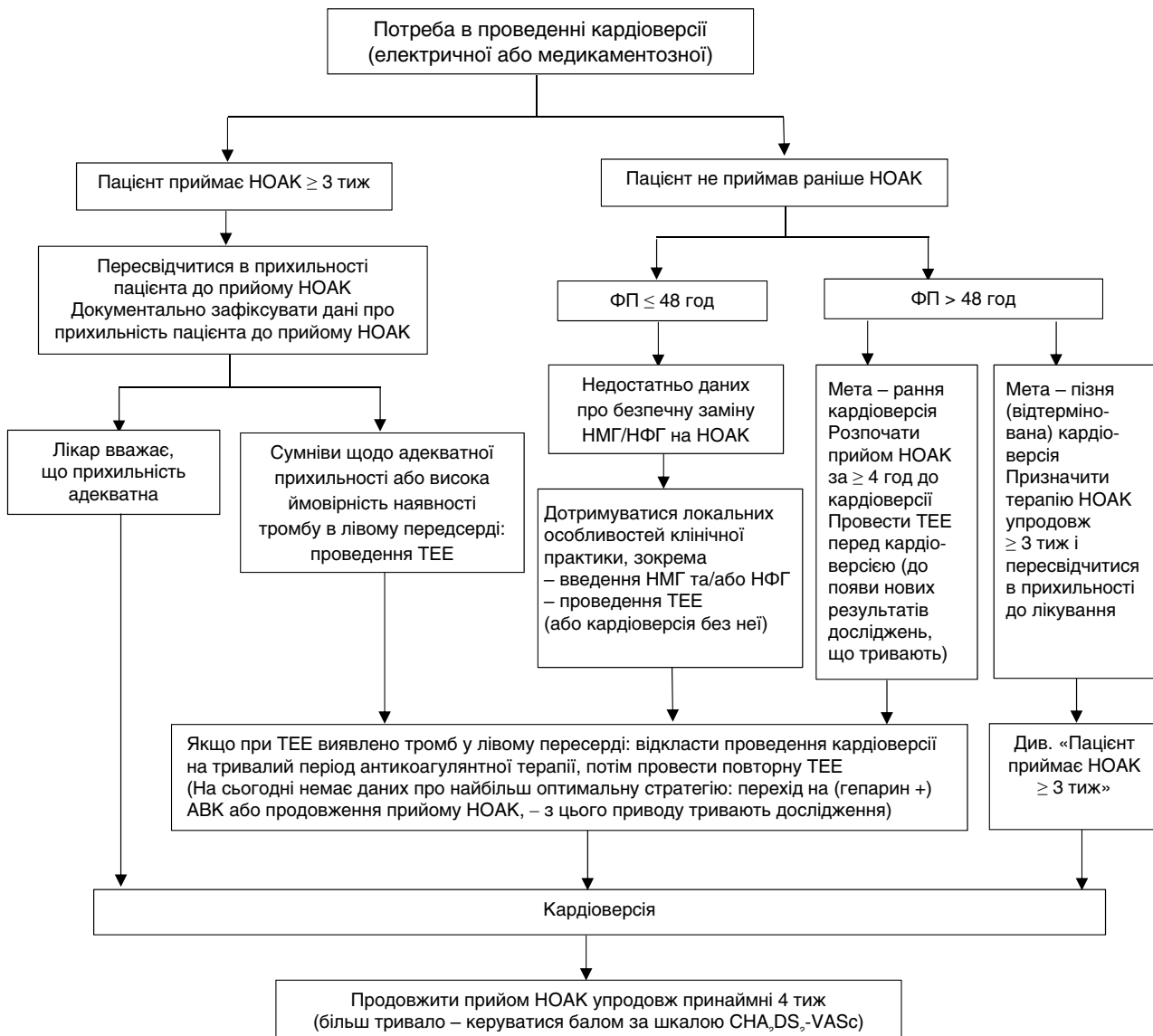


Рис. 3. Алгоритм проведення кардіоверсії в пацієнтів з ФП залежно від тривалості епізоду та попередньої терапії НОАК.

Пацієнти, в яких виникає інсульт на тлі прийому вітамін К-незалежних антикоагулянтів

Гостра фаза

Пацієнти з геморагічним інсультом (внутрішньочерепним крововиливом)

Відповідно до нещодавно опублікованих рекомендацій з ведення пацієнтів з внутрішньочерепним крововиливом (ВЧК), який виник на тлі прийому оральних антикоагулянтів [248–250], – за аналогією з пацієнтами, що приймають варфарин, – коагуляційний статус пацієнтів, які застосовують терапію НОАК, і в яких виникає гостра або (ймовірно) триває загрозлива для життя кровотеча, наприклад внутрішньочерепна, необхідно коригувати якомога швидше. Допоки на фармацевтичному ринку доступні нові антидоти НОАК, найпершою стратегією лікування є припинення прийому препарату і застосування підтримувальної терапії. Якщо прийом НОАК стався ≤ 2 год тому, можна дати пацієнту прийняти активоване вугілля. Стратегія застосування специфічних прокоагулянтів (КПК, активований КПК, рекомбінантний активований фактор зсідання VIIa) у випадку ВЧК потребує подальшого вивчення у клінічних дослідженнях [150, 250]. По суті ця ситуація принципово не відрізняється і у випадку пацієнтів, в яких виникає спонтанний ВЧК на тлі прийому АВК. У пацієнтів, які приймають АВК, антидотом вважається власне вітамін К, однак його дія настає занадто повільно для того, щоб вплинути на прогресування ВЧК; у зв'язку з чим у подібних ситуаціях перевагу слід надавати активованому КПК. У пацієнтів без ознак активної кровотечі або її прогресування може бути рекомендованим консервативне лікування й динамічне спостереження, враховуючи короткий період напіввиведення НОАК. Якщо швидка нормалізація не очікується, можуть бути вжиті заходи, описані в розділах «Ведення пацієнтів з геморагічними ускладненнями» і «Пацієнти, які потребують проведення ургентних хірургічних втручань».

Пацієнти з гострим ішемічним інсультом

Відповідно до чинних рекомендацій та офіційних монографій, тромболітична терапія із застосуванням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (РТАП), яка доцільна в рамках часового вікна 4,5 год від маніфестації симптоматики інсульту, не рекомендується в

пацієнтів, які приймають антикоагулянти (так само, як і у випадку МНВ $> 1,7$ на тлі терапії АВК). Оскільки плазмовий період напіввиведення НОАК варіює від 8 до 17 год, тромболітична терапія не може проводитися в межах 24(–48) год після останнього прийому НОАК (що відповідає 2–4 плазмових періоди напіввиведення, з урахуванням функціонального стану нирок); у такому випадку потрібно зважувати потенційні користь і ризики тромболізу. Однак ця рекомендація довільна, і її ще треба дослідити. У випадку невизначеності щодо останнього прийому НОАК, пролонгований АЧТЧ (для дабігатрану) вказує на те, що антикоагуляція є і що тромболісис не слід проводити. Допоки в клінічній практиці не будуть доступні достовірні та чутливі коагуляційні тести, які дозволили б судити про наявність і ступінь антикоагулянтного ефекту НОАК, а також могли би застосовуватися в ургентних ситуаціях, ми не схвалюємо проведення тромболізу в тих ситуаціях, коли є невизначеність щодо коагуляційного стану. Таким чином, ми вважаємо, що питання про проведення тромболізу за допомогою РТАП може розглядатися лише у виключних випадках, коли результати достовірних коагуляційних тестів перебувають у межах референтного діапазону. Якщо прийом НОАК відбувся в межах останніх 24–48 год, а проведення достовірних коагуляційних тестів неможливе, або їхні результати виходять за референтні межі, альтернативним кроком у лікуванні може бути механічна реканалізація оклюзованих судин з їхнім стентуванням.

На сьогодні немає проспективних даних щодо такої стратегії в пацієнтів, які приймають НОАК, однак в останніх рекомендаціях Європейської асоціації інсульту вказується на застосування механічної тромбектомії в пацієнтів з протипоказаннями до внутрішньовенного тромболізу [252–254].

Ведення пацієнтів поза гострою фазою

Внутрішньочерепний крововилив

У пацієнтів, які перенесли ВЧК на тлі прийому будь-якої антикоагулянтної терапії, досить складним є питання про її відновлення, яке має вирішуватися в кожному випадку індивідуально. За аналогією з АВК, прийом НОАК може бути відновлений через 6–8 тиж, якщо кардіоемболічний ризик є високим, а ймовірність повторного ВЧК вважається низькою [248, 249]. У пацієнтів з

низьким кардіоемболічним та високим геморагічним ризиком доцільність призначення пероральних антикоагулянтів слід переглянути. На практиці, однак, предиктори емболічного інсульту (вік, артеріальна гіпертензія, інсульт в анамнезі тощо) є водночас і предикторами ВЧК [255]. Варто також пам'ятати про те, що, відповідно до інформації, наведеної у монографіях до АВК та НОАК, дані про спонтанні ВЧК в анамнезі є протипоказанням до призначення антикоагулянтів, окрім тих випадків, коли причину кровотечі вдалось усунути. Зворотні (модифіковані) причини ВЧК поєднують неконтрольовану артеріальну гіпертензію, прийом потрібної антитромботичної терапії, а також показник МНВ > 4–5 на тлі прийому АВК.

Аргументами на користь того, щоб не відновлювати (або не розпочинати) прийом антикоагулянтів після перенесеної внутрішньочерепної кровотечі, можуть бути: старший вік, персистентна неконтрольована артеріальна гіпертензія, лобарні крововиливи, тяжкі ураження білої речовини головного мозку, множинні мікрокрововиливи за результатами магнітно-резонансної візуалізації – МРВ (> 30), хронічний алкоголізм і потреба в ПААТ після ПКВ. У пацієнтів з кортикальними крововиливами ризик повторних крововиливів набагато вищий, тому в них не слід застосовувати антикоагулянтну терапію [256]. Те саме стосується і пацієнтів з амілоїдною ангіопатією. Припускати наявність амілоїдної ангіопатії можливо в тих випадках, коли є дані про внутрішньочерепні кровотечі у віці < 60 років та/або ранню маніфестацію деменції в сімейному анамнезі. Тяжке ураження дрібних судин та велика кількість мікрокрововиливів також можуть свідчити про наявність амілоїдної ангіопатії.

Епідуральні гематоми часто бувають травматичного походження й асоціюються з переломами кісток черепа. У цьому випадку безпечним було би відновити або розпочати прийом антикоагулянтної терапії через 4 тиж, однак з цього приводу немає специфічних даних. Це саме стосується і пацієнтів з травматичною субдуральною гематомою, за винятком принаймні третини з них, які страждають на хронічний алкоголізм. У випадку спонтанної субдуральної гематоми, асоційованої з неконтрольованим МНВ (тобто > 3), можливим є відновлення антикоагулянтної терапії через 4 тиж. Однак якщо показник МНВ був нормаль-

ним, або пацієнт не приймав антикоагулянтну терапію, призначення пероральних антикоагулянтів протипоказане.

У випадку наявності протипоказань до призначення тривалої антикоагулянтної терапії можливим є розгляд альтернативних нефармакологічних стратегій профілактики, зокрема проведення оклюзії вушка лівого передсердя [4, 5, 257].

Ішемічний інсульт

Якщо клініцист може пересвідчитися в адекватній прихильності пацієнта до антикоагулянтної терапії та її терапевтичному ефекті (тобто, інсульт, найбільш імовірно, виник на тлі адекватної антикоагуляції), слід розглянути альтернативні причини ішемічного інсульту, зокрема ураження великих судин, лакунарний інсульт тощо [258].

Рішення про продовження або припинення прийому НОАК після ішемічного інсульту залежить від розміру ураження та його тяжкості. У пацієнтів з інсультом легкого ступеня, в яких розмір інфаркту мозку, найбільш імовірно, не підвищуватиме ризик раннього вторинного ВЧК, прийом НОАК слід продовжити за аналогією з АВК. Оскільки НОАК характеризуються швидким початком дії порівняно з АВК, немає потреби у «міст»-терапії з гепарином. Варто зазначити, що АСК не має терапевтичної «ніші» у вторинній профілактиці інсульту [4, 5]. Окрім цього, на сьогодні немає клінічних даних про час поновлення прийому антикоагулянтів після перенесеної транзиторної ішемічної атаки (ТІА). Таким чином, рекомендації щодо початку антикоагулянтної терапії базуються на консенсусному рішенні, яке відоме як «правило 1–3–6–12-го дня»:

- у пацієнтів з ТІА та ФП пероральну антикоагулянтну терапію можливо розпочати через 1 день; у пацієнтів, які приймали антикоагулянтну терапію, її можна продовжити;
- у пацієнтів з інсультом легкого ступеня (бал за шкалою NIHSS [National Institute of Health Stroke Scale] < 8) пероральна антикоагулянтна терапія може бути розпочата через 3 дні, або після того, як ВЧК вдалось заперечити за допомогою візуалізації (КТ або МРВ);
- у пацієнтів з інсультом середньої тяжкості (NIHSS 8–16 балів) антикоагулянтна терапія може бути розпочата через 5–7 днів;

- у пацієнтів з тяжким інсультом (NIHSS > 16 балів) антикоагулянтна терапія може бути розпочата через 12–14 днів.

У випадку останніх двох сценаріїв слід провести повторну візуалізацію для заперечення значущої геморагічної трансформації початкового ішемічного інсульту (рис. 4).

Пацієнти з транзиторною ішемічною атакою кардіоемболічного походження

У пацієнтів з TIA можливий ранній (через 1 день) початок терапії НОАК. Ураховуючи швидкий початок дії препаратів, «міст»-терапія з гепарином або НМГ не рекомендується. АСК не є альтернативним заходом: у пацієнтів з ФП, в яких запобігання тромбоемболічним подіям за допомогою АВК вважалось недоцільним, показано, що інгібітор фактора зсідання Ха апіксабан продемонстрував переваги перед АСК щодо профілактики інсульту при зіставному геморагічному ризику [27].

Пацієнти з фібриляцією передсердь та супутнім атеросклеротичним ураженням сонних артерій

Пацієнти з ФП та верифікованим атеросклеротичним ураженням сонних артерій з незначним або помірним безсимптомним стенозуванням можуть отримувати лише антикоагулянти (без додаткового призначення антиагрегантів), як при стабільній ІХС. Пацієнтам з ФП та симптомним тяжким стенозом внутрішніх сонних артерій рекомендується проведення хірургічного втручання, але без стентування. Це нівелює потребу в тривалому прийомі потрібної антитромботичної терапії, яка збільшує ризик великих кровотеч у стентованих пацієнтів. У пацієнтів, яким планується проведення ендартеректомії, рекомендується додавання АСК безпосередньо перед втручанням і впродовж 10 днів після нього [258].

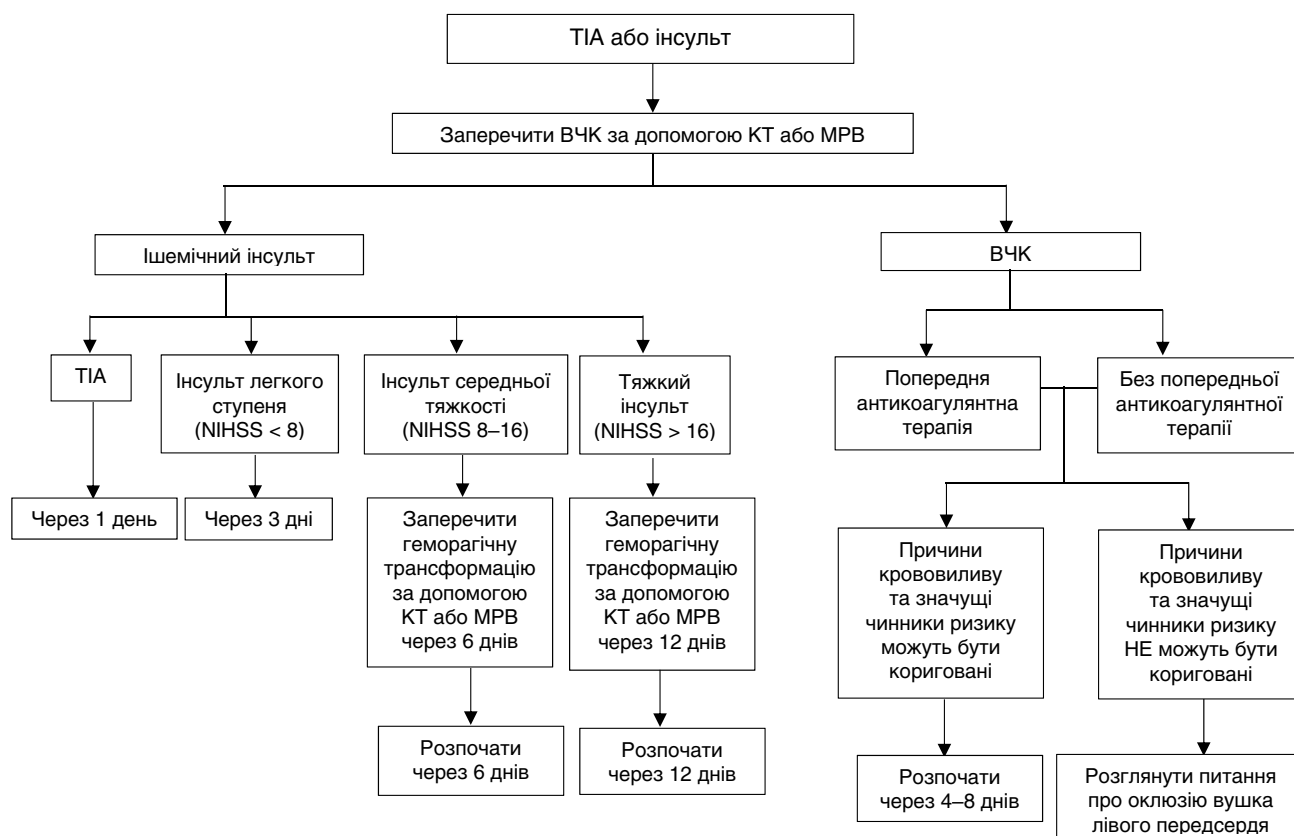


Рис. 4. Алгоритм початку або поновлення прийому антикоагулянтної терапії після перенесених TIA/інсульту або ВЧК.

Вітамін К-незалежні антикоагулянти або антагоністи вітаміну К у пацієнтів з фібриляцією передсердь і злюкисними новоутвореннями

Злюкисні новоутворення, подібно до ФП, часто виявляються в осіб старшого віку. На відміну від профілактики ВТЕ, на сьогодні існує дуже мало даних контрольованих досліджень щодо антитромботичної терапії в пацієнтів з ФП і злюкисними новоутвореннями. Попередні результати низки клінічних досліджень та метааналізів свідчать про те, що НОАК можуть бути кращою альтернативою для попередження ВТЕ при активному раку, ніж традиційні антикоагулянти [259–262]. Призначення та корекція антитромботичної терапії в пацієнтів з ФП та злюкисними новоутвореннями є спільним питанням кардіологів та онкологів, оскільки його вирішення має враховувати багато аспектів, зокрема вплив раку на захворюваність і смертність, особливості специфічної хіміотерапії, а також вплив самої пухлини і її лікування на ризики тромбоемболічних і геморагічних ускладнень.

Пацієнти зі злюкисними новоутвореннями мають підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень

Відомо, що багато форм раку прямо або опосередковано впливають на систему зсідання крові. Деякі пухлини напряму секретують протромбогенні чинники, інші – стимулюють запальні реакції як за рахунок прозапальних речовин, так і шляхом прямої взаємодії з імунною системою. Підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень диктує необхідність проведення протокільної антикоагулянтної терапії.

Протиракова терапія підвищує ризик геморагічних ускладнень

Будь-який вид протиракової терапії (хірургічне, променеве лікування, хіміотерапія) може сприяти виникненню кровотеч за різними механізмами: місця хірургічного доступу; пошкодження тканин (при опроміненні); або системні антипроліферативні ефекти, які викликають зменшення кількості тромбоцитів та їх дисфункцію (хіміотерапія, деякі види опромінення) [26]. Більше того, багато видів злюкисних новоутворень асоційовані з кровотечами зі слизових оболонок, наприклад, бронхіальна карцинома, рак сечостатевої системи, травного тракту, голови і

шиї. В основі підвищеного геморагічного ризику на тлі більшості видів хіміотерапії лежить, головним чином, її мієлосупресивний ефект, який моніторується за кількістю тромбоцитів. Виражені мієлосупресивні ефекти, зазвичай, констатують за умови лейкопенії $< 1000 \cdot 10^9/\text{л}$ та тромбоцитопенії $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$. Деякі хіміопрепарати можуть напряму впливати на функціональний стан тромбоцитів і коагуляційний каскад, чого слід, за можливості, уникати. Поряд з цим, мієлосупресивна дія виявляється також пригніченням еритроїдного паростка кровотворення, що також обтяжує перебіг кровотечі. Ступінь мієлосупресії характеризується значною варіабельністю залежно від виду хіміотерапії – від незначних порушень до тривалих періодів практичної повної аплазії. Незважаючи на поглиблення розуміння механізмів підвищення геморагічного ризику в пацієнтів зі злюкисними новоутвореннями, наразі ще мало відомо про взаємодії між НОАК та специфічними хіміопрепаратами, що вимагає обережності за їх сумісного застосування.

Практичні поради

- Ведення пацієнтів з ФП і злюкисними новоутвореннями вимагає координації дій кардіологів і онкологів щодо ретельного планування і корекції антитромботичної терапії.
- Наявність злюкисного новоутворення в пацієнтів з ФП підвищує ризик виникнення інсульту. Якщо пацієнти з ФП уже застосовують НОАК, можливе продовження їхнього прийому, навіть у тих пацієнтів зі злюкисними новоутвореннями, які отримують хіміопрепарати з помірною мієлосупресивною дією. При цьому слід урахувати потенційні лікарські взаємодії, які впливають на рівні НОАК у плазмі крові (див. частина 1, табл. 6¹).
- Якщо в пацієнта зі злюкисним новоутворенням діагностується ФП і виникає потреба розпочати антикоагулянтну терапію, перевагу слід надавати АВК або гепаринам перед НОАК, оскільки є клінічний досвід їхнього застосування в подібних ситуаціях, можливість ретельного моніторингу дії та антидоти.
- Ураховуючи результати досліджень за участю пацієнтів з ВТЕ, призначення НОАК у дозах,

¹ Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 1.– С. 101.

які застосовуються при ФП, також сприятиме профілактиці венозних тромбоемболічних ускладнень. Таким чином, у таких випадках немає потреби в додатковому рутинному призначенні інших антикоагулянтів (наприклад, НМГ) у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, які вже приймають НОАК.

- У пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, що приймають НОАК, і в яких планується проведення хірургічного втручання з приводу пухлини, слід керуватися висвітленими вище принципами підготовки до планових хірургічних втручань (див. відповідний розділ).
- У пацієнтів, в яких планується проведення променевої або хіміотерапії без вираженого мієлосупресивного ефекту, перевагу слід надавати продовженню прийому НОАК, ураховуючи при цьому, що їхня доза коригована відповідно до очікуваних змін функціонального стану низки органів і систем, індукованих протипухлинним лікуванням (у першу чергу, печінки та нирок).
- У тих випадках, коли мієлосупресивна дія променевої або хіміотерапії очікувана, мультис-

тидисциплінарна команда за участю кардіолога й онкологів повинна розглянути питання про тимчасове зниження дози або припинення прийому НОАК. Подібні ситуації вимагають ретельного клінічного і лабораторного моніторингу, зокрема:

- динамічного контролю загального аналізу крові, зокрема кількості тромбоцитів;
- ретельного клінічного контролю ознак геморагічного синдрому;
- регулярного моніторингу функціонального стану печінки та нирок.
- В усіх пацієнтів, які приймають антикоагулянти, слід розглянути питання гастропротекції за допомогою інгібіторів протонної помпи або H₂-блокаторів.
- Пацієнтів зі злякисними новоутвореннями, які приймають НОАК, слід детально проінструктувати щодо ретельного моніторингу ознак геморагічного синдрому (петехіальна висипка, кровохаркання, випороження чорного кольору) та своєчасного контакту зі спеціалістами в разі їх виникнення.

Надійшла 12.01.2016 р.

Переклад к. мед. н. К.О. Міхалева

Зі списком літератури можна ознайомитися в редакції або на сайті журналу: ukrcardio.org

Дмитро Деонисович Зербіно

(до 90-річчя від дня народження)



10 березня 2016 року виповнилося 90 років відомому українському вченому, академіку НАМН України, члену-кореспонденту НАН України, заслуженому діячеві науки і техніки України, лауреату Державної премії України, доктору медичних наук, професору Дмитру Деонисовичу Зербіно.

Дмитро Деонисович народився в сім'ї лікаря Деонісія Зербіно, який у 1924 р. закінчив Варшавський університет, потім працював у Луганську, а в післявоєнний період був головним хірургом Чернівецької та Івано-Франківської областей.

Д.Д. Зербіно у 1950 р. закінчив Чернівецький медичний інститут і пройшов шлях від старшого лаборанта до професора кафедри. Майже 35 років – від 1966 до 2000 р. – працював завідувачем кафедри патологічної анатомії Львівського медичного інституту. З 1996 до 2013 р. Д.Д. Зербіно був директором Інституту клінічної патології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Нині Дмитро Деонисович продовжує працювати на посаді директора університетського Музею хвороб людини, який має статус об'єкта національного надбання.

У дослідницькій роботі професора Зербіно превалюють проблеми клінічної патології судинної системи. Домінують чотири напрямки: дослідження патології лімфатичної системи; пробле-

ма васкулітів і ангіопатій; вивчення синдрому внутрішньосудинного зсідання крові (ДВС); екологічна патологія.

Дмитро Деонисович – творець нового розділу патологічної анатомії – патоморфології лімфатичної системи. Він уперше обґрунтував теорію недостатності лімфатичної системи на підставі патоморфологічних змін; сформував принципово нові уявлення щодо шляхів і механізмів лімфогенного та гематогенного метастазування раку, відкрив нові феномени і явища в патології лімфатичної системи: старечі зміни й варикоз судин, лімфовенозні шунти, резорбція лімфокапілярми пошкоджених ультраструктурних елементів кісток.

Багато уваги присвятив Д.Д. Зербіно такій малорозробленій проблемі, як патологія судин неатеросклеротичного генезу (васкуліти й ангіопатії). У результаті висунуто концепцію про етіологічну роль ксенобіотиків у розвитку уражень судин. Підґрунтям для неї стали нові важливі факти, розкриті Д.Д. Зербіно: роль професії і професійного маршруту в розвитку системного артеріїту, облітераційного ендартеріїту, неспецифічного аортоартеріїту.

Екологічна патологія людини – надзвичайно важливий напрямок сучасних досліджень. Вивчаючи ураження судин, Д.Д. Зербіно та його учні встановили етіологію низки васкулітів, у генезі яких мають важливе значення ксенобіоти-

ки (особливо важкі метали). Гіпотезу про роль ксенобіотиків в етіології та патогенезі ішемічної хвороби серця вперше оприлюднено на IV Конгресі кардіологів України у 1993 р.

Дмитро Деонисович не тільки сам завзято працює, а й надихає інших. Навколо нього згуртувалися такі ж ентузіасти в науці. Так сформувалася нині визнана наукова школа Д.Д. Зербіно. Під його керівництвом виконано 75 дисертацій, із них 14 докторських, опубліковано 14 монографій.

Свої дослідження Д.Д. Зербіно зосереджує не лише на суто професійних проблемах. Він зокрема розглядає роль науки в житті суспільства, феномен наукової школи та роль лідера в її

створенні. Точка зору Дмитра Деонисовича на різні аспекти медичної науки надзвичайно авторитетна, а його публікації завжди привертають увагу медичної спільноти.

Асоціація кардіологів України, редакційна колегія «Українського кардіологічного журналу», Асоціація патологоанатомів України, керівництво і співробітники Львівського національного університету імені Данила Галицького, колеги та учні вітають Дмитра Деонисовича Зербіно із знаменним ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я, невичерпної енергії, працездатності та успіхів у науковій діяльності.

Ілля Миколайович Ємець

(до 60-річчя від дня народження)



21 лютого 2016 р. відзначив свій ювілей Ілля Миколайович Ємець – провідний український кардіохірург, заслужений лікар України, директор ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», доктор медичних наук, професор кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Ілля Миколайович Ємець закінчив Київський медичний інститут у 1979 р. за спеціальністю «педіатрія», у 1983–1985 рр. пройшов клінічну ординатуру за фахом «серцево-судинна хірургія» в Інституті серцево-судинної хірургії АМН України (нині – Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України). У 1985–1996 рр. працював дитячим кардіохірургом у цьому закладі, а також у медичних центрах Австралії, Канади, Франції.

У 1996 р. Ілля Миколайович очолив відділення дитячої реанімації та кардіохірургії Інституту серцево-судинної хірургії АМН України. У 1997 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Паліативна хірургія природжених вад серця у дітей раннього віку», у 2001 р. – докторську дисертацію на тему «Хірургічне лікування транспозиції магістральних судин».

У 1992 р. І.М. Ємець заснував у Києві клуб Rotary International, в якому керував медичною гуманітарною програмою. У 1993 р. створив і очолив перший Міжнародний благодійний фонд в Україні «Дитяче серце», який допомагає дітям з природженими вадами серця. У 1993 р. був удостоєний почесного звання «Заслужений лікар України».

У 2003 р. І.М. Ємець став першим керівником новоствореного ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», де сформував визнану в Україні школу кардіохірургії новонароджених. Ілля Миколайович Ємець першим в Україні почав успішно оперувати новонароджених зі складними вадами серця, впроваджувати в практику пластичні операції на клапанах серця в дітей раннього віку (без використання штучних матеріалів). Уперше у світі впровадив хірургічне лікування перенатально діагностованих складних природжених вад серця у перші години життя в новонароджених із застосуванням аутологічної пуповинної крові замість донорської, за що у 2010 р. отримав національну премію «Гордість країни» в номінації «Сенсація року».

І.М. Ємець – автор понад 250 наукових праць у галузі кардіохірургії. Член правління Європейської асоціації кардіоторакальних хірургів. Повний кавалер ордена «За заслуги». Орден «За заслуги» I ступеня нагороджений 22 січня 2016 р. до Дня соборності України.

З грудня 2010 до травня 2011 р. І.М. Ємець був Міністром охорони здоров'я України.

Асоціація кардіологів України, редакційна колегія «Українського кардіологічного журналу», співробітники ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» вітають шановного Іллю Миколайовича з ювілеєм, бажають міцного здоров'я, невичерпної енергії, нових ідей і можливостей для їх реалізації в Україні, подальших визначних досягнень у розбудові вітчизняної дитячої кардіохірургії.

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 дублювати-ме 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 ¹

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).

¹ 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

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 18.04.2016 р.
Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica
Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 6

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001 р.
03039, м. Київ, просп. Валерія Лобановського, 119, оф. 213
Тел.: (44) 221-13-82
www.4w.com.ua, e-mail: 4w@4w.com.ua