

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Ukrainian Journal of Cardiology



3/2016

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

Ефективність і безпечність системної тромболітичної терапії у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії та ризиком ранньої смерті **13** Effectiveness and safety of the systemic thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism and risk of early death

О.А. Коваль, О.М. Клигуненко, О.Ю. Муризіна, О.М. Павленко

O.A. Koval, O.M. Kligunenko, O.Yu. Muryzina, O.M. Pavlenko

Мета – оцінити ефективність і безпечність проведення системної тромболітичної терапії (ТЛТ) у хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) залежно від ступеня ризику виникнення ранньої смерті. Вивчено дані лікування 32 хворих із первинним епізодом гострої ТЕЛА (21 (66 %) чоловік та 11 (34 %) жінок віком (54,6±14,6) року). Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2014) проведено стратифікацію на нестабільних пацієнтів із шоком або гіпотензією (19 осіб; 59,4 %) та пацієнтів з проміжним-високим ризиком зі збереженими показниками гемодинаміки, але зі значним двобічним емболічним навантаженням за результатами мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії в ангіорежимі, верифікованими ознаками дисфункції правого шлуночка і позитивними біомаркерами пошкодження міокарда. За даними PESI у пацієнтів відзначено дуже високий ризик 30-денної смерті (V клас). Першим клінічним виявом поліпшення стану після ТЛТ на тлі шоку було підвищення SpO₂ через 2,5–3 год, яке збіглося зі зниженням дози інотропної підтримки, зменшенням тахіпное, збільшенням погодинного діурезу. Через 24 год ТЛТ в усіх групах зменшилися частота дихальних рухів і частота скорочень серця. Через 36 год усі групи були подібними за цими показниками, що відображало регрес серцево-легеневих розладів. Проведення системної ТЛТ у пацієнтів з проміжним-високим ризиком, навіть за відсутності артеріальної гіпотензії, є клінічно виправданим: сприяє швидкому відновленню SpO₂, поліпшенню центральної гемодинаміки.

Клінічна та ехокардіографічна характеристика пацієнтів з аортальним стенозом залежно від наявності атеросклерозу вінцевих артерій **22** Clinical and echocardiographic characteristics of patients with aortic stenosis with or without stenotic coronary atherosclerosis

Н.В. Понич, О.Й. Жарінов, О.А. Єпанчінцева, Б.М. Тодуров

N.V. Ponych, O.J. Zharinov, O.A. Yepanchintseva, B.M. Todurov

Мета – оцінити в реальній практиці клінічні характеристики пацієнтів з аортальним стенозом (АС), відібраних для операції протезування аортального клапана, залежно від наявності атеросклерозу вінцевих артерій. У «зрізовому» одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при клініко-інструментальному обстеженні 82 пацієнтів з вираженим АС, послідовно підготовлених для протезування аортального клапана. Серед них 55 (67,1 %) – з ізольованим АС, 27 (32,9 %) – з АС у поєднанні з ішемічною хворобою серця і стенозуювальним атеросклерозом вінцевих артерій. Пацієнти з АС і супутнім атеросклерозом вінцевих артерій були старші за віком, у них частіше виявляли артеріальну гіпертензію 2–3-го ступеня, стенокардію напруження III–IV функціональних класів, супутній цукровий діабет та дисфункцію нирок. Водночас у пацієнтів з ізольованим АС спостерігали більш виражені структурно-функціональні зміни лівого шлуночка, зумовлені власне вадою серця. Отримані результати відображають значну невідповідність між реальною практикою ведення пацієнтів з АС та чинними узгодженими рекомендаціями і свідчать, зокрема, про надто пізнє скерування пацієнтів з ізольованим АС на протезування аортального клапана.

Обоснование и дизайн многоцентрового рандомизированного исследования ПРОТЕКТ – изучение эффективности и безопасности применения кверцетина у пациентов с острым инфарктом миокарда **31** Rationale and design of multicenter randomized study PROTECT – the efficacy and safety of study drug quercetin in patients with ST elevation myocardial infarction

А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, Я.М. Лутай

O.M. Parkhomenko, S.M. Kozhukhov, Ya.M. Lutay

ПРОТЕКТ – Исследование эффективности и безопасности препарата кОрвиТин у пациентов с острым инфарктом миокарда. Цель – оценить эффективность и безопасность препарата кверцетина и его влияние на массу некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на фоне стандартной терапии (включая обязательное проведение механической или

фармакологической реперфузии) по сравнению с применением только стандартной терапии. В исследовании (период проведения – 2014–2017 гг.) принимают участие пациенты с острым инфарктом миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ, госпитализированные в сроки до 6 ч от начала симптомов в 12 центрах Украины. Для подтверждения кардиопротекторных свойств кверцетина выбран общепринятый критерий – ограничение зоны некроза по оценке биохимических маркеров гибели кардиомиоцитов. Массу некроза миокарда оценивают при помощи серийного определения МВ-фракции креатинфосфокиназы путем расчета площади под кривой зависимости ее уровня от времени в основной группе по сравнению с контрольной. Забор крови осуществляется с определенными временными интервалами в течение 66 ч от момента включения пациента в исследование. Для оценки степени повреждения миокарда и его изменения во времени предполагается оценка поверхностной ЭКГ до и после процедуры реваскуляризации.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Серцево-судинні події в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження та німими інфарктами головного мозку при спостереженні протягом двох років

О.С. Сичов, А.О. Бородай, С.В. Федьків, Е.С. Бородай, А.Ю. Рибак, Л.Л. Вавілова

37 Cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation and silent cerebral infarctions during two years follow-up

O.S. Sychov, A.O. Borodai, S.V. Fedkiv, E.S. Borodai, A.Yu. Rybak, L.L. Vavilova

Мета – вивчити взаємозв'язок між німими інфарктами головного мозку і серцево-судинними подіями в пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного походження при дворічному спостереженні. У дослідженні з тривалістю спостереження 25,3 міс взяли участь 103 пацієнти з ФП без інсульту в анамнезі. Німі інфаркти головного мозку (НІМ) з розміром ділянки ураження ≥ 15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією виявлено у 10 (9,7 %) осіб; НІМ розміром < 15 мм, що локалізувалися у глибокій білій речовині та в проекції базальних гангліїв, – у 25 (24,3 %). Протягом спостереження кінцевої точки досягли 10 (9,7 %) пацієнтів: ішемічний інсульт виник у 5 (4,85 %), смерть – у 3 (2,9 %), тромбоз периферійних артерій – у 2 (1,94 %) пацієнтів. Із серцево-судинними подіями асоціювалися чоловіча стать ($P=0,03$); III–IV функціональний клас за NYHA ($P=0,048$); індекс маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) ≥ 130 г/м² ($P=0,009$); індекс об'єму лівого передсердя ≥ 48 мл/м² ($P=0,008$); феномен спонтанного контрастування у вушку лівого передсердя (ВЛП) 3–4+ ($P=0,04$); тромб у ЛШ ($P=0,005$). Середня швидкість вигнання із ВЛП ≤ 30 см/с вірогідно асоціювалася з інсультом ($P=0,03$). Протягом дворічного спостереження наявність НІМ не асоціювалася із подальшими серцево-судинними подіями. У межах моделі логістичної регресії незалежними предикторами серцево-судинних подій у пацієнтів з неклапанною ФП були феномен спонтанного контрастування 3–4+ ($\chi^2=4,1$; $P=0,04$) і тромб у ЛШ ($\chi^2=4,1$; $P=0,04$).

Комплексний підхід к оцeнкe електричeскої нестaбильности предсердий у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий

А.Н. Соловьян, С.Ю. Савицкий

44 Complex approach for assessment of atrial electrical instability in patients with paroxysmal atrial fibrillation

G.M. Solovyan, S.Yu. Savitsky

Цель – изучить электрическую нестабильность предсердий на основании структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности ритма, электрофизиологических свойств и показателей нейрогуморальной регуляции сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от индуцирования аритмии во время проведения чреспищеводного электрофизиологического исследования. В исследование включено 133 пациента с пароксизмальной ФП неклапанного генеза. Чреспищеводная электростимуляция левого предсердия с возрастающей частотой (до 200 имп/мин) и сверхчастая применена для увеличения вероятности индуцирования устойчивых пароксизмов ФП. В 1-ю группу вошли 103 больных с индуцированным пароксизмом ФП; во 2-ю – 30 пациентов, у которых пароксизм ФП не был достигнут. Использовали двухмерную и доплер-эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с анализом вариабельности ритма сердца. Электрическая нестабильность предсердий (по данным ХМ ЭКГ) у больных с индуцируемым пароксизмом ФП проявлялась увеличением количества наджелудочковых экстрасистол и показателей RMSSD и PNN50. Высокая уязвимость предсердий у больных с индуцированным пароксизмом обусловлена снижением частотной характеристики стойкого пароксизма ФП, уменьшением длины предсердного цикла во время аритмии, ухудшением функции синусового узла. У больных с индуцированным пароксизмом ФП возрастание уязвимости предсердий связано с повышением тонуса парасимпатической регуляции. В момент запуска аритмии преобладают компоненты, определяющие активацию симпатoadrenalовой системы. Существенным основанием для формирования механизма microg-entry и запуска ФП является повышение концентрации тромбоксана во время индукции ФП.

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Можливості CPAP-терапії в корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну

Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко

55 Capabilities of CPAP-therapy in correction of arterial stiffness in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea

N.A. Krushynska, Yu.M. Sirenko

Мета – оцінити пружно-еластичні властивості артерій у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) із синдромом обструктивного апное сну (СОАС) та можливості CPAP-терапії в корекції їх порушень на тлі прийому стандартної антигіпертензивної терапії упродовж 9 місяців. Обстежено 95 пацієнтів – 71 хворого на АГ із СОАС та 24 хворих на АГ без СОАС (вік – у середньому (52,00±2,63) року). Хворим проводили оцінку денної сонливості методом опитування за шкалою Epworth Sleepiness Scale, сомнологічне дослідження за допомогою портативного монітора, ехокардіографію, добове моніторування артеріального тиску, визначали центральний аортальний тиск (ЦАТ) та пружно-еластичні властивості артерій методом аплаційної тонометрії. У хворих на АГ із СОАС виявлено вірогідно вищу швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу (ШППХел) ($P < 0,02$) порівняно з пацієнтами без порушень дихання під час сну. У підгрупі хворих із СОАС, які впродовж у середньому 9 міс отримували лікування методом CPAP ($n=16$), виявлено вірогідне зниження ШППХел на 2,36 м/с ($P < 0,02$). У підгрупі хворих із СОАС, які не отримували лікування методом CPAP ($n=55$), спостерігали тенденцію до зростання ШППХел на 0,75 м/с. При повторному обстеженні виявлено вірогідну різницю щодо рівня ЦАТ між підгрупами без CPAP та CPAP-терапії ($P < 0,02$). Зроблено висновки про негативний вплив СОАС на показники еластичності артерій. Встановлено, що у хворих на АГ із СОАС лише поєднання CPAP-терапії та медикаментозного лікування сприяє поліпшенню показників еластичності артерій, зниженню рівня ЦАТ та досягненню цільових рівнів офісного артеріального тиску.

Популяційна кардіологія / Population cardiology

Клінічний фармакоеконічний аналіз у кардіологічній практиці

В.М. Корнацький, А.П. Дорогой, Ж.Г. Адарічева

65 Clinical pharmacoeconomic analysis in the cardiology practice

V.M. Kornatsky, A.P. Dorogoi, Zh.H. Adaricheva

Мета – дослідити особливості призначення лікарських засобів при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) в амбулаторно-поліклінічних умовах методом інтегрованого ABC-, VEN (Vital Essential Non-essential – життєво важливі, необхідні, другорядні) і частотного аналізу. Матеріалом дослідження були рекомендації лікарів у медичних картах амбулаторних хворих та після стаціонарного лікування. Ретроспективний аналіз рекомендацій проводили методом експертної оцінки за розробленим протоколом. У дослідженні розглянуто 213 протоколів (жінок – 112, чоловіків – 101) пацієнтів з АГ I та II стадії з різним ступенем підвищення артеріального тиску. Методом VEN-аналізу оцінювали відповідність призначень клінічним протоколам, настановам або рекомендаціям. Враховували класи рекомендацій, рівень доказів, результати рандомізованих досліджень та відповідних метааналізів. За наявності препарату в зазначених нормативних документах його відносили до категорії «V» (vital, життєво важливі): діуретики (тіазидні й петльові), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію і β -адреноблокатори. Встановлено, що на кожного пацієнта з АГ у загальній клінічній практиці припадає близько 4 лікарських засобів (4,3 – для жінок, 3,6 – для чоловіків). Переважають препарати як оригінальні, так і генеричні іноземних виробників за наявності вітчизняних аналогів, хоча застосування препаратів вітчизняних виробників зменшує вартість лікування, збільшує доступність та прихильність пацієнтів до нього. Фіксовані комбіновані антигіпертензивні препарати призначають менше, ніж монотерапію відповідними компонентами окремо, що збільшує вартість лікування і зменшує прихильність до нього.

Клінічна фармакологія / Clinical pharmacology

Влияние длительной системной энзимотерапии на уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с остеоартрозом

В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, А.С. Козлюк, В.В. Братусь

73 The influence of the prolonged systemic enzyme therapy on cardiovascular risk in patients with osteoarthritis

V.M. Kovalenko, T.V. Talaeva, A.S. Kozliuk, V.V. Bratus

Цель – оценить влияние системной энзимотерапии (СЭТ) на снижение уровня сердечно-сосудистого риска (ССР) у лиц с остеоартрозом и определить, насколько данный эффект определяется воздействием терапии на интенсивность системного воспаления и традиционные факторы атерогенеза. Исследовали динамику основных показателей ССР у пациентов с остеоартрозом, которые в течение 6 мес получали

стандартное лечение (группа контроля), и пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии вобэнзим – препарат СЭТ (опытная группа). У пациентов контрольной группы отмечено прогрессирующее возрастание выраженности системного воспаления и оксидантного стресса на фоне повышения активности ангиотензинпревращающего фермента. Эти изменения сочетались с усилением проатерогенных изменений метаболизма липидов и глюкозы, спектра липопротеинов, выраженности их атерогенной и иммуногенной модификации. Параллельно возрастала степень генерализованного функционального и структурного ремоделирования стенки артериальных сосудов, особенно дисфункция эндотелия. У лиц, применяющих СЭТ, отмечено значительное угнетение системного воспаления, уменьшение интенсивности оксидантного стресса на фоне восстановления антиоксидантного потенциала плазмы. Практически нормализовалось содержание в плазме общего холестерина, значительно уменьшились нарушения спектра липопротеинов крови, степень их атерогенной и иммуногенной модификации. Полученные данные свидетельствуют, что применение СЭТ у лиц с остеоартрозом оказывает не только противовоспалительное действие, но и способствует уменьшению выраженности основных факторов ССР, предупреждает прогрессирование и частично восстанавливает морфофункциональные свойства стенки артериальных сосудов.

Прямое воздействие на ишемизированный миокард: изученные и новые возможности **85** Direct influence on the ischemic myocardium: studied and new opportunities

А.В. Курята, Ю.С. Кушнир

O.V. Kuryata, Yu.S. Kushnir

Рассмотрены свойства метаболического антиангинального препарата триметазидина и методы его применения у пациентов с ишемической болезнью сердца и стенокардией. Представлены результаты исследований, посвященных использованию триметазидина в лечении больных, перенесших аортокоронарное шунтирование и чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику. Применение триметазидина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также у больных после реваскуляризации является перспективным и клинически значимым направлением, которое требует дальнейшего изучения.

Спостереження з практики / Case report

Аспирация внутрикоронарных тромбов у пациентов с острым коронарным синдромом со стойкой элевацией сегмента ST. Роль флотирующего тромба, его диагностика и лечение **94** Aspiration of the intracoronary thrombi in patients with acute coronary syndromes and persistent ST elevation. Role of the floating thrombus, diagnosis and treatment

М.Ю. Соколов, А.С. Кривчун

M.Yu. Sokolov, O.S. Kryvchun

Борьба с тромбозом у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST – одна из наиболее важных задач. Системный подход к решению этой проблемы – ключевой элемент успеха реперфузионной терапии. Считаем, что подход к инвазивному лечению должен быть дифференцирован, и в первую очередь основан на ангиографической оценке тромбоза. Максимальный эффект аспирации тромботических масс из инфарктзависимого сосуда проявляется при оказании помощи больным с большими, флотирующими тромбами разного возраста. Эффективное устранение коронарных тромбов, с использованием современных аспирационных катетеров, является вспомогательной техникой, которая обеспечивает своевременную реперфузионную терапию у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST, снижает дистальную эмболизацию и улучшает миокардиальную перфузию. При накоплении опыта работы с данными катетерами и более детальной оценке ближайших и отдаленных послеоперационных результатов можно будет сделать вывод об их эффективности и безопасности в клинической практике.

Огляди / Reviews

Ложные хорды левого желудочка

104 Left ventricle false tendons

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, А.А. Даниленко

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, O.O. Danylenko

Рассматриваются современные представления об анатомии, эхокардиографических характеристиках и патофизиологии ложных хорд. Ложные хорды можно обнаружить примерно в половине исследованных человеческих сердец при аутопсии. Несмотря на то, что прошло более 100 лет с момента их первого описания, функциональное значение этих структур во многом остается неизученным. Высказано предположение, что они тормозят ремоделирование левого желудочка, но мало данных, подтверждающих это. Некоторые исследования показали, что ложные хорды могут уменьшить тяжесть функциональной митральной регургитации. Ложные хорды могут способствовать формированию субаортального стеноза и быть морфологическим субстратом нарушений ритма.

Лекції / Lectures

Цитрулін як маркер функціонального стану органів за умов патологічних станів **109** Citrulline as a marker of the functional state of organs under pathological conditions

Л.С. Мхітарян, О.Б. Кучменко, І.Н. Євстратова, Н.Г. Ліпкан, Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботько

L.S. Mkhitaryan, O.B. Kuchmenko, I.N. Ievstratova, N.G. Lipkan, N.M. Vasylynchuk, T.F. Drobotko

Амінокислота цитрулін – один із важливих регуляторів проміжного обміну в організмі. Основна кількість цитруліну синтезується в кишечнику із амінокислоти глутамін. Частково він може синтезуватися із амінокислоти аргінін. Одним із важливих джерел цитруліну є NO-синтази. Проте внаслідок дуже низької активності ферментів катаболізму цитрулін не може бути використаний в ентероцитах та виділяється в циркуляцію крові, звідки посилено захоплюється нирками. Нирки – це основний орган, в якому відбувається метаболізм цитруліну. Рівень цитруліну в плазмі крові демонструє різницю між його продукцією в кишечнику та подальшим метаболізмом у нирках. Рівень цитруліну вважають маркером функціональної активності кишечника, функціонального стану проксимальних каналців нирок, ступеня пошкодження нирок і наявності ниркової недостатності. Рівень цитруліну в плазмі крові зростає вже на початкових стадіях розвитку ниркової недостатності, ще до вірогідних змін вмісту креатиніну і сечовини в крові. Рівень цитруліну в крові може бути сурогатним маркером синтезу NO. Особливий інтерес становить цей показник у діагностиці серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою визначення вмісту цитруліну може бути використано як специфічний маркер пошкодження одного із органів-мішеней – нирок. Рівень цитруліну в крові може застосовуватися як маркер порушення обмінних процесів і визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Післядипломна освіта / Postgraduate education

Післядипломне навчання лікарів з методів функціональної діагностики **116** Postgraduate education of physicians on functional diagnostics methods

О.Й. Жарінов, В.О. Куць, О.А. Єпанчинцева, Г.П. Вережнікова, Л.О. Ткаченко, Н.О. Мохначова, Н.Ю. Васильєва

O.J. Zharinov, V.O. Kuts, O.A. Yepanchintseva, G.P. Verezhnikova, L.O. Tkachenko, N.O. Mokhnachova, N.Yu. Vasilyeva

Статтю присвячено питанням первинної підготовки та підвищення професійного рівня фахівців з функціональної діагностики в Україні. Підкреслюється необхідність підвищення якості підготовки лікарів суміжних спеціальностей та модернізації системи функціональної діагностики в Україні. Пропонуються можливі шляхи розв'язання проблеми з урахуванням досвіду інших країн.

Інформація / Information

До відома авторів

118 Information for authors

УДК: 616.131-005.7-085

Ефективність і безпечність системної тромболітичної терапії у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії та ризиком ранньої смерті

О.А. Коваль¹, О.М. Клигуненко¹, О.Ю. Муризіна¹, О.М. Павленко²¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро² КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР, Дніпро

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра тромбоемболія легеневої артерії, стратифікація ризику, шок, артеріальна гіпотензія, системна тромболітична терапія

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – оклюзія стовбура або основних гілок легеневої артерії часточками тромбу, сформованого у венах великого кола кровообігу або правих камерах серця [5]. Діапазон ознак ТЕЛА варіює від безсимптомних, випадково виявлених емболів або утворення геморагічних інфарктів легенів при емболії сегментарних гілок до масивної тромбоемболії, яка призводить до фатальних гемодинамічних порушень внаслідок гострої правощлуночкової недостатності [5, 14]. ТЕЛА посідає третє місце серед найчастіших причин смерті та друге – при раптовій смерті, внаслідок рефлекторної зупинки кровообігу, та є найчастішою причиною госпітальної летальності – близько 15 % у клінічній практиці. Але при своєчасному і правильному лікуванні близько половини цих хворих можна врятувати [5, 14].

Рекомендації з діагностики та лікування ТЕЛА, розроблені Європейським товариством кардіологів (ЄТК) у 2000 р., доповнені й структуровані у 2008 та оновлені у 2014 р., є дійсними також в Україні [3, 7, 8, 11, 15]. У 2006 р. їх положення було відображено в Українському національному консенсусі «Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування». Зміна підходів щодо стратифікації окремих ступенів ризику виникнення венозного тромбозу

та емболії, необхідність обґрунтування диференційованих показань до застосування неспецифічних та специфічних (фармакологічних) способів профілактики, що адаптовані до умов України, представлені у новому консенсусі «Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика» (2011) [1]. Екстрена медична допомога пацієнтам із ТЕЛА на догоспітальному етапі регламентована Уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України від 15.01.2014 р. № 34. На теперішній час частота ТЕЛА не має стійкої тенденції до зниження [2, 4, 6, 9]. У рекомендаціях ЄТК 2014 р. висвітлено особливості ТЕЛА при емболізації субсегментарних артерій. Також поглиблено стратифікацію пацієнтів з проміжним ризиком ранньої смерті: виокремлено групу хворих з проміжним-високим ризиком, які за представленими оновленнями потребують системної тромболітичної терапії (ТЛТ), і групу з проміжним-низьким ризиком, у якій ТЛТ не проводиться, а за лікувальною стратегією застосовується антикоагулянтна терапія. Визначено стратифікатори, які дозволяють провести оцінку ризику ранньої смерті у хворих із гострою ТЕЛА за допомогою валідизованих індексів, переважно PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – оригінальною або спрощеною шкалою. Для визначення прогнозу в оновленому

Коваль Олена Акіндівна, д. мед. н., проф.
49044, м. Дніпро, вул. Вернадського, 9
Тел. +380 (56) 370-41-26. E-mail: koval_olena@ukr.net

Консенсусі (ЄТК, 2014) поряд із D-димером важлива роль надається дослідженню маркерів пошкодження міокарда – кардіоспецифічних тропонінів I або T. У разі їх підвищення на висоті виявів гострої ТЕЛА, незалежно від застосовуваних аналізів і порогових значень, ризик ранньої смертності становить 12–44 % як у нестабільних, так і гемодинамічно стабільних хворих. Водночас підвищення рівня тропонінів у групі пацієнтів з нормальним рівнем артеріального тиску має обмежене прогностичне значення. Цей клінічний і діагностичний алгоритм дозволяє розподілити проміжний-високий і проміжний-низький ризик, що визначає подальшу стратегію реперфузійної терапії, яка є необхідною у хворих із шоком та артеріальною гіпотензією (2000, 2008), та вперше (2014) рекомендована у пацієнтів з проміжним-високим ризиком з ранніми ознаками гемодинамічної декомпенсації [11].

У рекомендаціях ЄТК 2014 р. всебічно уточнено й розширено категорії хворих, яким показана реперфузійна терапія у гострий період ТЕЛА. Це може дозволити швидше відновлення легеневої перфузії через зменшення тиску й опору в легеневій артерії, ніж при застосуванні тільки антикоагулянтної терапії. Верхня межа цільового терапевтичного вікна для проведення ТЛТ – 48 год від появи клінічних симптомів ТЕЛА, але зазначена доцільність і можливість тромболізу – протягом 6–14 діб. Наведено протипоказання до ТЛТ – абсолютні, які можуть стати відносними в пацієнтів з ТЕЛА з високим ризиком. Проаналізовано ефективність і безпечність реперфузійної терапії хворих з проміжним-високим ризиком виникнення ТЕЛА. Запроваджено прискорені, менше 2 год, болюсні режими введення тромболітиків першого покоління – стрептокінази або урокінази, а також рекомбінантного людського активатора плазміногену тканинного типу (rt-PA) альтеплази – II покоління [11]. Представлено сучасні ризики ТЛТ, зокрема внутрішньочерепний крововилив (геморагічний інсульт). Після ТЛТ вони виникають у 2,2 % пацієнтів при застосуванні різних схем введення тромболітиків усіх поколінь, і ризик підсилюється наявністю супутніх захворювань. У хворих із мобільними тромбами у правих відділах серця переваги тромболізу також можуть бути заперечені [11].

Позитивний клінічний результат ТЛТ, підтверджений за допомогою ехокардіографії на 36-ту годину, виявляється в цілому в 90 % хво-

рих, якщо реперфузійну терапію розпочато протягом 48 год після появи перших симптомів ТЕЛА. Госпітальна летальність нижча у гемодинамічно нестабільних пацієнтів, яким проведено реперфузію, порівняно з хворими, яким ТЛТ не виконано з об'єктивних причин. Однак загальна летальність – короткострокова смертність від усіх причин – перевищує 20 %, незважаючи на проведений тромболізис [11].

На сьогодні немає достатньої кількості досліджень ефективності й безпечності ТЛТ у хворих з проміжним-високим ризиком згідно з новою стратифікацією 2014 р.

Мета роботи – оцінити ефективність і безпечність проведення системної тромболітичної терапії у хворих із гострою тромбоемболією легеневої артерії залежно від ступеня ризику виникнення ранньої смерті.

Матеріал і методи

Представлено результати ініціативного контрольованого проспективного нерандомізованого дослідження, заснованого на даних лікування 32 хворих із гострою ТЕЛА у відділенні інтенсивної терапії № 1 КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДОР. Досліджувана вибірка складалася з 21 (66 %) чоловіка та 11 (34 %) жінок. Середній вік пацієнтів – $(54,6 \pm 14,6)$ року (30–75 років). Усі хворі були з первинним епізодом ТЕЛА. У нестабільному стані з порушеною гемодинамікою (шок або артеріальна гіпотензія) надійшло 19 (59,4 %) пацієнтів. У них не було тромбозу іншої локалізації. У 13 (41 %) хворих за допомогою ультрасонографії підтверджено проксимальний тромбоз нижніх кінцівок. У 4 (12,5 %) пацієнтів, вік яких становив (38 ± 3) роки, розвитку ТЕЛА протягом попередніх 4 тиж передувала скелетна травма нижніх кінцівок із госпіталізацією, у 2 із них проведено металоостеосинтез, проте сам розвиток ТЕЛА відбувся на тлі сповільненої консолідації уламків. Прийом оральних контрацептивів зареєстровано в однієї жінки віком 34 років. Пацієнти не мали онкопатології, ожиріння.

Тривалість клінічних симптомів захворювання (виникнення задишки та плеврального болю) становила близько 1 тиж – у 4 хворих, понад 24 год – у 17, до 12 год – в 11 осіб.

Діагностичну та лікувальну програму здійснювали відповідно до Рекомендацій з діагнос-

тики та лікування ТЕЛА [3, 8]. В усіх хворих ТЕЛА була візуалізована за допомогою мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії (МСКТ), легенів у ангіорежимі з болюсним підсиленням легеневої артерії йогексолем (томогексол, «Фармак», Україна) на спіральному комп'ютерному томографі Toshiba Activion-16 за протоколом Thorax HCT 5 mm Sure Start. Загальний час перебування пацієнта у залі дослідження – до 10 хв, підготовчий етап – до 6 хв, КТ-візуалізація – до 4 хв.

Госпітальний тромболізис під час лікування у відділенні інтенсивної терапії проведено 20 пацієнтам стрептокіназою у короткотривалому режимі (1500 000 МО протягом 2 год); 12 хворим – тканинним активатором плазміногену – альтеплазою – загальну дозу 100 мг вводили впродовж 2 год: 10 мг як внутрішньовенний болюс – 1–2 хв, надалі – 90 мг як внутрішньовенну інфузію протягом 2 год.

Трансторакальну ехокардіографію проведено за стандартною методикою ультразвуковим сканером Ultima PA («Радмир», Україна), датчик PA 2,5 МГц. За рекомендаціями ЄТК / Європейського респіраторного товариства 2009 р. та Європейської асоціації з ехокардіографії 2010 р. використовували довільні критерії щодо виявлення можливої легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) і додаткових параметрів ехокардіографії, які передбачають ЛАГ: збільшення швидкості регургітації на легеневому клапані й зменшення часу прискорення фракції викиду (ФВ) правого шлуночка в артерію [10, 13].

Вимірювання концентрації D-димера та Т-тропоніну проведено методом кількісного імунологічного експрес-аналізу діагностичною системою Cardiac reader із портативним пристроєм Cobas h 232 (Roche, Німеччина) із використанням тест-смужок Roche cardiac. Використовували цільну венозну кров пацієнта із додаванням антикоагулянта (гепарин) *in vitro*. Верхня межа референсного діапазону значень: для D-димера – 0,5 мкг/мл; для Т-тропоніну – 0,1 нг/мл, якщо значення вище – можливе пошкодження міокарда. Час реакції становив до 12 хв від забору крові.

Критерії залучення в дослідження: пацієнти з високим та проміжним-високим ризиком із гострою ТЕЛА, підтвердженою за результатами МСКТ, дані якої свідчать про наявність тромбу щонайменше сегментарного, навіть більш проксимального рівня, і відповідають значному

емболічному навантаженню. Критерії вилучення: наявність у пацієнта абсолютних протипоказань до проведення системної ТЛТ.

Розподіл груп здійснено відповідно до рекомендацій ЄТК (2014) методом стратифікації ризику ранньої смерті – летального наслідку в стаціонарі або впродовж 30 діб після епізоду ТЕЛА, що перевищує 15 %.

Перша група (n=20) – пацієнти з високим ризиком з гострою ТЕЛА, яка супроводжувалася шоком або артеріальною гіпотензією: 13 (65 %) чоловіків і 7 (35 %) жінок. Вік хворих – 30–75 років, у середньому (52,5±13,5) року. Гемодинамічна нестабільність була зумовлена саме обструкцією гілок легеневої артерії, розвивалася у хворого ще на догоспітальному етапі й не усувалася при наданні первинної медичної допомоги бригадами швидкої медичної допомоги (ШМД). Залежно від глибини й особливостей серцево-судинних розладів у межах цієї групи сформовано дві підгрупи: 1А (n=8) – пацієнти з гострою ТЕЛА, ускладненою обструктивним шоком: 6 чоловіків і 2 жінки віком у середньому (52,8±10,4) року; 1Б (n=12) – пацієнти з гострою ТЕЛА, що супроводжувалася артеріальною гіпотензією, але без шоку: 7 чоловіків і 5 жінок віком у середньому (51,5±16,1) року. Вік хворих подібний (U=28,5, P=0,52) до такого у підгрупі 1А.

Друга група (n=12) – пацієнти з проміжним-високим ризиком, у яких перебіг гострої ТЕЛА відбувався без шоку та артеріальної гіпотензії: 8 (66 %) чоловіків та 4 (34 %) жінки віком 34–75 років, у середньому (58,5±14,5) року (вік подібний (H=1,4; P=0,09) до такого у хворих 1-ї групи).

Первинна кінцева точка проведеного дослідження – госпітальна летальність. Вторинні кінцеві точки: ускладнення при застосуванні ТЛТ, стан гострої кардіореспіраторної недостатності через 24 та 36 год.

Первинну статистичну обробку даних проводили за допомогою онлайн-калькулятора. Після досягнення вибіркою необхідної статистичної потужності сформовано базу даних, у якій немає пропущених даних. Математичний аналіз результатів дослідження здійснено за допомогою пакета статистичного аналізу даних Statistica (StatSoft, версія 6.1, ліцензована). Проведені статистичні процедури в модулі Nonparametric Statistics: для порівняння двох незалежних груп використано критерій однорідності U Манна – Уїтні, для визначення різниці ознак до і після

Таблиця 1

Валідизовані діагностичні критерії (за даними неінвазивних тестів) для діагностики гострої ТЕЛА та оцінки ризику 30-денної смерті

Показник	1-ша група (n=20)		2-га група (n=12)	Критерій Краскела – Волліса
	1А (n=8)	1Б (n=12)		
Ревізований женевський бал (G. le Gal та співавт., 2006)				$H_{1-2}=0,32$ $P=0,85$ $\chi^2_{1-2}=4,8$ $P=0,09$
Оригінальна версія Висока ймовірність ≥ 11 Середня ймовірність 4–10	10,9 \pm 2,1 11 [10; 11] 8–15	10,6 \pm 4,1 14 [7; 15] 5–17	11,8 \pm 3,6 13 [9,5; 14] 5–16	
Спрощена версія Висока ймовірність ≥ 5 Середня ймовірність 2–4	4 [4; 4] 3–5	4 [3; 5] 2–6	4 [3,5; 5] 2–6	
D-димер < 0,5 мкг/мл	2,65 \pm 1,11 0,9–4,01	2,70 \pm 0,99 1,1–4,4	3,75 \pm 1,01 2,8–6,12	$H_{1-2}=4,6$ $P=0,10$ $\chi^2_{1-2}=2,48$ $P=0,29$
PESI, бали оригінальна версія				$H=16$ $P<0,001$ $\chi^2=1,4$ $P<0,01$
Референсний інтервал < 65	168,0 \pm 7,7 156–178	152,0 \pm 19,0 128–178	138,0 \pm 9,7 119–145	
Клас	V	(IV) V	(IV) V	
Дані МСКТ				
Бік ураження легень				$H_{1-2}=2,2$ $P=0,33$
Двобічне	6 (18,8 %)	9 (28,1 %)	9 (28,1 %)	
Тромб-«наїзник»	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	–	
Однобічне	–	2 (6,3 %)	3 (9,4 %)	
Дефекти наповнення у просвіті судин				$H_{1-2}=3,1$ $P=0,23$
У головних легеневих стовбурах з переходом на часткові артерії	8 (25,0 %)	9 (28,1 %)	8 (25,0 %)	
У часткових судинах з переходом на сегментарні артерії	–	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)	
Ступінь перекриття судини /характер контрастування судини / дефект наповнення				$H_{1-2}=0,58$ $P=0,75$
Повністю перекриває просвіт судини	6 (18,8 %)	8 (25,0 %)	7 (21,9 %)	
Перекриває просвіт судини на 2/3 або 1/3	2 (6,3 %)	4 (12,5 %)	5 (15,6 %)	

лікування, безперервно розподілених випадкових величин двох пов'язаних змінних – Z-критерій знаків, оскільки попередній особистий підрахунок виявив зміну абсолютних величин у кожному спостереженні. Для визначення однорідності всіх трьох досліджуваних груп застосовано критерій Краскела – Волліса, що є непараметричним аналогом дисперсійного аналізу. Описова статистика кількісних ознак представлена середніми, медіанами, стандартним відхиленням, мінімальним і максимальним значенням – $Me \pm \delta$ (min, max).

Етика проведення дослідження: затверджено локальним етичним комітетом ДКОШМД, відповідає принципам Гельсінської декларації.

Тривалість лікування у відділенні інтенсивної терапії становила 3–12 діб ((4,1 \pm 1,2) доби). Дослідження проводилося в період від січня 2014 р. до березня 2015 р.

Результати та їх обговорення

За клінічними параметрами визначено загальновибірковий прогноз негативного наслідку ТЕЛА, за даними PESI він відповідав найвищому класу ризику – V: дуже високий ризик 30-денної смерті (табл. 1).

У всіх хворих частота дихальних рухів (ЧДР) при надходженні становила 28–40 за 1 хв (у середньому (34,0 \pm 3,1) за 1 хв), сатурація крові киснем (SpO_2) була знижена до 82–88 % (у середньому (85,0 \pm 1,5) %), що відповідало критичному рівню гіпоксемії; була вираженою мовна задишка, однак ортопноє у цих хворих не спостерігали. Гематокритне число з урахуванням віку і статі пацієнтів було в межах референсного діапазону – (43,6 \pm 4,9) % (35–54) – і було подібним ($H=0,49$, $P=0,78$) у досліджуваних групах. Проте це значення отримано на тлі інтенсив-

Таблиця 2
Клінічна характеристика пацієнтів досліджуваних груп при госпіталізації

Показник	Референсний інтервал	1-ша група (n=20)		2-га група (n=12)	Критерій Краскела – Волліса
		1А (n=8)	1Б (n=12)		
САТ, мм рт. ст.	120–139	70,0±3,7 60–70	80,0±5,0 60–90	135±15 115–140	H=23,3 P=0,001
ЧДР за 1 хв	12–16	36,0±1,7 36–40	33,0±5,0 32–36	31,0±2,5 28–36	H=18,9 P=0,0001
ЧСС за 1 хв	60–80	118,0±2,1 111–142	110,0±2,3 103–122	105,0±2,1 98–122	H=22,5 P=0,0001
SpO ₂ , %	≥ 97	83±3 83–87	86±3 83–87	88,0±1,0 85–89	H=17,5 P=0,0002
Креатинін, мкмоль/л	Чоловіки 70–105 Жінки 35–91	133±35	102±35	120±52	H=0,47 P=0,79
Кліренс креатиніну, мл/хв	Чоловіки 100–140 Жінки 85–105	73±38	74±32	86±47	H=4,3 P=0,11

Примітка. Розрахунок проведено за максимально зміненими значеннями. САТ – систолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

ної терапії, розпочатої на догоспітальному етапі. При дослідженні венозної крові (сироватка) із периферичної вени рівень креатиніну при надходженні становив (117±41) мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта – Голта – (77±41) мл/хв. Подібний в усіх досліджуваних групах рівень креатиніну наближався до верхньої межі референсного діапазону (табл. 2). Зниження функціонального ниркового резерву відбувалося в обох групах через гостру недостатність кровообігу різного (P<0,001) ступеня вираження і підтвердилося граничним рівнем значущості (P=0,11) щодо ШКФ.

Аналіз гемодинаміки показав, що всіх пацієнтів підгрупи 1А (n=8) госпіталізовано у стані тяжкого обструктивного шоку із попереднім діагнозом – ТЕЛА, розвиток симптомів був блискавичним, виражені ознаки периферичної гіпоперфузії тканин і шкірних покривів, відсутній діурез (див. табл. 2). Хворі доставлені реанімаційними бригадами ШМД із проведенням вазопресорної та інотропної терапії (допамін внутрішньовенно понад 10 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹). Після КТ-візуалізації ТЕЛА одразу проводили системну ТЛТ. Час цільового терапевтичного вікна після появи симптомів становив (5,2±2,0) год, референсний діапазон – до 48 год. Вихід із шоку після ТЛТ відбувався поступово. Першою клінічною ознакою поліпшення стану після ТЛТ було підвищення SpO₂ до (92±2) % через 2,5–3 год, яке збігалось зі зниженням дози інотропної підтримки (допамін – 8–5 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹, добутамін – 2,5–3 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹). Одночасно відбувалося повільне збільшення погодинного діу-

резу, проте зберігалася необхідність інотропної підтримки, тривалість якої у відділенні інтенсивної терапії становила (48±17) год. Через 24 год після проведеної ТЛТ ЧДР зменшилася до (24±2) за 1 хв, ЧСС – до (86±4) за 1 хв. Через 36 год тривало клінічно значуще зменшення ЧДР (Z=2,3, P=0,01) – на 42 %, ЧСС (Z=3,1, P<0,01) – на 22 %; збільшилися SpO₂ (Z=2,7, P=0,01) – на 16 % і САТ (Z=2,5, P=0,01) – на 46 %, що зареєстровано на тлі інотропної підтримки, яка у двох пацієнтів наближалася до завершення (табл. 3). Дані підгрупи представлено після цензурування вибірки – сталося два летальних наслідки хвороби.

У пацієнтів підгрупи 1Б (n=12) САТ при надходженні також був у діапазоні значень, що визначають артеріальну гіпотензію (див. табл. 2). Виявлено статистично значущу різницю (U=0,0, P<0,001) із показником у хворих підгрупи 1А, в яких перебіг ТЕЛА був ускладнений шоком. Гемодинамічна нестабільність, як головна характеристика усієї 1-ї групи, виявлялася показниками кліренсу креатиніну – зіставними в підгрупах (U=32,0, P=0,7). Виявлено статистично значущу різницю (U=2,0, P<0,001) за ЧСС, яка свідчила про наявність тахікардії (див. табл. 2). Звернення по медичну допомогу від початку перших клінічних симптомів: наростання задишки, помірного болю за грудниною у 5 (45 %) пацієнтів перевищувало 12 год. У 6 (55 %) хворих час від появи симптомів до різкого «погіршення» стану перевищував 24 год. Зниження артеріального тиску було визначено вже бригадою ШМД, проте на час госпіталізації у відділення САТ у хворих підтримувався завдяки симптоматичному лікуван-

Таблиця 3

Характеристика досліджуваних груп із гострою підтвердженою ТЕЛА за клінічними параметрами через 36 годин після системної тромболітичної терапії

Показник	Референсний інтервал	1-ша група (n=18)		2-га група (n=12)	Критерій Краскела – Волліса
		1А (n=6)	1Б (n=12)		
САТ, мм рт. ст.	120–139	98,0±4,5*	115±9	125±15	H=16,4 P=0,0003
ЧДР за 1 хв	12–16	21±2	20±3	22±2	H=5,5 P=0,063
ЧСС за 1 хв	60–80	86,0±4,5	84±4	85±5	H=0,25 P=0,88
SpO ₂ , %	≥ 97	96,0±1,0	96,0±1,0	96,0±1,5	H=0,85 P=0,56

Примітка. * Тривала інотропна підтримка допаміном, добутаміном.

ню. Одразу після КТ-візуалізації ТЕЛА (див. табл. 1) пацієнтам проводили системну ТЛТ. Після появи перших симптомів ТЕЛА час терапевтичного вікна ТЛТ був більшим і становив (18±6) год. Відновлення гемодинамічних показників у цій підгрупі відбувалося швидше. Спостерігали збільшення SpO₂ до 93–94 % уже через 0,5–1,0 год після ТЛТ. Тривалість вазопресорної та інотропної терапії була меншою, ніж у підгрупі 1А, і становила (4,5±1,5) год. Через 24 год реєстрували подібно до підгрупи 1А значуще зменшення ЧДР (P<0,01) до (23±2) за 1 хв, ЧСС (P<0,01) – до (84±4) за 1 хв; САТ становив (105±10) мм рт. ст. Через 36 год після ТЛТ визначали регрес серцево-легеневих розладів: ЧДР зменшилася (Z=3,0; P=0,003) майже на 40 %, ЧСС (Z=2,9; P=0,003) – на 22 %; збільшилися SpO₂ (Z=2,5; P=0,003) – на 13 %, САТ (Z=2,5; P=0,003) – на 45 % (див. табл. 3). Доведено подібність у підгрупах досліджуваних ознак на високому рівні статистичної значущості через 36 год після ТЛТ: за ЧДР (U=38,5; P=0,64), за ЧСС (U=19,5; P=0,28), за SpO₂ (U=28; P=0,36), як зберігалася відмінність за САТ (U=3,5; P<0,001), що підтверджувало доцільність формування підгруп у складі 1-ї групи – ТЕЛА із шоком та артеріальною гіпотензією.

У пацієнтів 2-ї групи визначено проміжний-високий ризик, на всіх етапах лікування ТЕЛА не супроводжувалася шоком або артеріальною гіпотензією, інотропну підтримку міокарда не застосовували (див. табл. 2). В осіб 2-ї групи зареєстровано більш пізні надходження – через 3–5 діб від розвитку перших симптомів, за віком подібні (U=54,5; P=0,25) до хворих 1-ї групи. Характерними клінічними симптомами одночасно із задишкою у 4 (12,5 %) пацієнтів були плев-

ральний біль, кровохаркання. Визначався однобічний біль у нижніх кінцівках, або біль при пальпації ноги, або її однобічний набряк, що відображало наявність венозного тромбозу. Первинно вимірювали концентрацію D-димера, для стратифікації ризику досліджували рівень Т-тропоніну, який у цій групі був незначно підвищений – до (0,034±0,011) нг/мл. Надалі проводили КТ-візуалізацію (див. табл. 1) та ехокардіографію. Відношення розмірів правого шлуночка до лівого дорівнювало 0,83±0,12. Вибіркова швидкість трикуспідальної регургітації становила (305±20) см/с, СТЛА – збільшений до (41±7) мм рт. ст., ФВ лівого шлуночка – (56±7) %, ударний об'єм – (57±9) мл.

У цій групі ми спостерігали і клінічну, і статистичну неоднорідність, зумовлену саме перебігом серцево-легеневих порушень через обструкцію малого кола кровообігу, менш виражену тахікардію при зниженні SpO₂ – до 87–89 %. У 9 пацієнтів анамнезу ішемічної хвороби серця не було. У двох хворих візуалізовано тромб у правому шлуночку. Тривалість цільового терапевтичного вікна для проведення ТЛТ у хворих цієї групи була найбільшою – (101±17) год ((4,2±0,8) доби). Під час застосування ТЛТ ускладнень не спостерігали, проте відновлення було повільнішим, зберігалася задишка. Через 24 год після ТЛТ рівень САТ не змінився і становив (128±13) мм рт. ст., ЧДР зменшилася (P<0,01) до (24±2) за 1 хв, ЧСС (P<0,01) – до (94±7) за 1 хв. Через 36 год SpO₂ збільшилася (Z=2,2; P=0,01) – на 12 %; ЧДР зменшилася (Z=2,5; P=0,01) на 25 %, ЧСС (Z=3,1; P=0,01) – на 13 % (див. табл. 3). На відміну від показників у хворих 1-ї групи, САТ не змінився (Z=0,76; P=0,45), тоді як зменшився у середньому на 6 %, що пояснювалося сприятли-

вою гемодинамічною відповіддю на фармакологічне усунення обструкції. Клінічне поліпшення відбувалося повільно через 36–48 год. Множинне порівняння із 1-ю групою через 36 год (див. табл. 3) після ТЛТ визначило подібність за SpO_2 та ЧСС, що відображало регрес серцево-легеневих розладів і підтверджувало ефективність проведеного тромболізу, виправдовуючи необхідність агресивного лікування. Статистично значуща різниця ($P < 0,001$) за САТ (див. табл. 3) зумовлена різним ступенем вихідної гострої серцевої недостатності: шок – артеріальна гіпертензія – початкові вияви серцево-легеневої декомпенсації. Граничний рівень подібності за ЧДР (див. табл. 3) пояснюється, по-перше, однократним цензуруванням даних 1-ї групи, по-друге, вихідна внутрішня неоднорідність 2-ї групи посилилася при різній первинній відповіді на ТЛТ.

Ускладнення в дослідженні за кінцевими точками. Розвиток термінального стану із летальним наслідком відбувся на тлі проведення ТЛТ стрептокіназою у 2 (6,3 %) пацієнтів віком 42 і 46 років, які належали до 1-ї групи і початково були нестабільними, із кардіогенним шоком. Зупинка кровообігу в них відбулася на тлі проведення ТЛТ через «неефективне серце». Ще в одного хворого після проведеного тромболізу (альтеплазою) виходу із кардіогенного шоку не сталося, зупинка кровообігу розвинулася на 4-ту добу на тлі інтенсивної терапії – застосування вазопресорів та штучної вентиляції легень. У однієї (3,1 %) пацієнтки віком 75 років (2-га група) після переведення в кардіологічне відділення наприкінці 4-ї доби після ТЛТ розвинувся геморагічний інсульт (внутрішньомозковий крововилив у лобній ділянці із проривом у шлуночки) із летальним наслідком. Початково у хворої не було патології центральної нервової системи, неконтрольованої артеріальної гіпертензії та цукрового діабету. У відділенні інтенсивної терапії померло 4 (12,5 %) пацієнти. Ще в одного хворого 1-ї групи (чоловік віком 70 років) летальний наслідок стався на 12-ту добу вже під час лікування у кардіологічному відділенні. Таким чином, госпітальна летальність у нашому дослідженні становила 15,6 % та зареєстрована у групі осіб з високим ризиком.

Обмеження в дослідженні: невелика загальна кількість спостережень, яка обумовила і незначну кількість ускладнень у підгрупах; використано різні тромболітичні засоби.

Висновки

1. Клінічна структура пацієнтів із гострою тромбоемболією легеневої артерії, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, відповідає сучасній стратифікації ризику ранньої смерті згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2014 р.

2. Вираженість і ступінь емболічного навантаження на сегментарному та більш проксимальному рівні за даними комп'ютерної томографії у пацієнтів з високим і проміжним-високим ризиком співвідносяться із прогностичною оцінкою ризику ранньої смерті від гострої тромбоемболії легеневої артерії, визначеної за сучасним валідизованим індексом PESI – клас V.

3. Проведення системної тромболітичної терапії, враховуючи значне ураження кровотоку за даними мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії незалежно від виду тромбоемболії в пацієнтів з проміжним-високим ризиком, навіть за відсутності артеріальної гіпотензії, є клінічно виправданим і сприяє швидкому відновленню сатурації крові киснем, поліпшенню показників центральної гемодинаміки.

Висловлюємо щирю подяку всьому персоналу відділення інтенсивної терапії № 1 за проведеної роботу, яку ми узагальнили в цій статті.

Література

1. Бойко В.Н., Березницький Я.С., Венгер І.К. та ін. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика. Міждисциплінарні клінічні рекомендації. – К., 2011. – 110 с.
2. Дзяк Г.В., Василенко А.М., Потабашний В.А., Шейко С.А., Васильєва Л.И. Почему диагноз ТЭЛА впервые чаще ставят патологоанатоми, а не клиницисты? // Здоров'я України. – 01.04.2015. – С. 43.
3. Европейские рекомендации по ведению пациентов с острой тромбоемболией легочной артерии: ключевые положения // Здоров'я України. – 04.12.2014. – С. 43.
4. Кузик П.В. Фатальна тромбоемболія легеневої артерії: клініко-патоморфологічна характеристика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.02; Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. – Л., 2010. – 20 с.
5. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. Симпозиум : тромбоемболія легочной артерии : алгоритмы диагностики и лечения // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 3 (34). – С. 10–26.
6. Полівенок І.В. Тромболітична терапія тромбоемболії легеневої артерії: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.30; МОЗ України. – Дніпропетр. держ. мед. акад. – Дніпропетровськ, 2003. – 20 с.
7. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2014 року з ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії // Серце і судини. – 2014. – № 4 (48). – С. 7–14.
8. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2014 року з ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії // Серце і судини. – 2015. – № 1 (49). – С. 7–14.

9. Тодуров Б.М. Методи хірургічного і медикаментозного лікування та засоби профілактики тромбоемболії легеневої артерії та тромбозу системи нижньої порожнистої вени: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.03; АМН України, Інститут хірургії та трансплантології. – К., 2005. – 33 с.
10. Galie N., Hoeper M. M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30 (20). – P. 2493–2713.
11. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (43). – P. 3033–3073.
12. Pruszczyk P., Goliszek S., Lichodziejewska B. et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute Pulmonary Embolism // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – Vol. 7 (6). – P. 553–560.
13. Rudski L.G., Lai, W.W., Afilalo G. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23 (7). – P. 685–713.
14. Tapson V.F. Гостра тромбоемболія легеневої артерії // *Медицина світу.* – 2008. – Т. 24, N 2. – С. 68–80.
15. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (18). – P. 2276–2315.

Надійшла 28.01.2016 р.

Эффективность и безопасность системной тромболитической терапии у больных с острой тромбоемболией легочной артерии и риском ранней смерти

Е.А. Коваль¹, Е.Н. Клигуненко¹, О.Ю. Мурызина¹, А.Н. Павленко²

¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепро

² КУ «Днепропетровское клиническое объединение скорой медицинской помощи» ДООС, Днепро

Цель работы – оценить эффективность и безопасность проведения системной тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с острой тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА) в зависимости от степени риска возникновения ранней смерти.

Материал и методы. Результаты контролируемого проспективного нерандомизированного исследования основаны на данных лечения с проведением ТЛТ у 32 больных с первичным эпизодом острой ТЭЛА в отделении интенсивной терапии. Исследуемая выборка пациентов – 21 (66 %) мужчина и 11 (34 %) женщин в возрасте (54,6±14,6) года. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014) проведена стратификация нестабильных пациентов с шоком или артериальной гипотензией и пациентов с промежуточным-высоким риском с сохраненными показателями гемодинамики, но значительным двусторонним эмболическим повреждением, подтвержденным с помощью мультidetекторной спиральной компьютерной томографии (МСКТ), верифицированных признаков дисфункции правого желудочка и положительных биомаркеров повреждения миокарда.

Результаты. Риск 30-дневной смерти, определенный по клиническим параметрам PESI, составил (152±18) баллов (V класс). Терапевтическое окно ТЛТ составило (5,2±2,0) ч после появления симптомов ТЭЛА, сопровождающейся развитием шока, на фоне артериальной гипотензии – 12 ч, в группе с промежуточным-высоким риском – (4,2±0,8) сут. У пациентов с шоком первым проявлением улучшения клинического состояния после проведенной ТЛТ было повышение SpO₂ с (85,0±1,5) до (92±2) %, регистрируемое через 2,5–3 ч, что сопровождалось снижением дозы инотропной поддержки, уменьшением тахипноэ, увеличением почасового диуреза. Разрешение шока с последующим восстановлением систолического артериального давления (САД) происходило на фоне более длительной вазопрессорной терапии, чем только при гипотензии. При применении ТЛТ осложнений не наблюдали, однако восстановление дыхания происходило более медленно, сохранялась отдышка. САД не изменилось и составляло (128±13) мм рт. ст. Через 24 ч после ТЛТ во всех группах уменьшились частота дыхательных движений и частота сокращений сердца. Через 36 ч группы были сопоставимы по данным показателям, что отображало регресс кардиореспираторных нарушений и подтверждало эффективность проведенной ТЛТ, оправдывая необходимость агрессивных методов лечения.

Выводы. Подтвержденная по данным МСКТ тяжесть эмболической нагрузки на сегментарном и более проксимальном уровне у пациентов с высоким и промежуточным-высоким риском соотносится с прогностической оценкой риска ранней смерти от ТЭЛА, определенной валидным индексом PESI как класс V. Проведение системной ТЛТ у пациентов с промежуточным-высоким риском, даже при отсутствии артериальной гипотензии, оправдано клинически, поскольку способствует быстрому восстановлению SpO₂ и центральной гемодинамики.

Ключевые слова: острая тромбоемболія легочної артерії, стратифікація ризику, шок, артеріальна гіпотензія, системна тромболітична терапія.

Effectiveness and safety of the systemic thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism and risk of early death

O.A. Koval¹, O.M. Kligunenko¹, O.Yu. Muryzina¹, O.M. Pavlenko²

¹ *Dnipropetrovsk Medical Academy of Healthcare Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine*

² *Dnipropetrovsk Clinical Hospital of the Urgent Medical Aid, Dnipro, Ukraine*

The aim – to evaluate the effectiveness and safety of systemic thrombolysis (TL) in acute PE depending on hospital mortality risk.

Material and methods. 32 patients, among them 21 men (66 %) and 11 women, 54.6±14.6 yrs old, admitted to the intensive care unit with the first episode of acute PE and receiving TL were involved into prospective nonrandomized investigation. According to the ESC Guidelines on PE (2014) patients were stratified as unstable, having shock or hypotension (19; 59.4 %) and patients with intermediary-high mortality risk with stable hemodynamic indexes but massive bilateral emboli according to multispiral computer tomography data (angio regimen), verified signs of the right ventricular overload and positive troponin tests.

Results. General PESI index of the group was 152±18 (119–178) points, which constituted class V of the 30-days mortality risk. Time from symptoms onset to TL fluctuated from 5.2±2.0 hrs in the subgroup with shock, 12.0 hrs in hypotension subgroup and 4.2±0.8 days in the intermediary-high risk subgroup. The first clinical sign of the status amelioration in the shock group was SpO₂ increase from 85±1.5 (82–88) to 92±2 % in 2.5–3.0 hrs, coinciding with decrease of the inotropes dose, tachypnoe and increased diuresis. Medium time of inotrope and vasopressor support in the shock subgroup was longer than in only hypotension group (4.5±1.5 hrs) with further systolic AP restoration to 105±10 mm Hg. In the intermediary-high risk subgroup Wells index was 7–8 points in original version, and revised Geneva Score – 13±2 points. Disease course in this subgroup was not complicated, nevertheless the clinical status restoration was slower with longer dyspnea preservation. In the next 24 hrs after TL hemodynamic indexes were stable in all subgroups. In 36 hrs all subgroups were completely comparable regarding breath rate per min (P=0.063), SpO₂ (P=0.56) and heart rate (P=0.88).

Conclusions. Severity of the embolic overload at the segmentary and more proximal vessel level is comparable with their PESI index both in high and intermediary-high risk patients with PE according to multidetector CT data. Systemic TL in the intermediary-high risk subgroup even with absence of arterial hypotension is a clinically reasonable procedure favoring more rapid SpO₂ renovation and hemodynamic stabilization.

Key words: acute pulmonary embolism, risk stratification, shock, arterial hypotension, systemic thrombolysis.

УДК 616.126.52-036-073.48+616.13-004.6

Клінічна та ехокардіографічна характеристика пацієнтів з аортальним стенозом залежно від наявності атеросклерозу вінцевих артерій

Н.В. Понич¹, О.Й. Жарінов², О.А. Єпанчинцева^{1, 2}, Б.М. Тодуров^{1, 2}¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аортальний стеноз, атеросклероз вінцевих артерій, ехокардіографічні параметри

Аортальний стеноз (АС) – найбільш поширена в сучасному світі клапанна вада серця. Характеризується несприятливим природним перебігом і прогнозом виживання хворих, асоціюється з погіршенням якості життя та високою смертністю [4, 5]. Етіологічні фактори АС залежать від віку пацієнтів: у молодому і середньому віці АС виникає переважно на тлі двостулкового аортального клапана (АК), який діагностують у 0,5–2,5 % популяції, а в похилому і старечому віці домінує дегенеративний АС. Його виявляють в 1,3 % осіб віком 65–75 років, 2,4 % – 75–85 років і 4 % – понад 85 років [11, 14]. Наголосимо, що в пацієнтів старших вікових груп АС часто, але не завжди поєднується з атеросклеротичним ураженням вінцевих артерій (ВА) [16]. У пацієнтів з АС віком понад 70 років стенозуювальний атеросклероз ВА виявляють у 50 % випадків, а в осіб віком понад 80 років – у 65 % [6].

Методом вибору в лікуванні АС є операція протезування аортального клапана (ПАК). Згідно з узгодженими рекомендаціями, операцію ПАК потрібно здійснювати у всіх пацієнтів з тяжким АС, що мають симптоми [14, 18]. Але критичний АС не завжди асоціюється з клінічними симптомами. Вони можуть з'являтися вже на етапі декомпенсації вади та зниження фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). А це, своєю чергою, зумовлює надто пізнє виконання ПАК.

Несвоєчасне скерування пацієнтів з вираженим АС для виконання ПАК нерідко трапляється у повсякденній клінічній практиці [1]. Утім, спеціальних спостережень, які б дозволили оцінити своєчасність заміни АК порівняно з чинними узгодженими рекомендаціями, у нашій країні не здійснювали. Крім того, оскільки в пацієнтів з атеросклерозом ВА, відібраних для ревазуляризації, АС може бути виявлений як супутня патологія, можна припустити наявність відмінностей вираженості АС у пацієнтів залежно від наявності стенозуювальних атеросклеротичних уражень ВА.

Мета дослідження – оцінити в реальній практиці клінічні характеристики пацієнтів з аортальним стенозом, відібраних для операції протезування аортального клапана, залежно від наявності атеросклерозу вінцевих артерій.

Матеріал і методи

У «зрізовому» одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при клініко-інструментальному обстеженні 82 пацієнтів з вираженим АС, послідовно підготовлених для операції ПАК. Серед них 55 (67,1 %) – з ізольованим АС, 27 (32,9 %) – з АС у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) і стенозуювальним атеросклерозом ВА. Пацієнти були відібрані для виконання операції ПАК з аортокоронарним

Жарінов Олег Йосипович, д. мед. н., проф., зав. кафедри 02660, м. Київ, вул. Братиславська, 5а
Тел. +380 (44) 291-61-30. E-mail: oleg_zharinov@hotmail.com

шунтуванням (АКШ) або без АКШ у ДУ «Інститут серця МОЗ України» у період із січня 2014 р. до липня 2015 р. Середній вік пацієнтів становив (56 ± 22) роки (від 34 до 78 років). Серед обстежених було 50 (61,0 %) чоловіків та 32 (39,0 %) жінки. У 33 (40,2 %) пацієнтів діагностовано стабільну стенокардію напруження I функціонального класу (ФК), у 26 (31,8 %) – II ФК, у 22 (26,8 %) – III ФК, в 1 (1,2 %) – IV ФК за класифікацією Канадського кардіоваскулярного товариства, у 4 (4,8 %) – післяінфарктний кардіосклероз (перенесений інфаркт міокарда (ІМ) у терміни від 3 міс до 13 років). Серед обстежуваних у 5 реєстрували підвищення артеріального тиску 1-го ступеня, у 46 – 2-го ступеня, у 9 – 3-го ступеня за класифікацією Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (2007). Ознаки хронічної серцевої недостатності (СН) спостерігали у всіх 82 пацієнтів, серед них у 61 (74,4 %) – ІА і 21 (25,6 %) – ІІБ стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка. П'ять (6,1 %) хворих раніше перенесли гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторну ішемічну атаку (ТІА). Цукровий діабет 2-го типу виявили у 12 пацієнтів (14,6 %). Медіана рівня загального холестерину становила 5,1 (квартилі 4,9–6,0) ммоль/л, креатиніну – 100,5 (81–120) мкмоль/л, калію – 4,35 (3,9–4,8) ммоль/л. Ревматизм в анамнезі був зареєстрований у 14 (17 %) пацієнтів, двостулковий АК – у 9 (10,9 %). У 39 (47,5 %) хворих при ехокардіографічному дослідженні виявили зниження ФВ ЛШ менше 45 %. У 17 обстежених діагностовано фібриляцію передсердь: пароксизмальну – у 9 (52,9 %), персистентну – у 3 (17,6 %), постійну – у 5 (29,4 %) пацієнтів.

Критеріями незалучення в дослідження були інша гемодинамічно значуща патологія клапанів серця перед операцією протезування АК, а також будь-які протипоказання до хірургічного лікування АС. Протягом періоду відбору пацієнтів у дослідження п'яти хворим відмовлено в оперативному втручанні з огляду на тяжку супутню патологію.

Усім пацієнтам виконали трансторакальну ехокардіографію (ТТЕ) на ультразвуковому сканері iE33 (Philips, США) з ЕКГ-синхронізацією, використовуючи фазований трансдьюсер з частотою 2–4 МГц. При ТТЕ за допомогою В-режиму, з використанням загальноприйнятих позицій та підходів до візуалізації структур серця, досліджували показники структури і функції міокарда.

Зокрема, з лівої парастернальної позиції по довгій осі вимірювали діаметр лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки (ТЗС) ЛШ, кінцеводіастолічний розмір (КДР) ЛШ з подальшим розрахунком маси міокарда ЛШ за кубічною формулою R.V. Devereux; з чотирикамерної позиції визначали максимальний об'єм (V_{\max}) ЛП та кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єми ЛШ, розраховували ФВ ЛШ за методом дисків (Simpson) [10, 19]. Індeksi КДО та КСО ЛШ, V_{\max} ЛП та маси міокарда ЛШ визначали за відношенням цих показників до площі поверхні тіла.

За допомогою імпульсно-хвильової доплерографії з чотирикамерної позиції визначали максимальну швидкість ранньодіастолічного мітрального кровотоку (амплітуду хвилі E), передсердної систоли (амплітуду хвилі A) та їх відношення (E/A), час сповільнення потоку ранньодіастолічного наповнення ЛШ (DT) [15], індекс функції міокарда ЛШ (індекс Tei) – відношення суми періодів ізвольомічного скорочення і розслаблення до тривалості періоду вигнання з ЛШ (рис. 1) [7]. З метою оцінки систолічної та діастолічної функції ЛШ під час ТТЕ застосовували режим імпульсно-хвильової тканинної доплерографії, за допомогою якого з чотирикамерної позиції за стандартною методикою визначали систолічну (хвиля s) та ранньодіастолічну (хвиля e') швидкість руху септального й латерального відділів кільця мітрального клапана з подальшим вирахуванням усередненого (септальний і латеральний) співвідношення E/e' (рис. 2) [13, 15]. За допомогою М-режиму з чотирикамерної позиції визначали систолічну екскурсію латерального відділу кільця мітрального клапана (MAPSE) (рис. 3) [12].

Під час ТТЕ морфологічний стан АК досліджували з таких позицій: ліва парастернальна по короткій осі на рівні АК, ліва парастернальна по довгій осі, апікальна п'ятикамерна, субкостальна по короткій осі на рівні АК. У В-режимі досліджували рухливість, кількість ступок, ступінь їх кальцинозу. Згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства та Європейського ехокардіографічного товариства виконували кількісну оцінку тяжкості АС [2]. Виразений АС, який є показанням для протезування АК, діагностували за такими критеріями: площа отвору АК $< 1,0 \text{ см}^2$, індекс площі отвору АК $< 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$, середній градієнт тиску

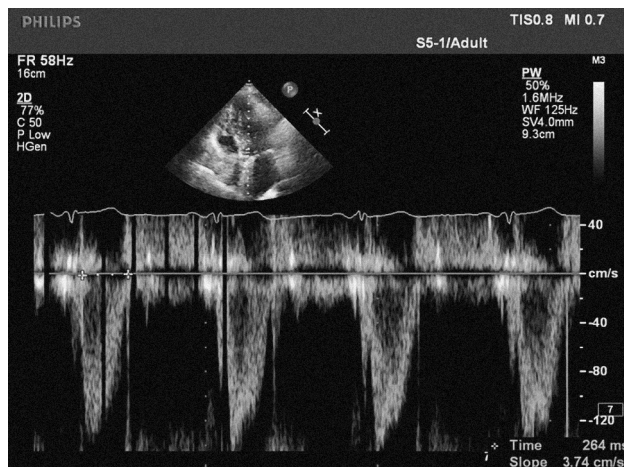
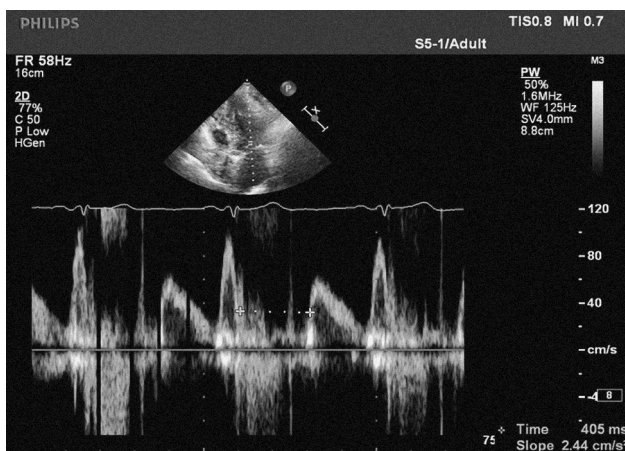


Рис. 1. Визначення індексу функції міокарда ЛШ (індексу Tei) – відношення суми періодів ізоволюмічного скорочення і розслаблення до тривалості періоду вигнання з ЛШ.

на АК > 40 мм рт. ст., швидкість кровотоку > 4 м/с [2, 14]. За допомогою постійно-хвильової доплерографії вимірювали максимальний та середній градієнт тиску між аортою та ЛШ, індекс площі отвору АК розраховували як відношення площі отвору АК до площі поверхні тіла за рівнянням безперервності потоку. Визначали наявність та оцінювали ступінь супутньої регургітації на аортальному, мітральному та тристулковому клапанах [8, 9]. У 69 (84 %) обстежуваних виявлено недостатність АК I ступеня, у 79 (96,3 %) – недостатність мітрального клапана I ступеня, у 55 (67 %) – недостатність тристулкового клапана I ступеня, у 4 (3,6 %) – недостатність тристулкового клапана II ступеня.

Коронарографію та вентрикулографію здійснювали за допомогою двопланової рентгенівської ангиографічної системи з плоскими детек-

торами Axiom Artis dBC (Siemens, Німеччина). У 27 пацієнтів виявили гемодинамічно значуще (більше 50 %) атеросклеротичне ураження ВА: у 5 – однієї, у 8 – двох, у 14 – ураження трьох ВА. У двох пацієнтів раніше здійснювали стентування ВА, в одного – стентування ниркової артерії.

В індивідуальні реєстраційні карти вносили анамнестичні дані, інформацію про супутні хвороби, результати лабораторних досліджень, дані ЕКГ, трансторакальної ехокардіографії, коронарорентрикулографії.

Усім залученим у дослідження пацієнтам у подальшому виконано операцію ПАК: 74 – механічним, 8 – біологічним протезом. У 27 хворих заміну клапана здійснено одночасно з АКШ: у 12 – зі встановленням одного, у 16 – двох, у 6 – трьох шунтів. У 4 випадках пацієнтам з помірною недостатністю тристулкового клапана

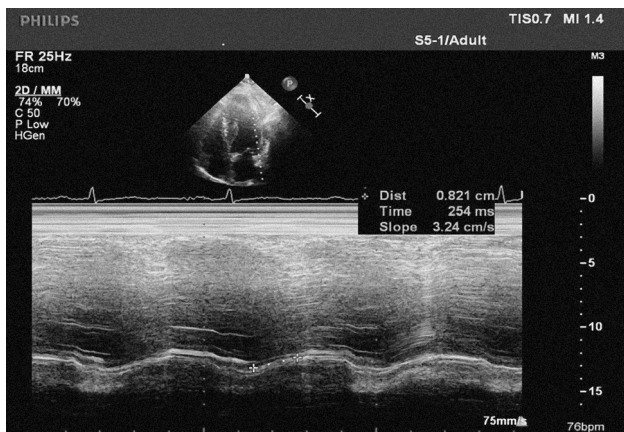
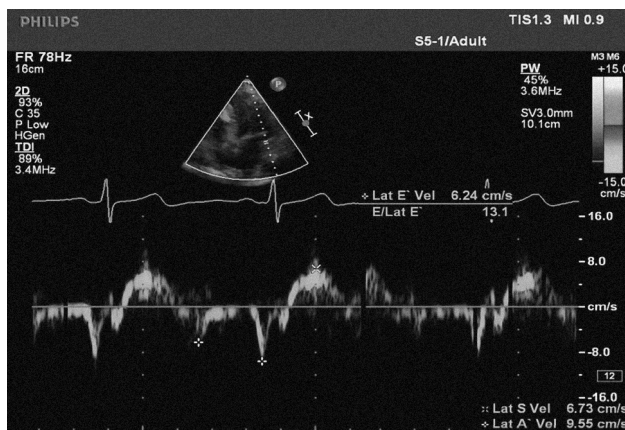


Рис. 2. Вимірювання систолічної (хвиля s) та ранньодіастолічної (хвиля e') швидкостей руху латерального відділу кільця мітрального клапана з подальшим розрахунком відношення E/e'.

Рис. 3. Вимірювання систолічної екскурсії латерального відділу кільця мітрального клапана (MAPSE).

Таблиця 1

Основні демографічні та антропометричні показники у групах пацієнтів з ізольованим АС та в поєднанні з атеросклерозом вінцевих артерій

Показник	АС та ІХС (n=27)	АС (n=55)
Вік, роки, Me (Q ₁ -Q ₄)	69 (63-77)	60 (55-68)*
Чоловіки, n (%)	15 (55,6 %)	35 (63,6 %)
Жінки, n (%)	12 (44,4 %)	20 (36,4 %)
Площа поверхні тіла, м ² , Me (Q ₁ -Q ₄)	1,95 (1,84-2,05)	1,93 (1,87-2,08)
Індекс маси тіла, кг/м ² , Me (Q ₁ -Q ₄)	28,1 (25-32,3)	27,2 (25-32,9)

Примітка. * – різниця показників між групами статистично значуща (P=0,0019).

також здійснено пластику за de Vega. У двох пацієнтів виконували ендартеректомію лівої внутрішньої сонної артерії.

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica for Windows 5.0. Оскільки групи були різні за чисельністю і розподіл більшості параметричних показників у них не відповідав закону нормальності (згідно з критерієм Шапіро – Вілкса), то їх описували за медіаною (нижній – верхній квантилі) – Me (Q₁-Q₄), порівнювали показники між групами за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні. Для порівняння якісних характеристик (таблиці частот) застосовували критерій χ^2 . Відмінності вважали статистично значущими при значеннях P<0,05.

Результати та їх обговорення

Група пацієнтів із супутнім атеросклерозом ВА характеризувалася старшим віком. Водночас не виявлено відмінностей між порівнюваними групами за гендерною структурою, площею поверхні тіла та індексом маси тіла (табл. 1).

У пацієнтів із супутнім стенозуювальним атеросклерозом ВА частіше спостерігали артеріальну гіпертензію 2-3-го ступеня, стенокардію напруження III-IV ФК, а також супутній цукровий діабет (табл. 2). Порівнювані групи суттєво не відрізнялися за частотою перенесеного ревматизму, інсульту, випадків легеневої гіпертензії.

При порівнянні досліджуваних груп за структурно-функціональними особливостями міокарда у пацієнтів з ізольованим АС більшими виявилися КДР та КДО ЛШ, а також індекс КДО. Привертало увагу те, що медіана ФВ ЛШ була нижчою в групі хворих з ізольованим АС, ніж у пацієнтів із супутнім атеросклерозом ВА.

Таблиця 2

Супутні хвороби та дані анамнезу в групах пацієнтів з ізольованим АС та у поєднанні з ІХС

Супутні хвороби	АС та ІХС (n=27)	АС (n=55)
Артеріальна гіпертензія	24 (88,9 %)	36 (65,4 %)
1-го ступеня	1 (3,7 %)	4 (7,3 %)*
2-го ступеня	18 (66,7 %)	28 (50,9 %)
3-го ступеня	5 (18,5 %)	4 (7,3 %)
СН ІА стадії	18 (66,7 %)	43 (78,2 %)
СН ІБ стадії	9 (33,3 %)	12 (21,8 %)
Без перенесеного ІМ	25 (92,6 %)	53 (96,4 %)
Перенесений ІМ із зубцем Q	2 (7,41 %)	2 (3,6 %)
Стенокардія напруження	26 (96,3 %)	23 (41,8 %)
II ФК	9 (33,3 %)	17 (30,9 %) ^o
III ФК	16 (59,3 %)	6 (10,9)
IV ФК	1 (3,7 %)	0 (0 %)
Цукровий діабет	7 (25,9 %)	5 (9,1 %) [#]
Легенева гіпертензія	26 (96,3 %)	52 (95 %)
Ревматизм в анамнезі	4 (14,8 %)	10 (18,2 %)
Перенесений інсульт / ТІА	2 (7,4 %)	3 (5,4 %)

Примітка. Різниця показників між групами статистично значуща: * – P=0,0087; ^o – P<0,001; [#] – P=0,048.

Водночас за показниками частоти скорочень серця (ЧСС), тривалості інтервалів PQ, QT, комплексу QRS, товщини стінок ЛШ, індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ, розміру ЛП, параметрами діастолічної дисфункції ЛШ та систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) не виявлено значущих відмінностей (табл. 3).

У пацієнтів із супутньою ІХС спостерігали також статистично значущо нижчі показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулами Кокрофта – Голта і MDRD, що свідчило про більш виражене погіршення функції нирок (табл. 4). Водночас відмінності вмісту калію, креатиніну та загального білірубину в порівнюваних групах не були статистично значущими.

Безумовно, оцінка клінічних характеристик пацієнтів з АС має принципове значення при встановленні показань до операції ПАК та оцінки їх відповідності наведеним у чинних рекомендаціях критеріям. Медіана показника площі отвору АК 0,8 см² в обох порівнюваних групах відповідає поняттю «критичного» АС [18]. Крім площі отвору АК, про вираженість клапанної патології та її часту декомпенсацію свідчать середній градієнт тиску > 40 мм рт. ст. і знижена у багатьох пацієнтів ФВ ЛШ. Наголосимо, що показники градієнта тиску на АК та площі отвору, визначені доплерівським методом, знижуються і перестають відображати тяжкість стенозу у міру зниження

Таблиця 3

Дані передопераційного електро- і ехокардіографічного обстеження у порівнюваних групах, Ме (Q₁-Q₄)

Показник	АС та ІХС (n=27)	АС (n=55)
PQ, с	0,18 (0,165-0,2)	0,17 (0,16-0,19)
QRS, с	0,1 (0,1-0,1)	0,1 (0,1-0,1)
QTc, с	0,43 (0,4-0,45)	0,43 (0,42-0,46)
ЧСС за 1 хв	70 (64-85)	75 (67-85)
КДР ЛШ, см	5,0 (4,3-5,4)	5,2 (4,9-5,8)*
КСР ЛШ, см	3,4 (3,0-4,3)	4,1 (3,2-4,9)
КДО ЛШ, мл	118 (86-143)	132(112-165)*
КСО ЛШ, мл	47 (35-83)	73 (40-116)
ФВ ЛШ, %	58 (32-63)	41 (30-63)
Індекс КДО мл/м ²	60 (50-72)	71 (58-83)*
Індекс КСО, мл/м ²	25 (18-46)	36 (21-58)
Об'єм ЛП, мл	78 (70-94)	83 (70-116)
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	42 (36-47)	43 (36-56)
ТМШП, мм	1,3 (1,2-1,5)	1,3 (1,2-1,5)
ТЗС ЛШ, мм	1,25 (1,2-1,4)	1,3 (1,2-1,4)
ІММ ЛШ, г/м ²	137 (123-176)	156 (124-199)
Δr _{пик} АК, мм рт. ст.	93 (73-106)	96 (80-120)
Δr _{сер} АК, мм рт. ст.	54 (43-70)	59 (46-74)
Площа отвору АК, см ²	0,8 (0,5-0,8)	0,8 (0,6-0,9)
Індекс площі отвору АК, см ² /м ²	0,37 (0,3-0,45)	0,38 (0,26-0,45)
Е/А	0,95 (0,65-2,2)	1,2 (0,7-2,1)
DT, мс	21 (175-265)	197 (162-289)
IVRT, мс	99 (85-106)	87 (75-112)
Е, см/с	81 (60-103)	87 (69-105)
А, см/с	82 (52-97)	79 (44-100)
е', см/с	4,5 (4,2-5,6)	4,8 (4,1-5,7)
Е/е', од.	17 (14-20)	18 (15-20)
MAPSE, мм	8,1 (6,7-8,6)	7,8 (6,7-8,9)
S медіальна, см/с	4,8 (3,7-5,7)	3,8 (3,4-5,5)
S латеральна, см/с	6,5 (5,1-7,7)	5,9 (4,8-7,3)
Індекс Теі, од.	0,5 (0,43-0,59)	0,55 (0,4-0,66)
СТЛА, мм рт. ст.	45 (41-60)	48 (40-60)

Примітка. * – різниця показників між групами статистично значуща (P=0,03).

ФВ ЛШ. Низькопоточковий, низькоградієнтний АС (low-flow, low-gradient aortic stenosis) [14, 18] на тлі зниженої ФВ ЛШ виявлено у шести обстежених нами пацієнтів. Згідно з чинними рекомендаціями, якщо знижена ФВ ЛШ спричинена надмірним післянавантаженням, після хірургічного втручання можна очікувати на істотне поліпшення скоротливої функції ЛШ. Але доцільність протезування АК до кінця не визначена у випадку, якщо систолічна дисфункція ЛШ спричинена перенесеним ІМ або кардіоміопатією. В останньому випадку може бути рекомендована стрес-

Таблиця 4

Деякі лабораторні показники у передопераційний період у групах пацієнтів з ізолюваним АС та АС у поєднанні з атеросклерозом вінцевих артерій, Ме (Q₁-Q₄)

Показник	АС та ІХС (n=27)	АС (n=55)
ШКФ за формулою Кокрофта – Голта, мл/хв	62 (49-84)	72 (63-98)*
ШКФ за формулою MDRD, мл/(хв · 1,73 м ²)	56 (49-68)	63 (52-77)°
Креатинін, мкмоль/л	98 (93-117)	96 (81-120)
Білірубін, мкмоль/л	24 (13-39)	17 (13-27)
Калій, ммоль/л	4,5 (4,2-4,8)	4,4 (3,9-4,7)

Примітка. Різниця показників між групами статистично значуща: * – P=0,019; ° – P=0,049.

ехокардіографія з добутамінном з метою диференціальної діагностики істинного АС та псевдостенозу АК.

Найбільш суперечливим є ведення пацієнтів із безсимптомним критичним АС. У європейських рекомендаціях показання для ПАК у цій клінічній ситуації визначають класом ІІа (переважно показане) з рівнем доказів С (базується на думці експертів та/або результатах невеликих досліджень, ретроспективних досліджень і реєстрів) [18]. Європейські експерти вважають за необхідне оцінювати в таких пацієнтів доцільність хірургічного втручання після ретельного зважування всіх переваг та ризиків. Водночас згідно з останніми рекомендаціями Американської асоціації серця / Американської колегії кардіологів (2014) ПАК показане всім безсимптомним пацієнтам з вираженим АС і ФВ ЛШ < 50 %, зі швидкістю кровотоку на АК ≥ 5 м/с та низьким ризиком хірургічного втручання, а також з вираженим АС і зниженою толерантністю до навантаження або падінням артеріального тиску під час навантажувального тесту [14]. Певною мірою такий підхід суперечить нещодавно опублікованим даним японського реєстру, в якому заміна АК при тяжких, але безсимптомних стенозах забезпечила кращі довгострокові результати, ніж консервативний підхід [17]. Після ПАК смертність від усіх причин протягом 5 років становила 15,4 %, тоді як при застосуванні консервативної тактики ведення хворих – 26,4 % (P=0,009). Крім того, заміна АК зменшувала ймовірність виникнення СН або госпіталізації (3,8 проти 19,9 % на тлі консервативного лікування, P<0,001).

Крім симптомів, ехокардіографічних параметрів та супутніх хвороб, у пацієнтів з АС обсяг запланованої операції залежить також від наяв-

ності стенозувального атеросклерозу ВА. Виявлення уражень ВА під час коронарографії (обов'язкового елемента передопераційного обстеження хворих з АС) визначає потребу у здійсненні АКШ паралельно з ПАК. З іншого боку, в пацієнтів, які готуються до ревазуляризаційного втручання, з огляду на ангінозний біль або перенесений ІМ, нерідко діагностують супутній АС, що своєю чергою свідчить про необхідність поєднання операції АКШ з ПАК.

У виконаному дослідженні привертала увагу певний дисонанс між клініко-ехокардіографічними характеристиками тяжкості АС, симптомами та різноманітною супутньою патологією. Характеристика об'ємів і ФВ ЛШ у порівнюваних групах свідчала про більший ступінь ураження серця в пацієнтів з ізольованим АС, які переважно скеровувалися в кардіохірургічну клініку на пізніх етапах розвитку вади серця. Водночас у пацієнтів з АС і супутнім атеросклерозом ВА вада здебільшого виявлялася і коригувалася раніше, що було зумовлено виразнішими клінічними виявами (насамперед стенокардією) та частішим виявленням супутньої патології, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету і дисфункції нирок. Утім, пацієнти з супутнім атеросклерозом ВА були в середньому майже на 10 років старшими, ніж хворі з ізольованим АС.

У подібному, нещодавно здійсненому дослідженні Cleveland Clinic у США група пацієнтів з АС і супутнім атеросклеротичним ураженням ВА також характеризувалася старшим віком і частішим виявленням хронічних супутніх хвороб, зокрема системного атеросклерозу й анемії. Але в цій групі спостерігали також вираженішу систолічну дисфункцію ЛШ, що непрямо свідчило про більш ранні терміни виконання ПАК у пацієнтів з ізольованим АС [3].

Певним обмеженням нашого дослідження стали його «зрізовий» характер і залучення лише пацієнтів, відібраних для хірургічного лікування АС та ІХС. Утім, отримані дані дозволили оцінити за умов реальної клінічної практики відповідність критеріїв скерування хворих для ПАК чинним стандартам. Крім того, варто наголосити, що лише у п'яти випадках пацієнтам було з різних причин відмовлено в кардіохірургічному втручанні.

Таким чином, група пацієнтів з АС і супутнім атеросклерозом ВА характеризувалася старшим віком, частою наявністю стенокардії та іншої супутньої патології. Водночас у пацієнтів з

ізольованим АС спостерігали більш виражені структурно-функціональні зміни ЛШ, зумовлені власне вадою серця. Отримані результати відображають значну невідповідність між реальною практикою ведення пацієнтів з АС та чинними узгодженими рекомендаціями.

Література

1. Коваленко В.М., Несукай О.Г., робоча група Асоціації кардіологів України. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування клапанних вад серця // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 1.– С. 15–32.
2. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. EAE/ASE recommendations of echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice // Eur. J. Echocardiography.– 2009.– Vol. 10.– P. 1–25.
3. Beach J., Mihaljevic T. et al. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2013.– Vol. 8.– P. 837–848.
4. Carabello B.A., Paulus W.J. Aortic stenosis // Lancet.– 2009.– Vol. 373.– P. 956–966.
5. Franke A., Kuhl H.P. Diagnosis and assessment of severity of aortic valve stenosis // Herz.– 2006.– Vol. 31.– P. 856.
6. Lung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease // Heart 2000.– Vol. 84.– P. 347–352.
7. Lakoumentas J.A., Panou F.K. et al. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology // Hellenic J. Cardiol.– 2005.– Vol. 46.– P. 52–58.
8. Lancellotti P. et al. European Association of Echocardiography recommendations for assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation // Eur. J. Echocardiography.– 2010.– Vol. 11.– P. 223–244.
9. Lancellotti P. et al. European Association of Echocardiography recommendations for assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation // Eur. J. Echocardiography.– 2010.– Vol. 11.– P. 307–332.
10. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European association of echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2005.– Vol. 18.– P. 1440–1450.
11. Lung B., Baron G., Tornos P. et al. Valvular heart disease in the community: a European experience // Curr. Probl. Cardiol.– 2007.– Vol. 32.– P. 609–661.
12. Matos J., Kronzon I., Panagopoulos G., Perk G. Mitral annular plane systolic excursion as a surrogate for left ventricular ejection fraction // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2012.– Vol. 25 (9).– P. 969–974.
13. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2009.– Vol. 22.– P. 107–133.
14. Nishimura R.A. et al. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease // Circulation.– 2014.– Vol. 129.– P. 27–46.
15. Quinones M., Otto C., Stoddard M. et al. Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: A Report From the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2002.– Vol. 15.– P. 167–184.
16. Rapp A.H., Hillis L.D., Lange R.A., Cigarroa J.E. Prevalence of coronary artery disease in patients with aortic stenosis with and without angina pectoris // Am. J. Cardiol.– 2001.– Vol. 87.– P. 1216–1217.

17. Taniguchi T. et al. Initial Surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2015. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.001.
 18. Vahanian A., Alfieri O. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society

of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery.– 2012.– Vol. 42.– P. S12–S18.

19. Vizzardi E., D'Aloia A., Rocco E. et al. How should we measure left atrium size and function? // J. Clin. Ultrasound.– 2012.– Vol. 40.– P. 155–166.

Надійшла 2.12.2015 р.

Клиническая и эхокардиографическая характеристика пациентов с аортальным стенозом в зависимости от наличия атеросклероза венечных артерий

Н.В. Понич¹, О.И. Жаринов², О.А. Епанчинцева^{1,2}, Б.М. Тодуров^{1,2}

¹ ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

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

Цель работы – оценить в реальной практике клинические характеристики пациентов с аортальным стенозом (АС), отобранных для операции протезирования аортального клапана (АК) в зависимости от наличия атеросклероза венечных артерий (ВА).

Материал и методы. В «срезовом» одноцентровом исследовании проанализировали данные, полученные при клинико-инструментальном обследовании 82 пациентов с выраженным АС, последовательно подготовленных для операции протезирования АК. Среди них 55 (67,1 %) – с изолированным АС, 27 (32,9 %) – с АС в сочетании с ишемической болезнью сердца и стенозирующим атеросклерозом ВА.

Результаты. Группа пациентов с АС и сопутствующим атеросклерозом ВА характеризовалась более старшим возрастом, более частым выявлением артериальной гипертензии 2–3-й степени, стенокардии напряжения III–IV функциональных классов, сопутствующего сахарного диабета и дисфункции почек. В то же время, у пациентов с изолированным АС наблюдали более выраженные структурно-функциональные изменения левого желудочка, обусловленные собственно пороком сердца.

Выводы. Полученные результаты отражают значительное несоответствие между реальной практикой ведения пациентов с АС и существующими согласованными рекомендациями и свидетельствуют, в частности, о слишком позднем направлении пациентов с изолированным АС на протезирование АК.

Ключевые слова: аортальный стеноз, атеросклероз венечных артерий, эхокардиографические параметры.

Clinical and echocardiographic characteristics of patients with aortic stenosis with or without stenotic coronary atherosclerosis

N.V. Ponych¹, O.J. Zharinov², O.A. Yepanchintseva^{1,2}, B.M. Todurov^{1,2}

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

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

The aim – to assess in real practice, clinical characteristics of patients with aortic stenosis (AS) with and without concomitant coronary atherosclerosis, selected for aortic valve (AV) surgery.

Material and methods. The cross-sectional study analyzed data received at clinical and instrumental examination of 82 patients with severe AS, consecutively selected for AV surgery. Among them 55 (67.1 %) – with isolated AS, 27 (32.9 %) – AS in combination with coronary artery disease.

Results. The group of patients with AS and concomitant coronary atherosclerosis was characterized by older age, more frequent detection of arterial hypertension II–III degree, angina III–IV functional class, concomitant diabetes and renal dysfunction. At the same time, in patients with isolated AS more pronounced structural and functional changes of the left ventricle caused by valvular heart disease were observed.

Conclusions. These results reflect significant discrepancy between real practice of management of patients with AS and existing guidelines and indicate, in particular, at too late referral of patients with isolated AS for AV surgery.

Key words: aortic stenosis, coronary atherosclerosis, echocardiographic characteristics.

УДК 616.127-005.8-036.11-002.4:612.172:615.22

Обоснование и дизайн многоцентрового рандомизированного исследования ПРОТЕКТ* – изучение эффективности и безопасности применения кверцетина у пациентов с острым инфарктом миокарда

А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, Я.М. Лутай

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, реперфузионное повреждение миокарда, размер зоны некроза, биофлавоноиды, кверцетин, защита миокарда

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является ведущей причиной смертности и заболеваемости, как в Украине, так и во всем мире. Каждый год в Соединенных Штатах Америки регистрируют до 735 000 новых случаев ОИМ [12], в Украине – более 50 000. Кроме этого, ОИМ имеет тяжелые психологические и социальные последствия для пациентов и общества и является важным критерием эффективности различных вмешательств во многих рандомизированных клинических исследованиях.

Острое начало заболевания и временные ограничения в рамках «терапевтического окна» для достижения максимальной эффективности реперфузионной терапии составляют патофизиологическую основу современных терапевтических стратегий, которые подчеркивают необходимость ранних вмешательств в первые часы после развития симптомов [5]. В настоящее время своевременная реперфузия миокарда с использованием тромболитической терапии (ТЛТ) или первичных чрескожных коронарных вмешательств является краеугольным камнем лечения пациентов с ОИМ со стойким подъемом

сегмента ST на ЭКГ [16]. Тем не менее, смертность от ОИМ остается достаточно высокой, а госпитальная летальность составляет 6–14 % [10, 12].

Современная стратегия ранней реперфузии миокарда может существенно повлиять на исход развивающегося ОИМ – от abortивного течения заболевания до существенного ограничения окончательного размера некроза. Вместе с тем, как на границе зоны нарушенного кровоснабжения в области инфарктзависимой венечной артерии (ИЗВА) и здоровой ткани, так и в самой зоне с нарушенным кровотоком часть кардиомиоцитов необратимо повреждается достаточно быстро, а часть клеток может дополнительно гибнуть вследствие развития казальсь бы парадоксальной реакции – реперфузионного повреждения [4]. После восстановления кровотока в ИЗВА часть кардиомиоцитов на какое-то время теряют полноценную способность к сокращению, развивается контракильная дисфункция миокарда в зоне реперфузии – так называемый синдром оглушения. Чем раньше проводится реваскуляризация миокарда с восстановлением тка-

* ПРОТЕКТ – исследование эффективности и безопасности Препарата кОрвиТин у пациЕнтов с острым инфарКТом миокарда.

невого кровотока (понятия восстановления кровотока по магистральным эпикардиальным артериям и восстановление перфузии на уровне микроциркуляции не идентичны), тем меньше окончательный некроз миокарда (вследствие ишемического и реперфузионного повреждения). Следует помнить, что обратной стороной синдрома реперфузии и одним из проявлений реперфузионного повреждения эндотелия сосудов, особенно при восстановлении кровотока в поздние сроки после начала ОИМ, является повреждение микрососудистого русла и его обструкция, так называемый феномен невосстановленного кровообращения – no-reflow [17].

Патофизиологические механизмы, участвующие в повреждении миокарда во время синдрома ишемии/реперфузии, изучало достаточно много ученых. Предполагают, что отечность эндотелия сосудов, формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в системе микроциркуляции, транзиторное открытие митохондриальных пор, избыточная продукция свободных радикалов кислорода и внутриклеточная кальциевая перегрузка могут быть механизмами, ответственными за реперфузионное повреждение. Нельзя исключать и такие факторы, как тромбоцитарное и нейтрофил-опосредованное повреждение миокарда, чрезмерную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы комплемента [7].

С целью профилактики и коррекции повреждений миокарда, развивающихся в условиях ишемии и последующей реперфузии в экспериментальных условиях были тестированы многие лекарственные средства, однако в многоцентровых международных рандомизированных клинических исследованиях у человека подтвердить эффективность данного подхода удалось лишь в единичных случаях. Так, способность ограничивать окончательный размер некроза у больных ОИМ была показана для аденозина [15], причем с отчетливым влиянием на риск смерти при его использовании в первые 3,5 ч от начала симптомов [9].

В исследованиях ранней фазы с циклоспорином также была показана его способность уменьшать размер ОИМ [14]. При этом исследования 3-й фазы с тестированием способности циклоспорина улучшать течение ОИМ не подтвердили предыдущих положительных результатов [6]. Оба указанных препарата влияют на процессы апоптоза миоцитов и являются блокаторами митохон-

дриальной поры (один из ведущих механизмов эндогенной кардиоцитопротекции).

Около 25 лет назад группой украинских ученых (физиологов, химиков, токсикологов, фармакологов, клиницистов) была предложена концепция защиты сердца, которая позволяет моделировать в организме естественные, эндогенные физиологические механизмы защиты миокарда при его ишемии и реперфузии. Эту группу возглавил академик НАН Украины А.А. Мойбенко. Для реализации концепции было разработано, в дальнейшем испытано и зарегистрировано новое инновационное лекарственное средство – водорастворимый кверцетин (корвитин). Кверцетин не растворим в воде, только в жире. Для растворения его в жидкости были использованы нанотехнологии – молекулы кверцетина были адсорбированы на специальный носитель размером 50–100 микрон. На сегодняшний день, после завершения ряда многоцентровых исследований, корвитин успешно используют для уменьшения размера некроза и улучшения течения ОИМ [3, 13], при остром ишемическом инсульте [1], острой сердечной недостаточности [2] как в нашей стране, так и за рубежом.

Вместе с тем, после начала промышленного производства препарата прошло уже 11 лет, за это время изменилась технология лечения ОИМ с увеличением числа реперфузионных процедур, широким применением двойной антитромбоцитарной терапии, проведением высокоинтенсивной липидоснижающей терапии. Поэтому возникла потребность в проведении многоцентрового исследования, которое смогло бы подтвердить способность кверцетина уменьшать окончательный размер ОИМ в новых, современных условиях ведения больных. Для этого по заданию Государственного экспертного центра был разработан новый протокол клинического исследования, который прошел все стадии утверждения, отобраны клинические центры и начато исследование.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность препарата кверцетина и его влияние на массу некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на фоне стандартной терапии (включая обязательное проведение механической или фармакологической реперфузии) по сравнению с применением только стандартной терапии.

Материал и методы

ПРОТЕКТ (Исследование эффективности и безопасности Препарата Корвитин у пациентов с острым инфарктом миокарда) – это многоцентровое, открытое, рандомизированное, сравнительное, контролируемое, параллельное исследование. Включение в него пациентов началось в апреле 2014 г. По состоянию на март 2016 г. рандомизировано 90 больных в 12 центрах Украины. Завершение исследования планируется в 2017 г.

Критерии включения пациентов:

- мужчины и женщины в возрасте 30–75 лет;
- ОИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ (типичная ангинозная боль длительностью > 20 мин, подъем сегмента ST не менее 2 мм в двух или более смежных грудных отведениях);
- передняя локализация повреждения миокарда;
- госпитализация в сроки до 6 ч от начала ОИМ;
- наличие показаний для проведения реперфузионной терапии (тромболитическая терапия и/или стентирование венечных артерий);
- письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании, подписанное собственноручно;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии исключения пациентов:

- перенесенный ранее инфаркт миокарда;
- наличие тяжелой почечной недостаточности;
- наличие тяжелой печеночной недостаточности;
- кардиогенный шок;
- хроническая сердечная недостаточность в анамнезе;
- гемодинамически значимые клапанные поражения сердца или требующие хирургической коррекции;
- онкологические и системные заболевания;
- применение любой метаболической терапии;
- гиперчувствительность к кверцетину и другим компонентам исследуемого препарата в анамнезе, тяжелая лекарственная аллергия;
- тяжелые расстройства гемодинамики, обусловленные нарушением ритма (фибрил-

ляция/трепетание предсердий) и проводимости (блокады ножек пучка Гиса);

- любые острые состояния или сопутствующие заболевания в стадии обострения, наличие которых способно существенно повлиять на результаты исследования;
- сахарный диабет в стадии декомпенсации;
- гематологические заболевания, нарушения в системе свертывания крови;
- злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков;
- прием во время исследования препаратов, запрещенных протоколом;
- участие в любом другом клиническом исследовании менее чем за 3 месяца до скрининга;
- беременность, лактация.

Пациентов, участвующих в исследовании, рандомизируют на две группы: основную – в которой на фоне стандартной терапии (включая обязательное проведение механической или фармакологической реперфузии) применяют препарат кверцетин (корвитин, ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина), и контрольную – в которой проводят только стандартное лечение: комплексную терапию без изучаемого препарата. В ходе исследования оценивают влияние кверцетина на главную переменную – массу некроза миокарда – при лечении больных с ОИМ. Окончательное количество пациентов скорректировано с учетом предполагаемых вероятных ошибок и возможного выбывания некоторых участников в соответствии с протоколом исследования и составит 75 в каждой группе (всего 150 пациентов).

Вторичными конечными точками являются:

- статистически значимое увеличение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в основной группе по сравнению с контрольной;
- статистически значимое уменьшение конечнодиастолического индекса (КДИ) в основной группе по сравнению с контрольной;
- статистически значимое уменьшение конечносистолического индекса (КСИ) в основной группе по сравнению с контрольной;
- статистически значимое снижение частоты развития систолической дисфункции левого желудочка в основной группе по сравнению с контрольной;
- статистически значимое уменьшение частоты развития клинических проявлений острой

сердечной недостаточности в основной группе по сравнению с контрольной.

Дополнительное изучение препарата (в качестве субисследования): изучение глобальной радиальной, продольной и циркулярной деформации миокарда по данным спекл-трекинг эхокардиографии, оценка наличия фиброзных и постинфарктных изменений в миокарде по данным магнитно-резонансной визуализации сердца, динамика лабораторных показателей – фактора фон Виллебранда, сосудистого эндотелиального фактора роста, лиганда CD40-L, E-селектина.

Массу некроза миокарда оценивают при помощи серийного определения уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК), расчета площади под кривой зависимости уровня МВ-КФК от времени (AUC) в основной группе по сравнению с контрольной.

Пациентам основной группы препарат корвитин (лиофилизат для раствора для инъекций по 0,5 г) назначают по следующей схеме.

1-е сутки:

1-е введение – 0,5 г после госпитализации

2-е введение – 0,5 г через 2 ч

3-е введение – 0,5 г через 12 ч после последнего введения

2-е–3-и сутки:

по 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч

4–5-е сутки:

0,5 г 1 раз в сутки

Объем раствора на одно введение – 50 мл; вводят внутривенно капельно в течение 15–20 мин. Первое введение препарата выполняют до начала реперфузионной терапии.

Анализ эффективности. По результатам серийного определения уровня МВ-КФК будет рассчитана площадь под кривой зависимости уровня МВ-КФК от времени (AUC) методом трапеций и графически будут изображены кривые, построенные по усредненным показателям в каждой группе. Сравнение результатов определения уровня МВ-КФК будет проводиться независимым статистиком при помощи критерия Стьюдента (при нормальном распределении данных) или критерия Манна – Уитни (если данные распределены не нормально). Нормальность распределения данных будет проверяться при помощи критерия Шапиро – Уилка.

Анализ результатов ультразвукового изменения ФВ ЛЖ, КДИ, КСИ будет проводиться при помощи критерия Стьюдента и критерия

Манна – Уитни. Частота развития систолической дисфункции ЛЖ и частота развития клинических симптомов острой сердечной недостаточности будет сравниваться при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера.

Уровень значимости для всех статистических критериев будет равным 0,05 (для критерия Шапиро – Уилка уровень значимости равен 0,01).

Анализ безопасности. Для всех пациентов частота, тяжесть и возможная взаимосвязь неблагоприятных событий с исследуемым препаратом будет суммирована по группам исследования. Частота серьезных побочных явлений и лабораторные отклонения также будут обобщены в исследуемых группах.

Обсуждение

Популяция пациентов и конечные точки.

Исходя из экспериментальных и клинических данных, при планировании исследования была выбрана классическая модель острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST на ЭКГ. Выбор больных с передней локализацией повреждения обусловлен тем, что у них обычно отмечается наиболее обширное повреждение миокарда ЛЖ. Включение в исследование больных с первичным ОИМ позволяет исключить влияние предшествующего повреждения миокарда, патологического ремоделирования миокарда ЛЖ, сердечной недостаточности, естественного прекондиционирования и т. д.

Также важным, с точки зрения изучения кардиопротекторного эффекта, являются сроки госпитализации от момента развития болевого синдрома. С теоретической точки зрения, важен «золотой час», когда возможно максимальное спасение миокарда ЛЖ при восстановлении кровотока в ИЗВА, то есть чем раньше проводится реперфузия, тем больше остается жизнеспособного миокарда и лучше прогноз [11]. В исследовании были выбраны сроки госпитализации до 6 ч – с учетом реальной клинической практики поступления больных в стационар и сохранения показаний для реваскуляризации миокарда.

Проведение реперфузионной терапии (как фармакологической, так и механической) у всех больных было ключевым моментом при определении критериев включения. С одной стороны, это является обязательным элементом оказания

неотложной помощи больным с острым коронарным синдромом согласно существующим стандартам, а с патофизиологической точки зрения – только при реканализации ИЗВА возможна доставка лекарственного средства непосредственно в очаг повреждения.

В исследование не должны включаться больные, имеющие ряд сопутствующих заболеваний и клинических состояний, которые могут негативно, прямо или косвенно, повлиять на предполагаемый результат или нивелировать его.

Для подтверждения кардиопротекторных свойств исследуемого препарата выбран общепринятый критерий – ограничение зоны некроза по оценке биохимических маркеров гибели кардиомиоцитов. Массу некроза миокарда оценивают при помощи серийного определения уровня МВ-КФК, расчета площади под кривой зависимости уровня МВ-КФК от времени (AUC) в основной группе по сравнению с контрольной. Забор крови осуществляют с определенными временными интервалами в течение 66 ч от момента включения пациента в исследование [8]. Для оценки степени повреждения миокарда и его изменения во времени предполагается оценка поверхностной ЭКГ до и после процедуры ревазуляризации.

У части больных для оценки наличия фиброзных и постишемических изменений в миокарде выбран современный визуализирующий метод – магнитно-резонансная визуализация сердца с контрастированием.

Выводы

Возникновение реперфузионного повреждения после возобновления кровотока в инфарктзависимой венечной артерии – доказанный научный факт. Профилактика реперфузионного повреждения миокарда с теоретической точки зрения может реализовываться различными путями. С практической точки зрения предпринимались и продолжают предприниматься попытки использования различных медикаментозных и немедикаментозных подходов. В связи с этим продолжение научных изысканий в области цитопротекции и тестирование новых лекарственных средств в больших многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях является актуальной задачей современной кардиологии.

Конфликт интересов. Исследование финансируется ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ».

Литература

1. Никонов В.В., Савицкая И.Б. Нейропротективные возможности корвитина для лечения острого ишемического инсульта (по материалам открытого рандомизированного исследования) // Медицина неотлож. сост – 2010. – № 6. – С. 61–70.
2. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка // Укр. мед. час.– 2014. – № 4 (102), VII/VIII. – С. 72–76.
3. Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А., Иркин О.И. и др. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липосигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза // Укр. кардіол. журн.– 2000. – № 1–2. – С. 5–9.
4. Buja L.M. Myocardial ischemia and reperfusion injury // Cardiovasc. Pathol.– 2005. – Vol. 14 (4). – P. 170–175.
5. Buja L.M., Weerasinghe P. Unresolved issues in myocardial reperfusion injury // Cardiovasc. Pathol.– 2010. – Vol. 19 (1). – P. 29–35.
6. Cung T., Morel O., Cayla G. et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction // New Engl. J. Med.– 2015. – Vol. 373. – P. 1021–103.
7. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Reiter R. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era // World J. Cardiol.– 2014. – Vol. 6 (3). – P. 100–106.
8. Ferreira R. The reduction of infarct size – forty years of Research // Rev. Port. Cardiol.– 2010. – Vol. 29. – P. 1037–1053.
9. Kloner R., Forman M., Gibbons R. et al. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial // Eur. Heart J.– 2006. – Vol. 27. – P. 2400–2405.
10. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Euro Heart Survey Investigators // Eur. Heart J.– 2006. – Vol. 27 (19). – P. 2285–2293.
11. Monassier J.-P. Reperfusion injury in acute myocardial infarction: From bench to cath lab. Part II: Clinical issues and therapeutic options // Arch. Cardiovasc. Disease.– 2008. – Vol. 101. – P. 565–575.
12. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association // Circulation.– 2012. – Vol. 131. – P. e29–e322.
13. Parkhomenko A., Kozhukhov S., Gurjeva O. Clinical efficacy of intravenous lipoxygenase inhibitor quercetin in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of a prospective randomized open-label trial // Seminars in Cardiol.– 2005. – Vol. 11 (4). – P. 154–158.
14. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of Cyclosporine on Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction // New Engl. J. Med.– 2008. – Vol. 359. – P. 473–481.
15. Ross A., Gibbons R., Stone G. et al. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Adenosine as an Adjunct to Reperfusion in the Treatment of Acute Myocardial Infarction (AMISTAD-II) // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005. – Vol. 45 (11). – P. 1775–1780.
16. Werner F., Cequier A., Bardají A. et al. Comments on the ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation // Rev. Esp. Cardiol.– 2013. – Vol. 66 (1). – P. 5–11.
17. Yellon D.M., Hausenloy D.J. Myocardial reperfusion injury // New Engl. J. Med.– 2007. – Vol. 357 (11). – P. 1121–1135.

Обґрунтування і дизайн багатоцентрового рандомізованого дослідження ПРОТЕКТ – вивчення ефективності та безпечності застосування кверцетину в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда

О.М. Пархоменко, С.М. Кожухов, Я.М. Лутай

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

Мета дослідження – оцінити ефективність і безпечність препарату кверцетину і його вплив на масу некрозу міокарда в пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) з підйомом сегмента ST на тлі стандартної терапії (включаючи обов'язкове проведення механічної або фармакологічної реперфузії) порівняно із застосуванням тільки стандартної терапії.

Матеріал і методи. ПРОТЕКТ (Дослідження ефективності та безпечності препарату корвітин у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда) – багатоцентрове, відкрите, рандомізоване, порівняльне, контрольоване, паралельне дослідження. Залучення в нього пацієнтів почалося у квітні 2014 р. Станом на березень 2016 р. рандомізовано 90 хворих у 12 центрах України. Завершення дослідження планується у 2017 р. У дослідженні беруть участь пацієнти з гострим інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST на ЕКГ, госпіталізовані в терміни до 6 год від початку гострого інфаркту міокарда. Для підтвердження кардіопротекторних властивостей досліджуваного препарату обрано загальноприйнятий критерій – обмеження зони некрозу за оцінкою біохімічних маркерів загибелі кардіоміоцитів. Масу некрозу міокарда оцінюють за допомогою серійного визначення рівня МВ-фракції креатинфосфокінази, розрахунку площі під кривою залежності її рівня від часу в основній групі порівняно з контрольною. Збір крові здійснюють з певними часовими інтервалами протягом 66 год від моменту залучення пацієнта в дослідження. Для оцінки ступеня пошкодження міокарда і його зміни в часі передбачається оцінка поверхневої ЕКГ до і після процедури ревааскуляризації.

Висновки. З огляду на виникнення реперфузійного пошкодження після відновлення кровотоку в інфарктзалежній вінцевій артерії, продовжувати наукові пошуки в галузі цитопротекції і тестування нових лікарських засобів у великих багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідженнях – актуальне завдання сучасної кардіології.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, реперфузійне пошкодження міокарда, розмір зони некрозу, біофлавоноїди, кверцетин, захист міокарда.

Rationale and design of multicenter randomized study PROTECT – the efficacy and safety of study drug quercetin in patients with ST elevation myocardial infarction

О.М. Parkhomenko, S.M. Kozhukhov, Ya.M. Lutay

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

The aim – to evaluate the safety and efficacy of quercetin in addition to standard therapy in reperfused patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation (STEMI) as compared to standard therapy alone.

Material and methods. PROTECT study is a multicenter, open-label, randomized, comparative, controlled, parallel-group study. Patients with anterior wall STEMI hospitalized during the first 6 hours after symptoms onset are included. Mechanical or pharmacological reperfusion is required for all patients. The inclusion started in April 2014. As of March 2016, 90 patients were randomized at 12 centers in Ukraine. It is expected that the recruitment will be completed in 2017. To confirm cardioprotective properties of the study drug we selected enzymatic infarct size measurement. Infarct size will be analyzed based on serial CKMB assessment with further calculation of the area under time-concentration curve. Blood samples are collected at baseline and then at stated intervals during 66 hours after inclusion. To assess the extent of myocardial injury and its changes over time surface ECG evaluation before and after revascularization procedures will be performed.

Conclusion. Reperfusion injury contributes to up to 50 % of the total myocardial damage. Studies exploring the potential of new therapeutic options to limit reperfusion injury are actual and are eagerly awaited.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, myocardial reperfusion injury, infarct size, bioflavonoids, quercetin, adjunctive therapy.

УДК 616.12-008.313+616.831-005.1+616.12]”45=02”

Серцево-судинні події в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження та німими інфарктами головного мозку при спостереженні протягом двох років

О.С. Сичов, А.О. Бородай, С.В. Федьків, Е.С. Бородай, А.Ю. Рибак, Л.Л. Вавілова

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фібриляція передсердь, німий інфаркт головного мозку, тромбоемболічні ускладнення

Фібриляція передсердь (ФП) – найчастіша аритмія у світі, з поширеністю в загальній популяції 1–2 %, відомий чинник ризику виникнення інсульту та смерті в популяції. Незважаючи на достатньо високу ефективність, сучасних можливостей стратифікації серцево-судинних подій недостатньо [5]. Крім того, поява нових методів нейровізуалізації дозволила виявляти німі інфаркти головного мозку (НІМ), які в пацієнтів з ФП трапляються частіше, ніж інсульти, проте як їх зв'язок з ФП, так і їх прогностична значущість вивчені недостатньо. Дані популяційних досліджень вказують на те, що НІМ не тільки підвищують ризик виникнення м'яких когнітивних порушень, а й удвічі підвищують ризик деменції та у 2–4 рази – ризик інсульту [14]. Але чи пов'язані вони з ризиком симптомного кардіоемболічного інсульту, невідомо. Крім того, під час рутинного дослідження пацієнтів з ФП аналізуються різні клінічні та інструментальні показники, прогностичну значущість яких остаточно не встановлено.

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок між німими інфарктами головного мозку і серцево-судинними подіями в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного походження при дворічному спостереженні.

Матеріал і методи

У проспективному повздовжньому дослідженні з тривалістю спостереження 25,3 міс (нижній – верхній кuartиль – 23,2–28,9 міс) взяли участь 103 пацієнти з ФП без інсульту в анамнезі. Середній вік хворих становив (60,9±9,2) року, осіб віком ≥ 65 років було 35,9 %, а віком ≥ 75 років – 1,94 %. Жінок було 32,0 %. ФП на момент залучення в дослідження діагностували вперше у 27,7 % хворих. Тривалість аритмії становила в середньому (3,7±4,6) року, а середня тривалість епізоду в пацієнтів з персистентною формою – (3,8±4,6) міс. Пароксизмальну форму ФП зафіксовано у 15,5 % хворих, персистентну – у 76,7 %, постійну – у 7,8 %. Ішемічну хворобу серця зареєстровано у 41,8 % осіб, артеріальну гіпертензію – у 81,6 %. Пацієнтів з міокардіофіброзом було 11,7 %, з гіпертрофічною кардіоміопатією – 5,8 %, з метаболічною кардіоміопатією – 2,9 %, з ідіопатичною ФП – 1,9 %. Цукровий діабет виявлено у 22,3 % обстежених, інфаркт міокарда в анамнезі – у 7,8 %. Усіх пацієнтів опитано щодо медикаментозної терапії, яку вони приймають. При цьому враховували лише препарати, які, зі слів хворих, вони приймали регулярно протягом періоду спостереження. Отже,

для запобігання тромбоемболічним ускладненням 23,3 % пацієнтів не приймали жодного препарату, ацетилсаліцилову кислоту (АСК) застосовували 31,1 % хворих, а комбінацію АСК та клопідогрелю – 2,9 %. Лише 30,1 % пацієнтів приймали варфарин і ще менше (12,6 %) застосовували нові оральні антикоагулянти (НОАК). Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та/або блокатори рецепторів ангіотензину застосовували 57,1 % хворих. Серед антиаритмічних засобів регулярно приймали аміодарон лише 10,3 % пацієнтів, пропafenон – 17,1 %, соталол – 3,7 %, а етацизин та дронедазон – по 1,2 % хворих. Інші 66,5 % пацієнтів не приймали регулярно жодного антиаритмічного засобу та в основному використовували метод «таблетка в кишені».

Основним критерієм вилучення була наявність інсульту в анамнезі. Іншими критеріями вилучення були: гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, пухлини серця, виражений клапанний стеноз або виражена клапанна недостатність дегенеративного або запального походження, недавнє хірургічне втручання на відкритому серці, відмова від участі в дослідженні, виражена ниркова недостатність з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв, підвищення печінкових ферментів більше ніж утричі.

Під комбінованою кінцевою точкою (КТ) розуміли розвиток інсульту, тромбозу периферійних артерій або смерті.

Усім пацієнтам проводили телефонне інтерв'ю з інтервалом 12 міс від початку дослідження. Під час інтерв'ю з'ясовували питання щодо прихильності до терапії, зокрема антикоагулянтної, задоволення хворого терапією, яку він на цей час приймає, і виникнення серцево-судинних подій. При неможливості зв'язку з пацієнтом інформацію щодо настання ускладнень з'ясовували у його родичів.

Мультизрізову комп'ютерну томографію головного мозку без контрастування виконано всім хворим до проведення кардіоверсії. Згідно із сучасним уявленням, під НІМ розуміють візуалізацію ділянки ураження розміром ≥ 3 мм або нейропатологічні докази інфаркту центральної нервової системи, без анамнезу гострої неврологічної дисфункції, яка б стосувалася ділянки ураження [14]. Виявлені НІМ були розділені на великі (з максимальним розміром ураженої ділянки ≥ 15 мм) і невеликі (з максимальним розміром ураженої ділянки < 15 мм) [13]; поверхне-

ві (інфаркти кори, семіовального центру, а також множинні ураження в поверхневих і глибоких ділянках мозку) та глибокі або базальні (стріатокапсулярні інфаркти в базальних гангліях, променистому вінці, таламусі, мозочку і мосту).

З метою заперечення стенозу сонних артерій ≥ 50 % усім пацієнтам проведено дуплексне сканування сонних артерій. Вимірювали товщину комплексу інтима – медіа (KIM), а ступінь стенозу оцінювали згідно з North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [6].

Трансторакальну ехокардіографію проведено на ультразвукових апаратах Toshiba apilio XG та Phillips HD 11 XE з використанням мультипланових черезстравохідних датчиків 5 МГц та 2–7 МГц за загальноприйнятою методикою з одночасним моніторингом ЕКГ. Під час черезстравохідної ехокардіографії виконували двомірне сканування вушка лівого передсердя (ВЛП) з реєстрацією у двох взаємно перпендикулярних площинах: поперечній та поздовжній. Оцінювали середню швидкість вигнання з вушка лівого передсердя (СШВЛП), ступінь феномена спонтанного контрастування (ФСК) та наявність тромбів у ВЛП. Показники трансторакальної ехокардіографії отримано з апікальної та парастернальної позицій за допомогою режиму 2D згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [9]: індекс об'єму лівого передсердя (ЛП), діаметр ЛП, індекс кінцеводіастичного (КДО) та кінцевосистолічного (КСО) об'єму лівого шлуночка (ЛШ) бі-план, індекс об'єму правого передсердя (ПП) та фракцію викиду (ФВ) ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ за методом площа – довжина, товщину міжшлуночкової 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 – хвилю Е) 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 [10].

Трансторакальну ехокардіографію проведено усім хворим. За її даними, обстежені мали в середньому нормальну ФВ ЛШ, у 9,7 % пацієнтів виявлено ФВ ЛШ < 40 %. Серцеву недостатність (СН) III–IV функціонального класу (ФК) за NYHA мали 18,5 % осіб.

Черезстравохідну ехокардіографію виконали 95 пацієнтам. СШВЛП < 30 см/с зареєстровано у 46,3 % випадків, а ФСК 3 та 4+ – відповідно у 19,7 та у 12,6 % випадків (у цілому 32,3 %). Тромб у ВЛП виявлено у 6,3 % хворих.

Клінічні та анамнестичні показники досліджуваної групи пацієнтів наведено в *табл. 1*.

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 досліджували за допомогою методу множинних оцінок Каплана – Мейера. Для оцінювання залежності між багатовимірними змінними зі значеннями типу періодів життя використовували модель пропорційних інтенсивностей Кокса з розрахунком критерію Кокса – Мантеля [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

НІМ з розміром ураженої ділянки ≥ 15 мм з кортикально-субкортикальною локалізацією виявляли у 10 (9,7 %) пацієнтів. НІМ з розміром ураженої ділянки < 15 мм, що локалізувалися у глибокій білій речовині та в проекції базальних гангліїв, виявляли у 25 (24,3 %) хворих. Слід зазначити, що НІМ розміром ≥ 15 мм мали статистично значущий зв'язок із СШВЛП < 30 см/с ($\chi^2=11,5$; $P=0,0007$). Водночас лакунарні НІМ з базальною локалізацією були вірогідно пов'язані з кліренсом креатиніну < 90 мл/хв ($\chi^2=6,3$; $P=0,01$) та не асоціювалися із СШВЛП < 30 см/с, що також було показано в нашому іншому дослідженні [16].

Протягом спостереження 25,3 міс комбінованої КТ досягли 10 (9,7 %) хворих: інсульт виник у 5 (4,85 %); смерть – у 3 (2,9 %), зокрема в 1 (0,97 %) – внаслідок фатального інсульту, а у 2 (1,94 %) – раптова серцева смерть, у всіх випадках – у чоловіків віком менше 60 років; тромбоз периферійних артерій – у 2 (1,94 %)

Таблиця 1

Основні клінічні та інструментальні показники досліджуваних хворих (n=103)

Показник	Величина показника, M \pm SD
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,2 \pm 1,3
ФК за NYHA	2,0 \pm 0,6
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,6 \pm 5,4
Кліренс креатиніну, мл/хв	88,2 \pm 28
Товщина КІМ, мм	0,10 \pm 0,02
ФВ ЛШ, %	56,00 \pm 10,2
Індекс КДО, мл/м ²	51,3 \pm 15,3
Sm ср, см/с	7,5 \pm 1,8
E/Em	8,5 \pm 3,3
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	38,6 \pm 9,6
ЛП, см	4,7 \pm 0,6
Індекс об'єму ПП, мл/м ²	32,3 \pm 10,4
ТМШП, см	1,44 \pm 0,30
ІММ ЛШ, г/м ²	107,0 \pm 26,9
СТЛА, мм рт. ст.	34,7 \pm 13,3
СШВЛП, см/с	35,4 \pm 17,1
	Частота виявлення
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	37 (35,9 %)
III–IV ФК за NYHA	19 (18,5 %)
Вік ≥ 65 років	39 (37,9 %)
Кліренс креатиніну < 90 мл/хв	56 (57,1 %)
Товщина КІМ $\geq 0,09$ мм	70 (68 %)
ФВ ЛШ < 35 %	4 (3,9 %)
Тромб у ЛШ	3 (2,9 %)
Sm ср < 7 см/с	48 (47,1 %)
E/Em ≥ 15	4 (3,9 %)
Індекс об'єму ЛП ≥ 48 мл/м ²	11 (10,7 %)
ЛП > 5,0 см	24 (23,3 %)
ФСК 3–4+	31 (32,3 %)
ТМШП $\geq 1,7$ см	15 (14,6)
ІММ ЛШ ≥ 130 г/м ²	16 (15,5 %)
Тромб у ВЛП	6 (6,3 %)
СШВЛП < 30 см/с	44 (46,3 %)

пацієнтів (1 випадок тромбозу артерій сітківки ока і 1 випадок тромбозу поверхневих стегнових артерій). Основні предиктори тромбоемболічних подій та/або смерті представлено в *табл. 2*.

Виникнення інсульту протягом спостереження не асоціювалося з анамнезом аритмії, адже він розвинувся у 7,1 % хворих з уперше діагностованою ФП і у 4,0 % пацієнтів з повторним епізодом ФП. Комбінованої КТ досягли 7,1 % хворих з уперше діагностованою ФП і 10,7 % – з повторним епізодом ФП.

Подібні результати спостерігали і в різних вікових групах. Так, інсульт виник у 4,7 % осіб віком < 65 років і у 5,1 % – віком ≥ 65 років.

Таблиця 2

Результати однофакторного аналізу предикторів, пов'язаних з інсультом або комбінованою кінцевою точкою

Показник	Інсульт			Комбінована КТ		
	n (%)	Тест Кокса – Мантеля	P	Тест Кокса – Мантеля	n (%)	P
Уперше діагностована ФП	2 (7,1 %)	1,2	0,2	0,2	2 (7,1 %)	0,9
Повторний епізод ФП	3 (4,0 %)				8 (10,7 %)	
Чоловіча стать	5 (7,14 %)	-1,5	0,14	-1,9	10 (14,3 %)	0,03
Жіноча стать	0 (0,0 %)				0 (0,0 %)	
Вік ≥ 65 років	2 (5,1 %)	-0,6	0,6	1,3	3 (7,7 %)	0,2
Вік < 65 років	3 (4,7 %)				7 (10,9 %)	
III–IV ФК за NYHA	2 (10,5 %)	1,6	0,1	1,6	4 (21 %)	0,048
I–II ФК за NYHA	3 (3,6 %)				6 (7,1)	
НІМ	3 (9,1 %)	0,8	0,2	0,6	4 (12,1 %)	0,9
Немає НІМ	2 (2,9 %)				6 (8,6 %)	
ФВ ЛШ < 35 %	1 (25 %)	2,6	0,01	1,7	1 (25 %)	0,16
ФВ ЛШ ≥ 35 %	4 (4,0 %)				8 (9,1 %)	
ТМШП ≥ 1,7 см	3 (20 %)	3,4	0,0006	2,1	4 (26,7 %)	0,01
ТМШП < 1,7 см	2 (2,3 %)				6 (6,8 %)	
ІММ ЛШ ≥ 130 г/м ²	3 (18,7 %)	3,6	0,0003	3,3	4 (25 %)	0,009
ІММ ЛШ < 130 г/м ²	2 (2,3 %)				6 (6,9 %)	
ФСК 3–4+	4 (12,9 %)	2,5	0,01	1,9	6 (19,4 %)	0,04
ФСК 1–2+	0,0 (0,0 %)				3 (4,6 %)	
СШВЛП ≤ 30 см/с	4 (8,9 %)	1,8	0,03	0,9	6 (13,3 %)	0,3
СШВЛП > 30 см/с	0 (0 %)				34 (6 %)	
Індекс об'єму ЛП ≥ 48 мл/м ²	2 (18,2 %)	3,0	0,003	2,8	3 (27,3 %)	0,008
Індекс об'єму ЛП < 48 мл/м ²	3 (3,3 %)				7 (7,6 %)	
Е/Em ≥ 15	1 (25 %)	2,2	0,03	1,4	1 (25 %)	0,2
Е/Em < 15	4 (4,0 %)				9 (9,1 %)	
Тромб у ЛШ	2 (66,7 %)	4,0	<0,0001	3,1	2 (66,7 %)	0,005
Немає тромбу в ЛШ	3 (3,0 %)				8 (8,1 %)	
Тромб у ВЛП	4 (4,5 %)	-0,4	0,6	1,05	1 (16,7 %)	0,5
Немає тромбу у ВЛП	0 (0,0 %)				8 (9,0 %)	

Комбінована КТ виникла у 10,9 % пацієнтів віком < 65 років і у 7,7 % – віком ≥ 65 років.

Не спостерігали статистично значущого взаємозв'язку між застосуванням антикоагулянтів і досягненням КТ. Ми пов'язуємо це з невеликою групою пацієнтів, які приймали антикоагулянти в ефективних дозах. Так, інсульт виник у 8,3 % хворих, які не лікувалися, у 3,1 % пацієнтів, які приймали АСК, у 6,5 % осіб, які приймали варфарин, і в жодного пацієнта, що приймав НОАК. Проте слід зазначити, що під час опитування лише 6,7 % хворих (22,6 % серед тих, що приймали варфарин) мали терапевтичне вікно ≥ 70 % протягом останніх 3 міс, і в межах цієї групи також не відзначено порушень мозкового кровообігу (ПМК) протягом спостереження.

У межах періоду спостереження не вдалося встановити взаємозв'язок між виявленими НІМ і першим симптомним інсультом, хоча частота

інсульту була більшою серед пацієнтів з НІМ – 3 (9,1 %) проти 2 (2,7 %) (відношення шансів 3,4; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,6–5,2; P=0,17). Також, наявність НІМ не асоціювалася з досягненням серцево-судинної точки – 4 (12,1 %) проти 6 (8,6 %).

ФВ ЛШ < 35 % була статистично значуще пов'язаною з інсультом і не пов'язана з комбінованою КТ, адже в групі з ФВ ЛШ < 35 % у 25 % пацієнтів або виникало ПМК, або вони досягли КТ, тоді як частота цих подій в інших групах становила відповідно 4,0 та 9,1 %.

У хворих з вираженою гіпертрофією міжшлуночкової перегородки (ТМШП ≥ 1,7 см) ПМК виникло у 20 проти 2,3 %, а КТ досягнуто у 26,7 проти 6,8 % випадків відповідно. Подібні результати спостерігали в осіб з вираженим ступенем гіпертрофії ЛШ (ІММ ЛШ ≥ 130 г/м²): ПМК у них виникало у 18,8 проти 2,3 % хворих, а комбінова-

на КТ – у 25 проти 6,9 % випадків. Отже, показники вираженої гіпертрофії ЛШ були вірогідно пов'язаними з ПМК.

Виражена дилатація ЛП (індекс об'єму ЛП ≥ 48 мл/м²) також асоціювалася з інсультом і комбінованою КТ. Так, інсульт виник у 18,2 проти 3,3 % пацієнтів, а комбінованої КТ досягли 27,3 проти 7,6 % хворих ($P < 0,05$).

СШВЛП ≤ 30 см/с була статистично значуще пов'язана з виникненням інсульту – 8,9 проти 0 % ($P = 0,03$), але не була пов'язана з комбінованою КТ.

У пацієнтів з помірним та вираженим ступенем ФСК 3–4+ інсульти виникли у 12,9 % випадків, водночас у хворих з ФСК 1–2+ протягом періоду спостереження ПМК не спостерігали. Комбінованої КТ досягли 19,4 % осіб з ФСК 3–4+ проти 4,6 % хворих з ФСК 1–2+ ($P < 0,05$).

Візуалізація тромбу у ВЛП не була пов'язана з подальшим інсультом, що, на думку авторів, обумовлено прихильністю до антикоагулянтної терапії у цій групі хворих (див. табл. 2). Інсульт або комбіновану КТ реєстрували у 2 (66,7 %) пацієнтів з тромбами в порожнині ЛШ: у одному випадку це був хворий з великими рухливими тромбами у порожнині ЛШ, причому в нього ПМК відбулося через 32 доби після їх виявлення. В іншому випадку ПМК відбулося у пацієнта з хронічною аневризмою ЛШ і невеликим, організованим, пристінковим тромбом округлої форми через 26 міс протягом спостереження. Обидва пацієнти на момент, коли сталося ПМК, не приймали адекватної антикоагулянтної терапії.

У межах багатofакторної моделі незалежними предикторами серцево-судинних подій були ФСК 3–4+ ($P = 0,04$) і тромб у ЛШ ($P = 0,04$) (табл. 3). Сума балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc у нашому дослідженні не виявилася прогностично значущою, адже 4 (40 %) події виникли в пацієнтів із сумою балів 0–1 і тільки 2 (40 %) інсульти виникли у хворих із сумою балів > 2 . На наш погляд, це обумовлено тим, що більшість подій за дворічний період спостереження виникали в чоловіків і в пацієнтів з низькою прихильністю до терапії. Крім того, хворі загальної групи мали відносно молодий вік та суму балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc $2,2 \pm 1,3$.

Одним із завдань дослідження було з'ясувати, чи пов'язані НІМ із подальшими симптомами ПМК. У двох популяційних дослідженнях показано статистично значуще підвищення ризику виникнення симптомного інсульту в пацієнтів з НІМ без інсульту в анамнезі. У досліджен-

Таблиця 3

Модель багатofакторної логістичної регресії предикторів, пов'язаних із комбінованою кінцевою точкою

Показник	χ^2	P
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,95	0,16
ФСК 3–4+	4,1	0,04
Тромб у ЛШ	4,1	0,04
ІММ ЛШ ≥ 130 г/м ²	2,0	0,16
НІМ	0,1	0,9

ні Cardiovascular Health Study симптомний інсульт виник у 7,3 % із 923 хворих з НІМ проти 3,8 % із 2401 пацієнта без НІМ (відносний ризик 1,5; 95 % ДІ 1,1–2,1) протягом 4-річного спостереження [3]. У дослідженні Rotterdam Scan Study НІМ асоціювалися з підвищеним ризиком виникнення як нових НІМ, так і симптомних інфарктів мозку протягом 3,4 року спостереження. Причому наявність НІМ збільшувала ризик симптомного інсульту більш як утричі незалежно від інших чинників ризику інсульту (кориговане відношення ризиків 3,9; 95 % ДІ 2,3–6,8) [18].

Як і у згаданих вище дослідженнях, ми виявили зростання частоти інсульту в пацієнтів з НІМ, яке проте було статистично незначущим. Результат спостереження міг бути обумовлений такими чинниками. По-перше, це незначна кількість НІМ, особливо великих, у досліджуваній групі, по-друге, це менший порівняно з іншими дослідженнями період спостереження, а третім, не менш важливим, чинником міг бути достатньо молодий вік пацієнтів з НІМ – ($64,0 \pm 7,7$) року.

У нашому дослідженні знижена систолічна функція ЛШ з ФВ ЛШ < 35 % була статистично значуще пов'язаною з інсультами. Проте на сьогодні невідомо, чи є систолічна дисфункція ЛШ незалежним предиктором серцево-судинних подій у пацієнтів з ФП. Так, у хворих із систолічною дисфункцією і СН ризик системних емболій був статистично значуще вищим – 8,06 ($P < 0,0001$) – у дослідженні ARISTOTLE при спостереженні протягом 18 міс. Проте при оцінці ФВ ЛШ як безперервної змінної вона не виявилася незалежним предиктором судинних емболій у цьому дослідженні. В метааналізі тринадцяти досліджень при порівнянні пацієнтів з ФП та СН зі зниженою систолічною функцією ЛШ та хворих з ФП та СН зі збереженою систолічною функцією ЛШ D. Kotecha та співавтори виявили, що при спостереженні протягом двох років у перших частота смерті від будь-якої причини становила 24 проти 18 % ($P < 0,001$), проте не спостерігали статистично значущої різниці у

виникненні інсульту ($P=0,094$), або госпіталізації з приводу СН ($P=0,115$) [8].

Артеріальна гіпертензія – важливий чинник ризику виникнення ФП, а також розвитку інсульту при ФП. Прогностичне значення ГЛШ активно вивчали у різних дослідженнях. Гіпертрофія ЛШ була незалежним від ФП, попереднього інсульту та чоловічої статі чинником ризику інсульту в пацієнтів віком у середньому 81 рік при спостереженні протягом 44 міс [1]. Гіпертрофія ЛШ з ІММ ЛШ > 125 г/м² була незалежним чинником ризику інсульту у 2363 осіб з артеріальною гіпертензією в одному обсерваційному дослідженні. У цьому ж дослідженні пацієнти з ФП (лише 50 (0,02 %) осіб) мали ІММ ЛШ 129 г/м² і частоту інсультів $3,23$ (на 100 пацієнто-років) з абсолютним показником 18 % [17].

З іншого боку, гіпертрофічна кардіоміопатія є чинником ризику виникнення інсульту в пацієнтів з ФП. В одному з останніх метааналізів 29 ретроспективних досліджень хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією у $21,6$ % із 5397 учасників реєстрували ФП, а поширеність тромбоемболічних подій становила $30,65$ % [7, 11].

Розмір ЛП послідовно вивчали в різних дослідженнях як предиктор різних серцево-судинних подій та смертності. Індекс об'єму ЛП, розрахований як відношення об'єму до площі поверхні тіла, на цей час вважають одним із незалежних предикторів серцево-судинних подій за даними різних досліджень. Зокрема, індекс об'єму ЛП ≥ 32 мл/м² був незалежним від віку і артеріальної гіпертензії предиктором комбінованої КТ серед пацієнтів віком ($58,6 \pm 11,3$) року з цукровим діабетом при спостереженні протягом 5,6 року [12]. В іншому дослідженні індекс об'єму ЛП у хворих без ФП віком (75 ± 7) років був незалежним предиктором виникнення смерті незалежно від віку, статі, наявності інсульту в анамнезі [2]. У дослідженні 633 пацієнтів з інсультом індекс об'єму ЛП ≥ 34 мл/м² асоціювався з виникненням кардіоемболічного інсульту [15].

Висновки

1. Німі інфаркти головного мозку не асоціювалися з виникненням у подальшому інсультів та/або смерті в пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь.

2. У межах багатофакторної моделі незалежними предикторами серцево-судинних подій були феномен спонтанного контрастування 3–4+ і тромб у лівому шлуночку.

Література

1. Aronow W.S., Ahn C., Kronzon I., Gutstein H. Association of left ventricular hypertrophy and chronic atrial fibrillation with the incidence of new thromboembolic stroke in 2,384 older persons // *Amer. J. Cardiol.*– 1999.– Vol. 84 (4).– P. 468–469.
2. Barnes M.E., Miyasaka Y., Seward J.B. et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation // *Mayo Clin. Proc.*– 2004.– Vol. 79 (8).– P. 1008–1014.
3. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the Cardiovascular Health Study // *Neurology.*– 2001.– Vol. 57.– P. 1222–1229.
4. Cleophas T.J., Zwinderman A.J., Cleophas T.F., Cleophas E.P. *Statistics applied to clinical trials.*– 4th ed.– Springer Science, Business Media B.V., 2009.
5. Durrant J., Lip G.Y., Lane D.A. Stroke risk stratification scores in atrial fibrillation: current recommendations for clinical practice and future perspectives // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2013.– Vol. 11 (1).– P. 77–90.
6. Ferguson G., Eliasziw M., Barr H. et al. Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Surgical Results in 1415 Patients for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators // *Stroke.*– 1999.– Vol. 30.– P. 1751–1758.
7. Guttman O.P., Rahman M.S., O'Mahony C. et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review // *Heart.*– 2014.– Vol. 100.– P. 465–472.
8. Kotecha D., Chudasama R., Lane D.A. et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes // *Int. J. Cardiol.*– 2016.– Vol. 203.– P. 660–666. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.220.
9. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39.
10. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Amer. Soc. Echocardiogr.*– 2009.– Vol. 22 (2).– P. 107–133.
11. Olivetto I., Cecchi F., Casey S.A. et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104.– P. 2517–2524.
12. Poulsen M.K., Dahl J.S., Henriksen J.E. et al. Left atrial volume index: relation to long-term clinical outcome in type 2 diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (25).– P. 2416–2421.
13. Russmann H., Vingerhoets F., Ghika J. et al. Acute infarction limited to the lenticular nucleus: clinical, etiologic, and topographic features // *Arch. Neurol.*– 2003.– Vol. 60 (3).– P. 351–355.
14. Sacco R., Kasner S., Broderick J. et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.*– 2013.– Vol. 44(7).– P. 2064–2089.
15. Shaikh Q., Ahmed B., Ahmed M. et al. Left atrial volumes and associated stroke subtypes // *BMC Neurol.*– 2013.– Vol. 13.– P. 149.
16. Sychoy O., Borodai A., Fedkiv S. et al. Clinical and echocardiographic predictors of silent cerebral infarctions in patients with persistent atrial fibrillation // *Sem. Cardiovasc. Medicine.*– 2014.– Vol. 20.– P. 10–17.
17. Verdecchia P., Porcellati C., Reboldi G. et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104 (17).– P. 2039–2044.
18. Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J. et al. Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study // *Stroke.*– 2003.– Vol. 34.– P. 1126–1129.

Сердечно-сосудистые события у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немymi инфарктами головного мозга при наблюдении в течение двух лет

О.С. Сычѳв, А.А. Бородай, С.В. Федькив, Э.С. Бородай, А.Ю. Рыбак, Л.Л. Вавилова

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

Цель – изучить взаимосвязь между немymi инфарктами головного мозга (НИМ) и сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного происхождения при наблюдении в течение двух лет.

Материал и методы. В проспективном продольном исследовании на протяжении 25,3 мес приняли участие 103 пациента с неклапанной ФП без инсульта в анамнезе. Всем пациентам были проведены клиническое обследование, трансторакальная эхокардиография, мультисрезовая компьютерная томография головного мозга. Чреспищеводная эхокардиография выполнена у 95 пациентов.

Результаты. Немые инфаркты головного мозга с максимальным размером области поражения ≥ 15 мм с кортикально-субкортикальной локализацией обнаруживались в 10 (9,7 %) случаев. Небольшие НИМ с максимальным размером области поражения < 15 мм, с локализацией в глубоком белом веществе и/или в проекции базальных ганглиев выявлялись в 25 (24,3 %) случаев. В течение наблюдения конечной точки достигли 10 (9,7 %) пациентов: ишемический инсульт возник у 5 (4,85 %), смерть – у 3 (2,9 %), тромбоз периферических артерий – у 2 (1,94 %). С сердечно-сосудистыми событиями были связаны мужской пол ($P=0,03$); III–IV функциональный класс по NYHA ($P=0,048$); индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) ≥ 130 г/м² ($P=0,009$); индекс объема левого предсердия ≥ 48 мл/м² ($P=0,008$); феномен спонтанного контрастирования в ушке левого предсердия (УЛП) 3–4+ ($P=0,04$); тромб в ЛЖ ($P=0,005$). Средняя скорость изгнания из УЛП ≤ 30 см/с достоверно ассоциировалась с инсультом ($P=0,03$). Наличие НИМ не было связано с сердечно-сосудистыми событиями ($P=0,6$). Возникновение инсульта не было достоверно связано с НИМ, хотя частота инсульта была большей среди пациентов с НИМ (отношение шансов 3,4; 95 % доверительный интервал 1,6–5,2; $P=0,17$). В рамках многофакторной модели независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий были феномен спонтанного контрастирования 3–4+ ($\chi^2=4,1$; $P=0,04$) и тромб в ЛЖ ($\chi^2=4,1$; $P=0,04$).

Выводы. При двухлетнем наблюдении немые инфаркты головного мозга не ассоциировались с последующими сосудистыми событиями и/или смертностью у пациентов с ФП. В рамках многофакторной модели независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий были феномен спонтанного контрастирования 3–4+ в УЛП и тромб в ЛЖ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, немой инфаркт головного мозга, тромбоэмболические осложнения.

Cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation and silent cerebral infarctions during two years follow-up

O.S. Sychov, A.O. Borodai, S.V. Fedkiv, E.S. Borodai, A.Yu. Rybak, L.L. Vavilova

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

The aim – to evaluate association between silent cerebral infarctions and death in patients with nonvalvular atrial fibrillation during two years follow-up.

Material and methods. In prospective longitudinal study with 25.3 months follow-up we examined 103 patients with nonvalvular atrial fibrillation without prior history of stroke. All patients underwent standard clinical examination, transthoracic echocardiography and multislice computed tomography. Transesophageal echocardiography was performed in 95 patients.

Results. Cortical-subcortical infarctions ≥ 15 mm were found in 10 (9.7 %) of patients and deep white matter or basal ganglia infarctions were found in 25 (24.3 %). Endpoint outcomes were registered in 10 (9.7 %) of patients: ischemic stroke – in 5 (4.85 %), death – in 3 (2.9 %), and thrombosis of peripheral arteries – in 2 (1.94 %) patients. The combined endpoint was associated with male gender ($P=0.03$), functional class NYHA III–IV ($P=0.048$), myocardial mass index ≥ 130 g/m² ($P=0.009$), left atrial volume index ≥ 48 ml/m² ($P=0.008$), spontaneous echo contrast in the left atrial appendage (LAA) 3–4+ ($P=0.04$), and LV thrombus ($P=0.005$). Left atrial appendage velocity ≤ 30 cm/s, was significantly associated with stroke ($P=0.03$). Silent cerebral infarctions were not associated with cardio-vascular events.

Conclusions. Silent cerebral infarctions were not associated with thromboembolic events and/or death during two years follow-up. In multivariate logistic regression model LAA spontaneous echo contrast 3–4+ and left ventricular thrombus were independently associated with cardiovascular outcomes.

Key words: atrial fibrillation, silent cerebral infarctions, thromboembolic events.

УДК 616.12-008.313-02+615.222

Комплексный подход к оценке электрической нестабильности предсердий у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий

А.Н. Соловьян, С.Ю. Савицкий

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, электрическая нестабильность предсердий, структурные параметры, электрофизиологические свойства, нейрогуморальная регуляция сердца

Вопросы патогенеза и терапии пароксизмальных тахикардий остаются одной из актуальных проблем современной кардиологии, что обусловлено влиянием данной патологии на течение и прогноз ряда сердечно-сосудистых заболеваний.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия в клинической практике, регистрируемая у 1–2 % людей в общей популяции. Частота развития ФП увеличивается с возрастом и у лиц старше 80 лет достигает почти 10 % [20]. ФП трудно поддается лечению, повышает риск развития инсульта, хронической сердечной недостаточности (СН), заболеваемость и смертность, ухудшает качество жизни [13, 27].

ФП, являясь полиэтиологическим заболеванием, наиболее часто ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ), хронической СН, ишемической болезнью сердца (ИБС) [14, 23]. Полагают, что при этих заболеваниях формируется субстрат ФП в виде дилатации левого предсердия (ЛП) и электрофизиологических изменений в нем [22, 26].

Определяющим условием для возникновения аритмий признается наличие структурной патологии сердца, которая превращается в нестабильный субстрат под действием функциональных факторов [16]. Патологические изменения со стороны предсердий являются ведущими факторами возникновения и поддержания

аритмии. В генезе ФП большое значение имеют следующие структурные изменения: гипертрофия, фиброз, ишемия и дилатация предсердий, которые приводят к электрической «мозаичности» миокарда (гетерогенности предсердной рефрактерности) и создают условия для формирования и поддержания множественных re-entry, длина которых со временем уменьшается, а количество уже существующих волн увеличивается. Так, в эксперименте было показано, что интерстициальный фиброз при СН способствует возникновению ФП, замедляя предсердное проведение и способствуя появлению волн re-entry [18]. Интерстициальный фиброз, который развился, нарушает механизм ионного транспорта, приводит к появлению предсердной эктопической активности. С наибольшей вероятностью, активация ренин-ангиотензиновой системы играет важную роль в аритмогенном ремоделировании сердца при СН.

Не вызывает сомнения значительная роль нейрогенных влияний на сердце, способных при их дисбалансе облегчать возникновение и поддержание ФП. Важность учета вегетативного триггера ФП подтвердилась в исследовании Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation [11]. Коррекция вегетативного дисбаланса антиаритмическим препаратом предупреждала, а его усугубление в ходе лечения – ускоряло трансформацию ФП в прогностически неблагоприятную постоянную форму.

Солов'ян Ганна Миколаївна, к. мед. н., старш. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Тел. +380 (44) 249-88-04

Современные концептуальные представления о патогенезе аритмий, в частности пароксизмальной ФП, свидетельствуют, что аритмогенный вегетативный фон (наряду с морфофункциональным субстратом и триггером аритмии) является одной из составных частей патогенетического «треугольника аритмогенеза» [9]. В связи с разработкой подходов к изучению степени нарушений вегетативной регуляции выяснение особенностей нейрогуморальных процессов выходит на одно из главных мест в решении этой проблемы.

Цель работы – изучить электрическую нестабильность предсердий на основании структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности ритма, электрофизиологических свойств и показателей нейрогуморальной регуляции сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в зависимости от индуцирования аритмии во время проведения чреспищеводного электрофизиологического исследования.

Материал и методы

В исследование включено 343 пациента с пароксизмальной формой ФП неклапанного генеза в возрасте 17–71 года (средний возраст – $49,6 \pm 0,6$ года). Мужчин было 270 (78,7 %), женщин – 73 (21,3 %). Средняя частота возникновения пароксизмов ФП у обследованных составляла $10,3 \pm 0,3$ в 1 мес, средняя продолжительность – $(34,7 \pm 2,3)$ ч. У 220 (64,1 %) больных диагностирована ИБС. АГ отмечена у 113 (32,9 %) лиц; из них сочетание ИБС и АГ имели 90 (26,2 %) пациентов, изолированную АГ – 23 (6,7 %). У 100 (29,9 %) больных нарушение ритма возникло на фоне миокардиофиброза. У части пациентов основное заболевание осложнялось СН I–IIA стадии.

Критерии включения в исследование: наличие частых пароксизмов ФП, требовавших подбора адекватной профилактической терапии; наличие в качестве этиологического заболевания ИБС со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса и/или гипертонической болезни (ГБ) I–II стадии, а также миокардиофиброза. Критерии исключения: длительность пароксизма ФП более 168 ч (7 дней); тиреотоксикоз; нестабильная стенокардия в течение последнего месяца; инфаркт миокарда в течение последних 3 мес; острое нарушение

мозгового кровообращения в течение последних 6 мес; острый миокардит; врожденные и приобретенные пороки сердца; СН выше IIA стадии; декомпенсированные сопутствующие заболевания; беременность.

У части пациентов ($n=133$) с целью изучения аритмогенной готовности миокарда предсердий к пароксизмам ФП применяли чреспищеводную электростимуляцию (ЧПЭКС) ЛП с возрастающей частотой (до 200 имп./мин) и сверхчастую электростимуляцию ЛП для увеличения вероятности индуцирования устойчивых пароксизмов ФП.

Обследованные были распределены на две группы в зависимости от индуцирования пароксизма ФП во время проведения чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЧПЭФИ): 1-ю группу составили 103 больных с индуцированным пароксизмом ФП во время проведения ЧПЭФИ; 2-ю – 30 пациентов без пароксизма ФП при проведении ЧПЭФИ.

Все больные получали базисную медикаментозную терапию по поводу АГ, ИБС и хронической СН и на момент включения в исследование имели синусовый ритм. Кроме общеклинического обследования, использовали комплекс инструментальных методов: регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографическое исследование, включающее одномерную, двумерную эхокардиографию, доплерографию в импульсном режиме с определением показателей, позволяющих выявить нарушения систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с оценкой временного и спектрального анализа показателей вариабельности ритма сердца (ВРС), позволяющих выявить преимущественное влияние парасимпатической или симпатической нервной системы. Велоэргометрию проводили под контролем стандартной ЭКГ. Функцию проводящей системы сердца и уязвимость предсердий (УП) изучали при ЧПЭФИ. У части больных определяли содержание гормональных веществ в плазме периферической крови радиоиммунологическим методом. Активность ренина плазмы (АРП) по уровню ангиотензина I, уровни альдостерона и свободного тироксина (T_4 св) оценивали с помощью наборов для радиоиммунного анализа производства Immunotech (Чехия), а содержание тромбксана A_2 – по концентрации его стабильного метаболита – тромбксана B_2 при помощи набора для

радиоиммунного анализа производства Amer-sham (Великобритания).

Эхокардиографию проводили по общепринятой методике [3] при синусовом ритме. Определяли конечнодиастолический (КДР) и конечносистолический (КСР) размер ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) в диастолу, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, переднезадний размер ЛП, индекс ЛП, вычисляемый путем деления размера ЛП на площадь тела пациента. В норме индекс ЛП не превышает 17 мм/м^2 [1]. Для изучения состояния диастолической функции ЛЖ оценивали характеристики трансмитрального диастолического потока. Измеряли пик скорости раннего диастолического наполнения (Е) и пик скорости позднего наполнения (А), отношение Е/А, время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ.

При ХМ ЭКГ для анализа признаков электрической нестабильности миокарда изучали общее количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС), количество и длительность пробежек наджелудочковой тахикардии, пароксизмов ФП. Для оценки ВРС изучали временные показатели: SDNN – среднее квадратичное отклонение интервалов RR; SDANN – среднее квадратичное отклонение, вычисленное на базе интервалов RR, усредненных за каждые 5 мин записи; SDNN index – среднее 5-минутных стандартных отклонений по всей записи; RMSSD – среднее квадратичное отклонение межинтервальных различий; PNN50 – доля смежных интервалов RR, межинтервальные различия между которыми превосходят 50 мс. При спектральном анализе рассчитывали мощность по следующим частотным диапазонам: очень низких частот (VLF), низких частот (LF), высоких частот (HF), отношение LF/HF, а также общую мощность.

ЧПЭКС проводили по ранее описанному протоколу [6]. Методика ЧПЭФИ включала проведение учащающей стимуляции до достижения точки Венкебаха (ТВ), программируемую стимуляцию одиночным импульсом с базальной частотой 100 имп./мин, стимуляцию предсердий залпом асинхронных стимулов с частотой 200–600 в 1 мин, продолжительностью 3–5 с. Определяли продолжительность интервала RR спонтанного ритма (СЦ), время синоатриального проведения (ВСАП), оценивали функцию синусового узла (время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное ВВФСУ (КВВФСУ)), а также определяли

атриовентрикулярную (АВ) проводимость (ТВ) и эффективный рефрактерный период (ЭРП) АВ-соединения в антероградном направлении. Для оценки УП определяли частотный порог (ЧПИ) и частотную точку (ЧТИ) индуцирования – частоты стимуляции, при которых индуцировали нестойкий (длительность до 2 мин) и стойкий (длительностью более 2 мин) пароксизм ФП соответственно. При индуцировании пароксизма ФП оценивали: продолжительность межфибрилляторного интервала ff – среднее значение 10 последовательных интервалов ff на чреспищеводной электрограмме (ЧПЭГ) во время ФП; амплитуду f – среднее значение амплитуды 10 последовательных волн f на ЧПЭГ во время ФП; интервал RR – среднее значение 10 последовательных интервалов RR во время ФП. Все линейные величины ЭКГ, ЧПЭГ и во время ЧПЭКС оценивали в мс.

Нейрогуморальный статус у больных исследуемой группы оценивали дважды. В начале определяли базальный уровень гормонов в состоянии покоя, а через двое суток изучали уровни вазоактивных субстанций в исходном состоянии, во время проведения ЧПЭФИ и в период реституции (через 30 мин) после индуцированного стресс-теста. Критериями остановки стресс-теста были индукция пароксизма ФП или достижение ТВ.

Обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica. Рассчитывали средние величины изучаемых показателей, их среднее квадратичное отклонение, ошибку средних величин. Различие между признаками при их нормальном распределении оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в случае отличного от нормального распределения использовали непараметрический тест Манна – Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сравнительная характеристика обследованных больных с учетом индуцирования пароксизма ФП во время проведения ЧПЭФИ представлена в *табл. 1*.

Анализ результатов исследования показал, что больные 1-й группы с индуцированным пароксизмом ФП по сравнению с пациентами 2-й группы (без запуска аритмии) имели достоверно более частые пароксизмы ФП ($P = 0,003$).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных с пароксизмальной ФП в зависимости от индуцирования аритмии при проведении ЧПЭФИ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=103)	2-й (n=30)
Возраст, годы	48,73±0,90	47,80±1,91
Индекс массы тела, кг/м ²	27,63±0,37	27,03±0,50
Давность ФП, мес	48,13±3,36	45,60±6,39
Количество пароксизмов ФП в 1 мес	12,03±0,42	9,17±0,97*
Длительность пароксизмов ФП, ч	22,99±2,41	32,93±8,64
ЧСС во время пароксизма ФП в 1 мин	125,63±1,99	128,00±3,34
	Частота показателя, абс. (%)	
ИБС	61 (59,2 %)	18 (60 %)
ГБ	30 (30,1 %)	12 (40 %)
Сочетание ИБС и ГБ	22 (21,4 %)	10 (33,3 %)
Миокардиофиброз	41 (39,8 %)	12 (40 %)
СН I–IIA стадии	96 (93,2 %)	29 (96,7 %)

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы ($P < 0,01$). ЧСС – частота сокращений сердца.

Не выявлено статистически значимых различий между группами по возрасту, индексу массы тела, средней продолжительности спонтанного пароксизма и средней ЧСС, регистрируемой во время приступа ФП, сопутствующим заболеваниям сердца.

Сравнительный анализ кардиогемодинамических показателей в изучаемых группах выявил некоторые тенденции к структурным изменениям сердца в зависимости от индуцирования пароксизма ФП (табл. 2).

При сравнительной оценке структурных изменений предсердий и желудочков не выявлено статистически значимых различий между группами по таким показателям, как размер и индекс ЛП, ТМЖП и ТЗС ЛЖ. Тем не менее при сохранившемся нормальном размере ЛП у больных обеих групп ($P > 0,05$) следует отметить большее увеличение индекса ЛП у пациентов с индуцированным пароксизмом ФП, однако различия статистически не значимы.

Ведущее место среди структурных факторов риска ФП отводится расширению ЛП. Данные различных авторов о предикторной роли дилатации ЛП в возникновении ФП противоречивы [20, 29]. Выдвинуто понятие «критического порога» увеличения ЛП, после преодоления которого ФП становится неизбежной. Однако клинико-эхокардиографические наблюдения показали, что концепция «критического порога» расширения ЛП неприменима к пароксизмальной форме ФП [4]. Во Фрамингемском исследо-

вании обнаружено, что больший размер ЛП является предиктором развития ФП у лиц старше 60 лет. Размер ЛП оказался независимым предиктором развития постоянной формы ФП [31]. У молодых пациентов, по-видимому, играют роль другие факторы, которые участвуют в реализации электрической нестабильности (аритмогенной готовности) предсердий [17].

Сравнение эхокардиографических показателей у обследованных больных выявило тенденцию к увеличению таких показателей ЛЖ, как КДР ($P=0,08$) и КДО ($P=0,08$), а также статистически значимое увеличение индекса КДО ($P=0,029$) у пациентов с индуцированным пароксизмом ФП (см. табл. 2). Следовательно, формирование ФП не только связано с функциональным и морфологическим состоянием предсердий, но и зависит от структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ.

Не выявлено статистически значимых различий по показателям трансмитрального кровотока, ФВ ЛЖ.

При проведении ХМ ЭКГ у больных в зависимости от индуцирования пароксизма ФП не выявлено статистически значимых различий среднего, максимального и минимального показателей ЧСС, определяемых в течение суток (табл. 3). В то же время количество наджелудочковых эктопических комплексов, регистрируемых в течение суток, было больше ($P=0,05$) у лиц с индуцированным пароксизмом ФП. Среднесуточное количество наджелудочковых пробе-

Таблиця 2

Структурно-функциональное состояние миокарда у больных с пароксизмальной ФП в зависимости от индуцирования пароксизма ФП при проведении ЧПЭФИ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=103)	2-й (n=30)
ЛП, мм	38,25±0,46	37,96±1,13
ТМЖП, мм	10,35±0,15	11,00±0,34
ТЗС ЛЖ, мм	0,97±0,14	10,60±0,39
ФВ ЛЖ, %	60,49±0,68	59,77±1,05
КДР ЛЖ, мм	52,68±0,53	50,65±1,05
КСР ЛЖ, мм	34,94±0,55	34,30±1,18
КДО ЛЖ, мл	136,08±3,17	123,85±5,77
КСО ЛЖ, мл	52,17±1,97	50,22±3,72
Е ЛЖ, м/с	0,65±0,02	0,65±0,01
А ЛЖ, м/с	0,61±0,04	0,62±0,05
Е/А ЛЖ	1,16±0,08	1,09±0,12
Индекс КДО, мл/м ²	69,44±1,72	60,73±3,44*
Индекс КСО, мл/м ²	26,74±1,06	25,61±2,35
Индекс УО, мл/м ²	41,11±1,18	34,69±2,61
Индекс ЛП, мм/м ²	19,07±0,25	18,69±0,90

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы (P<0,05).

жек и эпизодов ФП, зарегистрированных при ХМ ЭКГ, статистически значимо не отличалось у больных обеих групп, однако длительность пароксизмов ФП была недостоверно больше у лиц с индуцированным пароксизмом ФП (P>0,05).

ВРС – показатель, характеризующий автономную регуляцию сердечной деятельности, нарушение которой, как известно, является важным звеном патофизиологических механизмов аритмогенеза [12, 28]. При анализе временных параметров ВРС за сутки максимальные значения показателей SDNN, SDANN, SDNNi, RMSSD и PNN50 регистрировали у больных 1-й группы, различия между группами были статистически значимы по показателям RMSSD (P=0,032) и PNN50 (P=0,07), отражающим высокочастотный компонент variability и характеризующим активность парасимпатического звена регуляции. Спектральные показатели ВРС за сутки у больных 1-й группы характеризовались наибольшими, хотя и статистически не значимыми, значениями по сравнению с показателями 2-й группы. Так, показатель TP, отражающий общую мощность колебаний ЧСС, и показатель HF, отражающий парасимпатическую активность, были, хотя и недостоверно, но более

Таблиця 3

Результаты ХМ ЭКГ и показатели ВРС у больных с пароксизмальной ФП в зависимости от индуцирования пароксизма ФП при проведении ЧПЭФИ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=103)	2-й (n=30)
ЧСС ср в 1 мин	69,54±2,09	66,71±2,53
ЧСС макс в 1 мин	138,80±6,25	128,77±9,07
ЧСС мин в 1 мин	44,52±1,18	44,18±1,25
Общее количество НЖЭС	2557,51±692,59	1282,38±1053,86
Количество наджелудочковых пробежек в сутки	104,80±34,55	70,50±68,77
Длительность наджелудочковых пробежек (комплексов)	9,50±1,20	8,30±1,76
Количество пароксизмов ФП в сутки	0,32±0,11	0,18±0,10
Длительность пароксизмов ФП, мин	434,46±147,15	70,00±35,23
Общее количество желудочковых экстрасистол	554,58±212,84	78,18±27,95
SDNN, мс	160,64±6,81	148,75±9,26
SDANN, мс	143,12±6,60	132,00±8,90
SDNNi, мс	67,55±4,15	60,06±3,77
RMSSD, мс	45,91±3,75	33,06±3,11*
PNN50, %	18,64±2,88	10,50±2,19
TP, мс ²	3360,27±720,57	3051,38±638,53
LF, мс ²	712,11±150,75	732,88±170,95
HF, мс ²	433,32±152,46	295,85±76,12

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы (P<0,05).

высокими у больных с индуцированным пароксизмом ФП (см. табл. 3).

Основные электрофизиологические параметры, характеризующие функцию проводящей системы сердца, у больных в зависимости от индуцирования пароксизма ФП представлены в табл. 4.

Зубец Р на ЭКГ характеризует деполяризацию предсердий. Считается, что причиной ФП являются множественные циркулирующие импульсы в их ткани, приводящие к нарушению электрического проведения и изменению зубца Р. В нашем исследовании максимальную продолжительность зубца Р регистрировали у больных в группе с индуцированным пароксизмом ФП, но различия статистически не значимы. При

Таблиця 4

Состояние проводящей системы сердца и уязвимость предсердий у больных с пароксизмальной ФП в зависимости от индуцирования пароксизма ФП при проведении ЧПЭФИ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=103)	2-й (n=30)
P, мс	102,33±1,18	102,00±2,00
PQ, мс	160,00±2,47	160,67±4,23
QRS, мс	96,60±1,21	94,00±1,70
QT, мс	389,13±2,60	388,67±5,73
A, мс	70,68±1,06	71,33±1,84
AV, мс	128,74±2,37	128,67±4,15
PA, мс	32,04±1,08	31,33±1,84
СЦ, мс	898,06±15,11	886,00±30,21
ВСАП, мс	274,22±8,61	267,67±14,41
ВВФСУ, мс	1299,80±23,54	1256,67±29,06
КВВФСУ, мс	372,77±13,02	326,00±17,05
ТВ, мс	385,05±6,21	389,33±12,07
ЭРП АВ, мс	335,21±7,94	355,00±13,23
Зона УП, мс	510,67±37,77	–
ЧПИ, имп./мин	300,00±18,15	–
ЧТИ, имп./мин	322,56±13,13	–
ff ср, мс	177,55±4,32	–
Амплитуда f, мВ	0,43±0,02	–
Интервал RR, ср	585,68±16,30	–
Длительность пароксизма ФП, мин	92,55±24,46	–

сравнительной оценке длительности интервалов PQ и AV – показателей, характеризующих предсердно-желудочковое проведение, а также продолжительности комплекса QRS и длительности интервала QT у обследованных в зависимости от индуцирования пароксизма ФП статистически значимых различий не выявлено.

Абсолютные значения показателей ЧПЭФИ у пациентов анализируемых групп не превышали верхних границ нормы. Максимальные значения длительности СЦ, ВВФСУ и КВВФСУ регистрировали у больных 1-й группы с тенденцией к увеличению основного параметра, характеризующего функцию автоматизма СУ, – КВВФСУ – у больных с индуцированным пароксизмом ФП (P=0,05). При сравнительной оценке функциональных свойств АВ-соединения у обследованных существенных различий не выявлено.

Важным электрофизиологическим признаком аритмогенной готовности миокарда предсердий к пароксизмам ФП является «уязвимость» предсердий [4]. Следует отметить, что у пациентов 1-й группы аритмию удалось индуцировать не только в режиме сверхчастой стиму-

ляции (у 88 лиц), но и у 15 больных при учащающейся и программированной стимуляции, то есть в менее агрессивном режиме, что свидетельствует о высокой УП в провоцировании ФП. Согласно представленным данным, у больных с индуцированным пароксизмом ФП частотная характеристика стойкого пароксизма (ЧТИ) практически равнялась уровню порога индуцирования аритмии (P>0,05), что также свидетельствовало о высокой УП у этих больных. Одним из основных признаков электрической нестабильности предсердий является изменение ЭРП [2]. В работах по изучению механизмов ФП доказано, что основу электрофизиологического ремоделирования предсердий составляет укорочение рефрактерного периода, а частота волн фибрилляции на ЭКГ отражает рефрактерный период предсердий [10, 30]. Анализировали интервал ff ср, связанный с базовыми электрофизиологическими свойствами предсердий [7]. Показано, что интервал ff ср удлинялся (со (181±20) до (197±21) мс, P<0,001), прежде чем аритмия спонтанно заканчивалась, тогда как он укорачивался (со (176±26) до (156±16) мс, P<0,05) в длительных эпизодах ФП. Таким образом, интервал ff ср связан с предсердной рефрактерностью, и его изменения отражают динамику характеристик пароксизмов ФП. В нашем исследовании анализ интервала ff ср позволил установить в исходе доминирующую длину предсердного цикла – (177,55±4,32) мс – в группе пациентов с индуцированным пароксизмом ФП. Уменьшение длины предсердного цикла и, следовательно, укорочение рефрактерности также могло быть причиной (механизмом) высокой УП у больных с запуском аритмии.

Несмотря на ключевую роль уязвимого параметра (укорочение ЭРП предсердий) в возникновении пароксизмов ФП, следует, по-видимому, признавать и важность дисперсии, а также нарушения проведения возбуждения в предсердии. Так, L. Lin и S. Nattel [19] продемонстрировали в эксперименте, что несмотря на сравнимое укорочение ЭРП при усилении вагусных и симпатических влияний на сердце, первое больше способствует возникновению re-entry в предсердиях из-за сопутствующего увеличения дисперсии рефрактерности.

Уровни биологически активных субстанций в плазме крови у обследованных больных представлены в табл. 5. Результаты исследования свидетельствуют о наличии определенных осо-

Таблиця 5

Показатели нейрогуморальной регуляции у больных с пароксизмальной ФП (базальные уровни и уровни при ЧПЭФИ)

Показатель		Величина показателя (M±m) в группах	
		1-й (n=103)	2-й (n=30)
Базальный уровень	АРП, нг·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	3,4±0,5	0,6±0,2*
	Альдостерон, пг/мл	97,8±13,6	57,2±10,1*
	Свободный Т ₄ , нмоль/л	18,2±1,7	13,3±0,6*
	Тромбоксан В ₂ , пг/мл	179,7±14,1	187,8±11,4
Исходное состояние	АРП, нг·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	3,6±0,6	0,7±0,2
	Альдостерон, пг/мл	148,2±15,6	54,6±9,3
	Свободный Т ₄ , нмоль/л	16,0±1,7	15,7±1,2
	Тромбоксан В ₂ , пг/мл	185,9±15,1	181,5±10,1
Пароксизм ФП	АРП, нг·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	1,9±0,5°	2,3±0,3°
	Альдостерон, пг/мл	63,3±6,2°	95,6±11,7°
	Свободный Т ₄ , нмоль/л	18,9±1,8	14,7±0,8
	Тромбоксан В ₂ , пг/мл	332,4±22,9°	212,2±10,6
Период реституции	АРП, нг·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	1,0±0,4	1,4±0,2 ^Δ
	Альдостерон, пг/мл	50,8±5,1°	56,7±13,1 ^Δ
	Свободный Т ₄ , нмоль/л	22,2±1,7 ^{°Δ}	14,3±0,7
	Тромбоксан В ₂ , пг/мл	238,6±25,1°	189,1±9,5

Примечание. Различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у пациентов: * – 1-й группы; ° – с исходным состоянием; ^Δ – относительно точки пароксизма ФП (1-я группа) или точки Венкебаха (2-я группа) (P<0,05).

бенностей нейрогуморальной регуляции у больных с пароксизмальной ФП. Так, у пациентов, которые имели склонность к ФП во время ЧПЭФИ, АРП почти в 6 раз была повышена относительно таковой у лиц 2-й группы (P=0,006). Уровень альдостерона также был статистически значимо увеличенным, однако не в такой степени, как АРП (P=0,007). Концентрация Т₄ св, который является наиболее информативным показателем функции щитовидной железы (ЩЖ), также была статистически значимо увеличенной относительно таковой у лиц 2-й группы (P<0,05). Содержание тромбоксана В₂ было сопоставимым в обеих группах. Таким образом, в исходном состоянии больные, у которых при проведении ЧПЭФИ имела место ФП, характеризовались активацией тех звеньев нейрогуморальной регуляции, которые способствуют развитию симпатоадреналового синдрома.

Более детальный анализ особенностей нейрогуморальной регуляции удалось получить непосредственно при проведении ЧПЭФИ. Во 2-й группе наблюдали типичную реакцию на стресс со стороны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, причем в период реституции АРП и уровень альдостерона достоверно снижались относительно значений, достигнутых на ТВ (P<0,05). В то же время не выявлено изменений со стороны Т₄ св и тромбоксана В₂ при

попытке запуска пароксизма ФП. В 1-й группе на пароксизме ФП активность комплекса ренин-ангиотензин достоверно снижалась по сравнению с исходным состоянием (P<0,05; см. табл. 5). Этот факт свидетельствует о напряжении данного звена регуляции у больных, у которых запускался пароксизм ФП. Во время пароксизма у этой категории пациентов имеет место своеобразный срыв регуляции, когда организм отвечает неадекватной реакцией на стресс. Заслуживает внимания тот факт, что в период реституции не наблюдали достоверного снижения АРП и уровня альдостерона относительно величин на пароксизме ФП. Этот феномен можно объяснить существованием дополнительных стимулов синтеза альдостерона (кроме ангиотензина II и К⁺), в частности увеличенной концентрацией адренкортикотропного гормона, уровень которого, очевидно, не нормализовался в период реституции. Увеличение Т₄ св в 1-й группе наблюдали во время пароксизма, однако статистически значимые изменения обнаружены только в период реституции (P<0,05), что свидетельствует о некотором отставании функциональной активности ЩЖ от наиболее высокой точки стресс-реакции и, соответственно, пароксизма ФП. Это и понятно, если принять во внимание тот факт, что действие пептидов (в частности ангиотензина II), синтез кото-

рого повышен в 1-й группе вследствие высокого показателя АРП, ограничивается минутами, а эффект гормонов ЩЖ наблюдается в течение часов, и даже суток. Именно статистически значимое повышение тиреоидной функции может быть одним из гормональных факторов, который готовит миокард к возможным новым запускам ФП. Этот процесс может быть осуществлен как через формирование повышенного неблагоприятного вегетативного фона, так и через непосредственное влияние на морфологический субстрат.

Особый интерес, по нашему мнению, имеют данные о реакции синтеза тромбосана B_2 . Показано, что во 2-й группе проведение теста ЧПЭКС не сопровождалось существенными изменениями простаноида. Однако в 1-й группе на высоте пароксизма ФП выявлен статистически значимый прирост (почти в 2 раза по сравнению с исходным уровнем) тромбосана B_2 ($P < 0,05$). В реституционный период уровень тромбосана B_2 хотя и несколько снижался, однако статистически значимо превышал при этом содержание простаноида в исходном состоянии ($P < 0,05$) и достоверно не отличался от величин, которые наблюдались во время пароксизма ФП. В период реституции только уровни T_4 св и тромбосана B_2 превышали исходные значения.

Отрицательное влияние тромбосана A_2 на агрегацию тромбоцитов, тонус сосудов, ритм сердца, развитие атеросклеротического поражения сосудов в настоящее время можно считать установленным [5, 15]. Высказывается мысль про опосредованность взаимодействия клеточных факторов через гуморальные механизмы саморегуляции [5], среди которых значительное место занимает тромбосан A_2 , который имеет существенное значение в процессах атерогенеза и ишемии миокарда.

Согласно современным представлениям, гормональный сигнал многих прессорных гормонов осуществляется через G-протеин и далее через фосфолипазу C, активность которой стимулирует инозитоловый пул плазматической мембраны и приводит к образованию инозитолтрифосфата, который проникает в цитозоль [8] и вызывает мобилизацию Ca^{2+} . В настоящее время установлено, что тромбосан A_2 является медиатором для стимуляции инозитолтрифосфата и мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} [21]. Таким образом, через этот простаноид реализуются как определенные патогенетиче-

ские механизмы ишемии миокарда, так и изменения биоэлектрической возбудимости кардиомиоцитов, что является важным основанием для формирования *microre-entry*.

Принимая во внимание полученные данные, можно предполагать, что в формировании механизмов ФП принимают участие гормональные субстанции, которые, с одной стороны, создают неблагоприятный вегетативный фон и изменяют функцию автономной нервной системы в сторону симпатикотонии, а с другой – непосредственно влияют на морфофункциональный субстрат, создавая две стороны аритмогенного треугольника. Полученные данные позволяют допустить, что изученные гормональные особенности при ФП могут служить критерием прогнозирования этого вида нарушения сердечного ритма, а также разработки принципов патогенетической антиаритмической терапии.

Несмотря на то, что в развитых странах у пациентов, резистентных к фармакотерапии, все чаще используют немедикаментозное лечение пароксизмальной ФП (хирургические операции, радиочастотную катетерную абляцию, имплантацию электрокардиостимуляторов и предсердных дефибрилляторов) [24], применение антиаритмических препаратов (ААП) остается основным способом лечения данного нарушения ритма сердца [25]. Именно удлинение ЭРП предсердий с помощью ААП I и III классов может предотвращать индуцирование пароксизмальной ФП экстрасистолами, которые, по-видимому, увеличивают дисперсию рефрактерности, приводят к критическому укорочению ЭРП и предсердной длины волны, создавая условия для инициации ФП. Полагаем, что в настоящее время более предпочтительной представляется стратегия сохранения синусового ритма ААП, подобранными индивидуально с учетом нейровегетативной формы пароксизмальной ФП и патогенетических факторов уязвимости предсердий.

Выводы

1. Больные с пароксизмальной фибрилляцией предсердий с учетом запуска аритмии во время проведения чреспищеводного электрофизиологического исследования существенно не отличались по основным клиническим характеристикам – возрасту, индексу массы тела, продолжительности спонтанных пароксизмов и

сопутствующему заболеванию сердца. Пациенты с индуцируемым пароксизмом фибрилляции предсердий имели достоверно более частые пароксизмы фибрилляции предсердий.

2. Пациенты с пароксизмальной фибрилляцией предсердий в зависимости от индуцирования аритмии достоверно не отличались по кардиогемодинамической характеристике. Увеличение конечнодиастолического размера и конечнодиастолического объема левого желудочка ($P=0,08$), а также статистически значимое увеличение индекса конечнодиастолического объема выявлены у больных с индуцируемым пароксизмом фибрилляции предсердий.

3. Электрическая нестабильность предсердий (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) у больных с индуцируемым пароксизмом фибрилляции предсердий проявлялась увеличением количества наджелудочковых эктопических комплексов ($P=0,05$), регистрируемых в течение суток, при статистически значимом увеличении показателей RMSSD и PNN50, отражающих высокочастотный компонент вариабельности и характеризующих активность парасимпатического звена регуляции у этих больных.

4. Высокая уязвимость предсердий у больных с индуцируемым пароксизмом обусловлена снижением частотной точки индуцирования – частотной характеристики стойкого пароксизма фибрилляции предсердий до уровня порога индуцирования и уменьшением длины предсердного цикла (интервала ff) во время аритмии, а также ухудшением функции синусового узла.

5. У больных с индуцируемым пароксизмом фибрилляции предсердий характерно возрастание уязвимости предсердий, связанное с повышением тонуса парасимпатической регуляции. В момент же запуска аритмии превалируют компоненты нейрогуморального звена, определяющие активацию симпатoadrenalной системы.

6. Существенным основанием для формирования механизма micro-entry и запуска фибрилляции предсердий, а также возможных ишемизации миокарда и тромбообразования является повышение концентрации тромбоксана как во время индукции фибрилляции предсердий, так и в период реституции.

Литература

1. Денисюк В.И., Иванов В.П. Клиническая фоно- и эхокардиография (практическое руководство).– Винница: Логос, 2001.– 206 с.
2. Искендеров Б.Г., Рахматуллоев Ф.К. Структурные и электрофизиологические предикторы пароксизмальной мерцательной аритмии // Рос. кардиол. журн.– 2001.– № 4.– С. 26–30.
3. Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко.– К.: Морион, 2008.– 1424 с.
4. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика).– СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.– 176 с.
5. Малая Л.Т., Ладный А.И. Новые данные о клеточных и гуморальных факторах атерогенеза и их роль в гипохлипидемической терапии // Журн. АМН Украины.– 1996.– № 2.– С. 199–216.
6. Соловьян А.Н. Частота и длительность пароксизмов фибрилляции предсердий: взаимосвязь структурных и электрофизиологических характеристик сердца // Укр. кардиол. журн.– 2012.– № 3.– С. 55–62.
7. Capucci A., Biffi M., Boriani G. et al. Electrophysiological evolution of lone paroxysmal atrial fibrillation: significance of FF intervals // *Cardiostimolazione*.– 1992.– Vol. 10.– P. 285.
8. Caramelo C., Ocada K., Tsai P., Schrier R.W. Mechanisms of the vascular effect of pressor hormones // *Am. J. Cardiol.*– 1988.– Vol. 62.– P. 47G–53G.
9. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*– 1996.– Vol. 7.– P. 999–1007.
10. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R. et al. Effect on atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans // *Circulation*.– 1996.– Vol. 94.– P. 1600–1606.
11. De Vos C.B., Nieuwlaet R., Crijns H.J. et al. Autonomic trigger patterns of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 632–639.
12. Friedman H.S. Heart rate variability in atrial fibrillation related to left atrial size // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 93.– P. 705–709.
13. Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well to randomized trials translate into clinical practice // *JAMA*.– 2003.– Vol. 290.– P. 2685–2692.
14. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence risk of atrial fibrillation: Rotterdam study // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 943–953.
15. Hirsh P.D., Hillis L.D., Campbell W.B. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease // *New Engl. J. Med.*– 1981.– Vol. 304.– P. 685–691.
16. Kaftan A.H., Kaftan O. Q-T intervals and heart rate variability in hypertensive patients // *Jpn. Heart J.*– 2000.– Vol. 41.– P. 73–82.
17. Laukkanen J.A., Kurl S., Eranen J. et al. Left atrium size and risk of cardiovascular death in middle-aged men // *Arch. Intern. Med.*– 2005.– Vol. 165.– P. 1788–1793.
18. Li D., Shinagawa K., Pang L. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure // *Circulation*.– 2001.– Vol. 104.– P. 2608–2614.
19. Lin L., Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity // *Am. J. Physiol.*– 1997.– Vol. 273.– P. H805–H816.
20. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110.– P. 1042–1046.
21. Nacamura F., Minshal R., Le Breton G. Thromboxane A₂ mediates the stimulation of inositol 1,4,5-trisphosphate produc-

- tion and calcium mobilization by bradykinin in neonatal rat ventricular cardiomyocytes // Hypertension.– 1996.– Vol. 37.– P. 444–449.
22. Nattel S., Shiroshita-Takeshita A., Broundel B.J., Rivald L. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models // Progr. Cardiovasc. Dis.– 2005.– Vol. 48.– P. 9–28.
23. Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26.– P. 2422–2434.
24. Pappone C., Angello G., Sala S. et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2006.– Vol. 48.– P. 2340–2347.
25. Reiffel J.A. Sanctioned Algorithms Replaced Empiric Judgment in the Selection Progress of Antiarrhythmic Drugs for the Therapy for Atrial Fibrillation // Curr. Cardiol. Reports.– 2004.– Vol. 6.– P. 123–128.
26. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal // Physiol. Rev.– 2011.– Vol. 91.– P. 265–325.
27. Thrall G., Lane D., Carrol D., Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // Am. J. Med.– 2006.– Vol. 119.– P. 448. e1–e19.
28. Tomita T., Takey M., Saikawa H. et al. Role of autonomic tone in the initiation and termination of paroxysmal atrial fibrillation in patients with out structural heart disease // J. Cardiovasc. Electrophysiol.– 2003.– Vol. 14.– P. 559–564.
29. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Risk for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation // Am. J. Cardiol.– 2004.– Vol. 93.– P. 54–58.
30. Van Wagoner D.R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol.– 2003.– Vol. 14.– P. 803–809.
31. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // Hypertension.– 2003.– Vol. 41.– P. 218–223.

Надійшла 28.03.2016 р.

Комплексний підхід до оцінки електричної нестабільності передсердь у хворих з пароксизмами фібриляції передсердь

Г.М. Солов'ян, С.Ю. Савицький

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

Мета роботи – оцінити електричну нестабільність передсердь на підставі структурно-функціонального стану міокарда, варіабельності ритму, електрофізіологічних властивостей серця та показників нейрогуморальної регуляції серця у хворих із пароксизмальною фібриляцією передсердь (ФП) залежно від індукування аритмії під час проведення черезстравохідного електрофізіологічного дослідження.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 133 пацієнтів з пароксизмальною ФП неклапанного генезу. Черезстравохідну електростимуляцію лівого передсердя здійснювали з частотою, яку нарощували до 200 імп./хв, а також проводили надчастотну електростимуляцію лівого передсердя для збільшення вірогідності індукування стійких пароксизмів ФП. Пацієнти були розділені на дві групи: 1-ша – 103 хворих з індукованим пароксизмом ФП; 2-га – 30 пацієнтів, у яких пароксизм ФП не виник. Використовували двовимірну та доплерокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) з аналізом варіабельності ритму серця. Функцію провідної системи серця, вразливість передсердь (ВП) та рівні вазоактивних субстанцій у крові вивчали за допомогою радіоімунологічного методу.

Результати. Встановлено, що електрична нестабільність передсердь (за даними ХМ ЕКГ) у хворих з індукованим пароксизмом ФП виявлялася збільшенням кількості надшлуночкових екстрасистол та показників RMSSD і PNN50. Висока ВП у хворих з індукованим пароксизмом зумовлена зниженням частотної характеристики стійкого пароксизму ФП, зменшенням довжини передсердного циклу під час аритмії, погіршенням функції синусового вузла.

Висновки. У хворих з індукованим пароксизмом ФП зростання ВП пов'язано з підвищенням тону парасимпатичної регуляції. Під час запуску аритмії превалюють компоненти, які визначають активацію симпатoadреналової системи. Суттєвою підставою для формування механізму microre-entry та запуску ФП є підвищення вмісту тромбоксану під час індукції ФП.

Ключові слова: фібриляція передсердь, електрична нестабільність передсердь, структурні параметри, електрофізіологічні властивості, нейрогуморальна регуляція серця.

Complex approach for assessment of atrial electrical instability in patients with paroxysmal atrial fibrillation

G.M. Solovyan, S.Yu. Savitsky

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

The aim of the study – complex evaluation of atrial electrical instability based on structural and functional myocardial condition, electrophysiological heart properties and some neurohumoral markers in pts with paroxysmal atrial fibrillation (AF) depending on arrhythmia induction during transesophageal electrophysiological examination (TEE).

Material and methods. 133 pts with non-valvular paroxysmal AF were included in the study. Left atrial electrical stimulation with increasing frequency (up to 200 imp./min) and overfrequency was applied for stable paroxysmal AF induction. Observed pts were divided in 2 groups: 1st group consisted of 103 pts with induced paroxysmal AF, 2nd group included 30 pts without inducible paroxysmal AF. The following instrumental methods were used: Holter ECG monitoring with analysis of heart rate variability, two-dimensional, and Doppler echocardiography. The function of heart conducting system, atrial vulnerability (AV) and vasoactive substances blood levels were explored by TEE. Vasoactive substances levels in blood were studied by radioimmunoassay.

Results. Atrial electrical instability in pts with induced atrial fibrillation was associated with increased number of supraventricular extrasystoles, increased RMSSD and PNN50. High atrial vulnerability in pts with induced paroxysm was conditioned by decreased frequency characteristics of atrial fibrillation, reduction of atrial cycle length during arrhythmia, attenuation of sinus node function.

Conclusion. In pts with induced atrial fibrillation paroxysm atria vulnerability was associated with parasympathetic tonus increase. At the same time, sympathetic domination is found at the arrhythmia launch.

Key words: atrial fibrillation, atrial electrical instability, structural parameters, electrophysiological properties, neurohumoral regulation.

УДК 616.12-008.331.1+616.8-009.832+616.13-085

Можливості CPAP-терапії в корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій у хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну

Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** синдром обструктивного апное сну, артеріальна гіпертензія, артеріальна жорсткість, CPAP-терапія

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) – стан, що характеризується наявністю хропіння, періодичним спадінням верхніх дихальних шляхів на рівні глотки і припиненням легеневої вентиляції при збережених дихальних зусиллях, зниженням рівня кисню в крові, значною фрагментацією сну і надлишковою денною сонливістю.

За результатами низки досліджень встановлено, що СОАС значно впливає на розвиток серцево-судинної захворюваності та смертності [22, 31].

Механізмами підвищеного серцево-судинного ризику при СОАС є:

– спричинена повторними гіпоксеміями хронічна активація симпатичної нервової системи, що реалізується через хеморецепторну та барорецепторну активацію й призводить до гострого і хронічного підвищення рівня артеріального тиску (АТ) та частоти скорочень серця (ЧСС);

– зміни серцевого викиду, спричинені зниженням внутрішньогрудного тиску під час переривання повітряного потоку;

– підвищення секреції альдостерону, що може бути одним із механізмів формування резистентної артеріальної гіпертензії (АГ) [6]. Є дані, що блокада мінералокортикоїдних рецепторів за допомогою спіронолактону знижує індекс апное – гіпноное (арпеа – хурпонеа index,

АHI), зменшуючи кількість обструктивних та центральних подій [14];

– ендотеліальна дисфункція зі збільшенням товщини комплексу інтима – медія, швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), кількості ендотеліальних факторів росту, що циркулюють [12];

– оксидантний стрес, підвищення кількості прозапальних факторів, які циркулюють, що спричинює хронічне запалення [12] із розвитком атеросклерозу;

– порушення толерантності до глюкози з розвитком інсулінорезистентності [38, 40];

– генетична схильність, спосіб життя (надлишкове вживання солі, зловживання алкоголем, стрес, ожиріння) [7, 25], що часто супроводжують тяжкий СОАС.

Як СОАС, так і АГ визнано незалежними чинниками серцево-судинного ризику, і їх поєднання є дуже частим та особливо несприятливим. За даними літератури, більше ніж 50 % хворих із СОАС мають АГ [39], і принаймні 30 % хворих на АГ мають СОАС, часто не діагностований [19, 48]. У дослідженні P. Lavie та співавторів показано, що кожен епізод апное за годину сну приблизно на 1 % збільшує ризик розвитку АГ [19]. З іншого боку, встановлено, що лікування СОАС допомагає знизити АТ у пацієнтів з АГ [9, 18, 32].

Як АГ, так і СОАС незалежно асоціюються з підвищеною жорсткістю великих артерій, що може призводити до ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). За даними літератури, хворі із СОАС мають підвищену артеріальну жорсткість, ендотеліальну дисфункцію та ранні ознаки атеросклерозу [3, 10, 33], що дозволило зробити висновки про вплив СОАС на розвиток судинних хвороб, зокрема АГ. З іншого боку, підвищена артеріальна жорсткість у хворих із СОАС може бути наслідком АГ, індукованої СОАС.

Відповідно до рекомендацій щодо ведення хворих на АГ [1, 21], щодо ведення хворих із СОАС [13, 37] та щодо ведення хворих на АГ із СОАС [30], терапією першої лінії при СОАС, зокрема при поєднанні з АГ, є СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) терапія – лікування за допомогою апаратів, які створюють постійний позитивний тиск у верхніх дихальних шляхах, що дозволяє зберігати глотку у відкритому стані й запобігає її спадінню.

За результатами численних досліджень, лікування методом СРАР дозволяє поліпшити контроль АТ у пацієнтів з АГ і СОАС та показники еластичності артерій. Проте дані літератури мають значні розбіжності, а в Україні такі дослідження взагалі не проводили.

Мета роботи – оцінити пружно-еластичні властивості артерій у хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну та можливості СРАР-терапії в корекції їх порушень на тлі прийому стандартної антигіпертензивної терапії упродовж 9 місяців.

Матеріал і методи

У дослідження залучали пацієнтів віком 20–80 років із діагностованою АГ з підвищенням АТ 1–3-го ступеня, у яких була підозра на наявність СОАС, а саме: ожиріння, скарги на хропіння, денну сонливість, вказівки родичів на епізоди зупинок дихання уві сні.

Критерії вилучення: вік менше 20 та більше 80 років; симптоматична АГ; синдром нічного апное центрального характеру; патологія верхніх дихальних шляхів; хронічна серцева недостатність ІІА стадії і вище; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда, перенесені менш як 3 місяці тому; декомпенсований цукровий діабет; постійна або персистентна фібриляція передсердь; швидкість клубочкової

фільтрації менше 30 мл/хв; психічні розлади, залежності.

У дослідження залучили 95 пацієнтів (17 (17,9 %) жінок і 78 (82,1 %) чоловіків) віком у середньому ($52,00 \pm 2,63$) року. Середній офісний АТ становив ($150,95 \pm 3,52$)/($94,01 \pm 3,52$) мм рт. ст.

Хворих розподілили на дві групи: 1-ша (група порівняння) – 24 хворих на АГ, які відповідали критеріям залучення та у яких при сомнологічному дослідженні не виявлено порушень дихання під час сну ($AHI < 5$ за 1 год), вони отримували стандартну антигіпертензивну терапію; 2-га (основна група) – 71 пацієнт з АГ та діагностованим СОАС, середній AHI – ($28,59 \pm 5,24$) подій за 1 год.

Офісний АТ визначали аускультативним методом. Вимірювання здійснювали не менше двох разів з інтервалом 2–3 хв, при розходженні результатів більше ніж на 5 мм рт. ст. виконували повторні вимірювання через кілька хвилин.

Оцінку денної сонливості, згідно з протоколом дослідження, здійснювали методом опитування за шкалою Epworth Sleepiness Scale (ESS). Загальну кількість балів оцінювали залежно від відповідей за балами: 0 – ніколи не засну; 1 – низька ймовірність заснути; 2 – середня ймовірність заснути; 3 – висока ймовірність заснути. Ймовірність наявності СОАС залежно від результатів тестування пацієнтів за цією шкалою оцінювали таким чином: відсутність СОАС – ($8,0 \pm 3,5$) бала; СОАС легкого ступеня тяжкості – ($11,0 \pm 4,2$) бала; середнього ступеня – ($13,0 \pm 4,7$) бала; тяжкого ступеня – ($16,2 \pm 3,3$) бала [1].

СОАС, згідно з протоколом дослідження, діагностували за допомогою приладу Somnocheck micro (Weinmann, Німеччина), з визначенням індексу апное – гіпноное або індексу респіраторних розладів. Автоматично, за допомогою програмного забезпечення апарату, розраховували індекси центральних та обструктивних респіраторних подій. СОАС діагностували при $AHI > 5$ подій за 1 год [13]. Усім пацієнтам із СОАС середнього та тяжкого ступенів було рекомендовано проведення полісомнографії для підбору режиму СРАР-терапії.

Визначення пружно-еластичних властивостей артерій здійснювали методом апіанаційної тонометрії за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor, Medical Pty Ltd., Австралія), з'єднаного з персональним комп'ютером. Дослідження проводили за рекомендованою стандартною методикою, з автоматичним розрахунком швидкості

поширення пульсової хвилі артеріями еластичного (ШППХел) та м'язового (ШППХм) типів, індексу аугментації (Aix) [42].

Пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція). Ультразвукове дослідження серця, згідно з протоколом дослідження, виконували в М- та В-режимі за стандартним протоколом [17]. Визначали розмір лівого передсердя, кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри ЛШ, фракцію викиду ЛШ. Масу міокарда лівого шлуночка розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії [17]:

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

де ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка (г); КДР – кінцеводіастолічний розмір (см); ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (см); ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (см); 1,04 – розрахунковий коефіцієнт; 0,8 – розрахунковий коефіцієнт.

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) вираховували за формулою:

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

Ехокардіографічними критеріями гіпертрофії ЛШ були: ІММЛШ для чоловіків > 115 г/м², для жінок > 95 г/м² [21].

Добове моніторування АТ здійснювали за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартною методикою [28]. Критеріями АГ вважали рівень добового систолічного АТ ≥ 130 мм рт. ст. та/або добового діастолічного АТ ≥ 80 мм рт. ст.

Обробку даних проводили на персональному комп'ютері в системі Windows Office та SPSS. Дані представлено у вигляді $M \pm m$. Статистичну значущість різниці визначали при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Характеристику груп пацієнтів наведено в табл. 1. Пацієнти основної і групи порівняння статистично значуще не відрізнялися за віком, вихідними показниками офісного і середньодобового АТ та кількістю застосовуваних у одного хворого груп АГП, хоча спостерігали тенденцію до більших значень офісного САТ, індексу маси тіла та віку у хворих із СОАС.

Результати обстеження пацієнтів на початку дослідження наведено в табл. 2. При аналізі

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності СОАС

Показник	Група порівняння (n=24)	Основна група (n=71)
Вік, роки	46,58±3,09	53,83±2,34
Зріст, м	1,75±0,02	1,74±0,02
Маса тіла, кг	95,67±3,89	103,44±4,74
Індекс маси тіла, кг/м ²	31,23±1,18	34,01±1,29
САТ, мм рт. ст.	148,38±7,56	151,82±5,56
ДАТ, мм рт. ст.	94,33±4,06	93,90±3,34
САТдоб, мм рт. ст.	136,02±3,39	138,10±3,77
ДАТдоб, мм рт. ст.	82,53±2,69	82,31±2,75
Кількість застосовуваних у одного хворого груп АГП	2,61±0,29	3,04±0,29

Примітка. САТ – офісний систолічний АТ; ДАТ – офісний діастолічний АТ; САТдоб – середньодобовий систолічний АТ; ДАТдоб – середньодобовий діастолічний АТ; АГП – антигіпертензивний препарат.

показників, отриманих під час первинного обстеження пацієнтів, виявлено вірогідно більшу ШППХел у хворих на АГ із СОАС, ніж у групі порівняння ($P < 0,05$). У хворих на АГ із СОАС порівняно з хворими без СОАС виявлено тенденцію до підвищення ІММЛШ ($P > 0,2$). Встановлено, що пацієнти з АГ та СОАС мають вірогідно нижчі рівні мінімальної ($P < 0,005$) та середньої ($P < 0,02$) сатурації крові киснем та вірогідно більші значення індексу десатурацій ($P < 0,0001$) та максимальної тривалості пауз ($P < 0,0001$), ніж пацієнти групи порівняння. При цьому відсоток часу хрпіння уві сні у хворих із СОАС мав тенденцію до підвищення, проте вірогідно не відрізнявся між групами.

Хворим із діагностованим СОАС середнього та тяжкого ступенів проводили повне полісомнографічне дослідження з метою уточнення діагнозу та підбору режиму СРАР-терапії.

Для подальшого аналізу хворих із СОАС розподілили на дві підгрупи: перша (n=55) – хворі із СОАС легкого ступеня (АНІ 5–14 подій за 1 год; n=26), середнього ступеня (АНІ 15–29 подій за 1 год; n=19) і тяжкого ступеня (АНІ ≥ 30 подій за 1 год; n=10), які відмовилися від СРАР-терапії або мали протипоказання до неї та отримували стандартну антигіпертензивну терапію; друга (n=16) – хворі із СОАС середнього та тяжкого ступенів, які отримували лікування методом СРАР та стандартну антигіпертензивну терапію (середній терапевтичний тиск становив

Таблиця 2

Початкова характеристика показників сну та пружно-еластичних властивостей артерій у групах пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності СОАС

Показник	Група порівняння (n=24)	Основна група (n=71)
АНІ, подій за 1 год	3,33±0,29	28,59±5,24***
Мінімальна SpO ₂ , %	84,67±1,00	75,94±2,70**
Середня SpO ₂ , %	94,52±0,33	92,50±0,73*
Індекс десатурацій, подій за 1 год	2,77±0,63	22,85±5,41***
Максимальна пауза, с	19,37±1,71	44,19±6,53***
Хропіння, %	15,97±5,26	28,74±5,09
Оцінка за шкалою ESS, бали	7,04±0,93	8,24±1,00
ІММЛШ, г/м ²	106,90±5,95	118,28±7,79
ШППХел, м/с	10,17±0,45	11,91±0,57*
ШППХм, м/с	8,78±0,41	9,08±0,38
Aix, %	16,66±2,35	17,14±2,38
ЦАТ, мм рт. ст.	127,46±5,25	135,11±5,11

Примітка. Різниця показників між групами статистично значуща: * P<0,02; ** P<0,005; *** P<0,0001. SpO₂ – сатурація крові киснем; хропіння – час хропіння, визначений при реєстрації дихального потоку під час сомнологічного дослідження; максимальна пауза – максимальна тривалість паузи в диханні, визначена при реєстрації дихального потоку під час сомнологічного дослідження; ЦАТ – центральний аортальний тиск.

(7,75±0,32) ГПа, прихильність до СРАР-терапії – не менше 5 год сну з апаратом упродовж ночі).

Лікування відбувалося у звичайному режимі: після призначення антигіпертензивної терапії

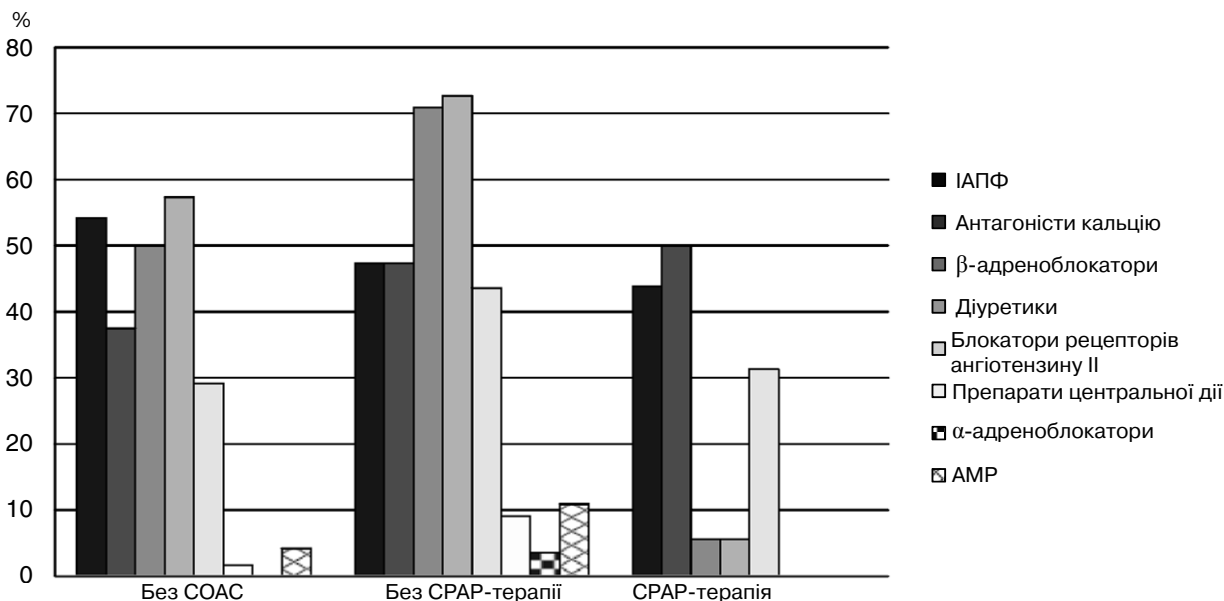


Рис. 1. Антигіпертензивна терапія в обстежених хворих препаратами різних класів. ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

хворі самостійно продовжували амбулаторний прийом АГП, і їм не проводили корекції терапії впродовж періоду між обстеженнями. Частота застосування АГП різних класів наведена на рис. 1.

Показники, отримані при обстеженні пацієнтів з АГ на початку дослідження, наведено в табл. 3.

Хворі, які отримували лікування методом СРАР, мали СОАС більш тяжкого ступеня, вірогідно вищі рівні денної сонливості (P<0,005) та індекс десатурацій (P<0,0001), вірогідно нижчі значення мінімальної (P<0,0001 та P<0,05 відповідно) та середньої сатурації крові киснем (P<0,01), а також максимальної тривалості пауз (P<0,0001) та часу хропіння (відповідно P<0,0001 та P<0,005; див. табл. 3).

Результати, отримані при повторному обстеженні пацієнтів з АГ, наведено в табл. 4. Через 9 міс лікування у хворих без порушень дихання під час сну на тлі прийому антигіпертензивної терапії відзначено тенденцію до зниження ШППХел на 0,49 м/с (P>0,2); у підгрупі хворих із СОАС без СРАР-терапії виявлено тенденцію до зростання ШППХел на 0,75 м/с (P>0,2). У підгрупі СРАР-терапії виявлено статистично значуще зниження ШППХел на 2,36 м/с (P<0,02). При цьому різниця показника ШППХел після лікування була статистично значущою як між підгрупами хворих із СОАС без СРАР та із СРАР-терапією (P<0,02), так і між групою порівняння та підгру-

Таблиця 3
Характеристика пацієнтів різних груп на початку дослідження

Показник	Група порівняння (n=24)	Основна група (n=71)	
		Без СРАР-терапії (n=55)	СРАР-терапія (n=16)
Вік, роки	46,58±3,09	54,49±2,34*	51,56±2,31
Зріст, м	1,75±0,02	1,73±0,02	1,77±0,02
Маса тіла, кг	95,67±3,89	100,95±4,56	112,00±4,97*
Індекс маси тіла, кг/м ²	31,23±1,18	33,51±3,83	35,71±1,36*
САТ, мм рт. ст.	148,38±7,56	154,53±5,88	142,50±3,74
ДАТ, мм рт. ст.	94,33±4,06	94,31±3,24	92,50±3,79
САТдоб, мм рт. ст.	136,02±3,39	137,20±3,83	141,50±3,55
ДАТдоб, мм рт. ст.	82,53±2,69	81,17±2,64	86,64±3,06
Кількість застосовуваних у одного хворого груп АГП	2,61±0,29	3,15±0,30	2,69±0,24
АНІ, подій за 1 год	3,33±0,29	21,28±3,63***	53,71±6,08****°°
Мінімальна SpO ₂ , %	84,67±1,00	78,06±2,22*	68,81±3,55****°
Середня SpO ₂ , %	94,52±0,33	92,95±0,53*	90,99±1,14*
Індекс десатурацій, подій за 1 год	2,77±0,63	14,91±3,42**	49,16±6,65****°°°
Максимальна пауза, с	19,37±1,71	33,03±3,51**	76,93±7,86****°°°
Хропіння, %	15,97±5,26	22,82±4,50	46,09±4,85****°°°
Оцінка за шкалою ESS, бали	7,04±0,93	7,24±0,84	11,69±1,14****°°°
ІММЛШ, г/м ²	106,90±5,95	122,09±8,00	104,57±6,28
ШППХел, м/с	10,17±0,45	11,69±0,55*	12,71±0,63**
ШППХм, м/с	8,78±0,41	8,94±0,40	9,53±0,27
Aix, %	16,66±2,35	17,93±2,40	14,44±2,29
ЦАТ, мм рт. ст.	127,46±5,25	136,82±5,39	129,25±3,86

Примітка. Різниця показників статистично значуща при зіставленні з такими в пацієнтів групи порівняння: * P<0,05; ** P<0,005; *** P<0,0001. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи без застосування СРАР-терапії: ° P<0,05; °° P<0,005; °°° P<0,0001.

пою СОАС без СРАР-терапії (P<0,005; див. табл. 4). Динаміку ШППХел у групах порівняння наведено на рис. 2.

У групі порівняння та підгрупі хворих із СОАС без СРАР-терапії на тлі лікування відзначено тенденцію до зниження ЦАТ на 1,08 мм рт. ст. (P>0,2) та на 2,37 мм рт. ст. (P>0,2) відповідно. У підгрупі застосування СРАР-терапії на тлі лікування також відзначено тенденцію до зниження ЦАТ на 4,69 мм рт. ст. (P>0,2), але при повторному обстеженні виявлено статистично значущу різницю показника між підгрупами застосування СРАР-терапії та без СРАР-терапії (P<0,02). Динаміку ЦАТ у пацієнтів різних груп наведено на рис. 3.

Сьогодні СОАС розглядають як системний процес зі значними серцево-судинними ускладненнями. Одним із чинників підвищеного серцево-судинного ризику у хворих на АГ із СОАС є збільшення артеріальної жорсткості, яка є важливим показником стану артерій і асоціюється із артеріо- та атеросклерозом судин різних басей-

Таблиця 4
Характеристика пацієнтів різних груп при повторному обстеженні через 9 місяців

Показник	Група порівняння (n=24)	Основна група (n=71)	
		Без СРАР-терапії (n=55)	СРАР-терапія (n=16)
САТ, мм рт. ст.	141,75±4,93	143,92±6,48	129,12±8,02
ДАТ, мм рт. ст.	90,08±3,43	89,89±3,84	84,48±5,53
ШППХел, м/с	9,68±0,51	12,44±0,60*	10,35±0,53°
ШППХм, м/с	8,32±0,35	9,38±0,40	8,86±0,38
Aix, %	12,88±3,37	21,02±2,32	14,56±2,53
ЦАТ, мм рт. ст.	126,38±4,80	134,45±2,99	124,56±3,12°

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи порівняння (P<0,005). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи без застосування СРАР-терапії (P<0,02).

нів [44], системним субклінічним ураженням органів-мішеней (серце, мозок, нирки, сітківка) [24] і є передвісником та маркером майбутніх клінічних подій, таких як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність [36].

Мета лікування хворих із СОАС – усунення обструкції дихальних шляхів під час сну. За даними літератури, CPAP-терапія при використанні щоночі впродовж як мінімум 5 год сприяє зниженню рівнів АТ у пацієнтів із тяжким СОАС, які попередньо мали АГ за даними амбулаторного моніторингу АТ, причому спостерігали зниження як САТ, так і ДАТ, під час сну та неспання. Визначено, що CPAP-терапія поліпшує контроль АТ як у пацієнтів із надлишковою денною сонливістю, так і без неї [5, 29]. Водночас дані щодо впливу на АТ інших методів лікування СОАС, таких як хірургічний або застосування ротових пристроїв, обмежені [2, 16]. За результатами іспанського обсерваційного дослідження встановлено, що лікування СОАС за допомогою CPAP асоціювалося з вірогідним зниженням нефатальних (інсульт, інфаркт міокарда, аортокоронарне шунтування, черезшкірні транслюмінальні коронарні втручання) та фатальних (смерть від інфаркту міокарда або інсульту) серцево-судинних подій [22].

Так, у дослідженні F. Varbe та співавторів вивчали вплив CPAP-терапії на АТ у пацієнтів з АГ та СОАС упродовж 1 року лікування. У дослідження залучили 359 хворих, яких розділили на групу лікування методом CPAP (n=178) та консервативної терапії (n=181). Встановлено, що CPAP-терапія сприяла зниженню САТ на 1,89 мм рт. ст. та ДАТ на 2,19 мм рт. ст. через 1 рік лікування [5].

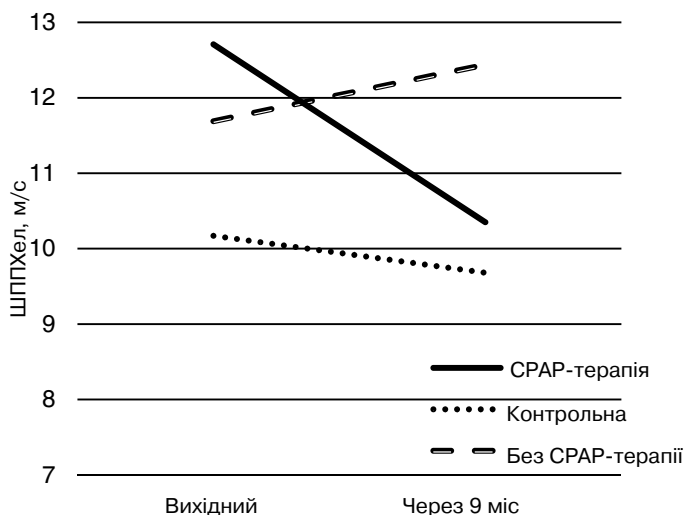


Рис. 2. Динаміка швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу в пацієнтів різних груп.

У нашому дослідженні при повторному обстеженні в середньому через 9 міс лікування виявлено тенденцію до зниження офісного АТ: у групі порівняння – САТ на $(6,63 \pm 7,51)$ мм рт. ст. ($P > 0,2$) та ДАТ на $(4,25 \pm 4,10)$ мм рт. ст. ($P > 0,2$); у підгрупі із СОАС без CPAP-терапії – САТ на $(10,61 \pm 8,29)$ мм рт. ст. ($P > 0,2$) та ДАТ на $(4,42 \pm 4,90)$ мм рт. ст. ($P > 0,2$). При цьому в обох групах не досягли цільових рівнів офісного АТ. Лише у підгрупі пацієнтів із СОАС, які отримували лікування методом CPAP паралельно із прийомом АГП, досягнуто цільових рівнів офісних САТ і ДАТ (див. табл. 4). При цьому кількість застосовуваних в одного пацієнта груп АГП в усіх підгрупах хворих вірогідно не відрізнялася.

Враховуючи високий серцево-судинний ризик у хворих на АГ із СОАС, такі пацієнти потребують жорсткого контролю АТ. На сьогодні немає переконливих даних щодо більшої ефективності певних класів АГП при лікуванні хворих на АГ із СОАС [45]. Окрім того, більшість таких осіб потребує комбінованої антигіпертензивної терапії. Тому в нашому дослідженні пацієнти отримували АГП різних класів, які призначали з урахуванням клінічних показань та переносності окремих препаратів.

За даними літератури, одним із механізмів зниження серцево-судинного ризику та поліпшення прогнозу хворих із СОАС є зменшення артеріальної жорсткості.

Показовою є робота L.F. Drager та співавторів [11], в якій досліджували вплив CPAP-терапії

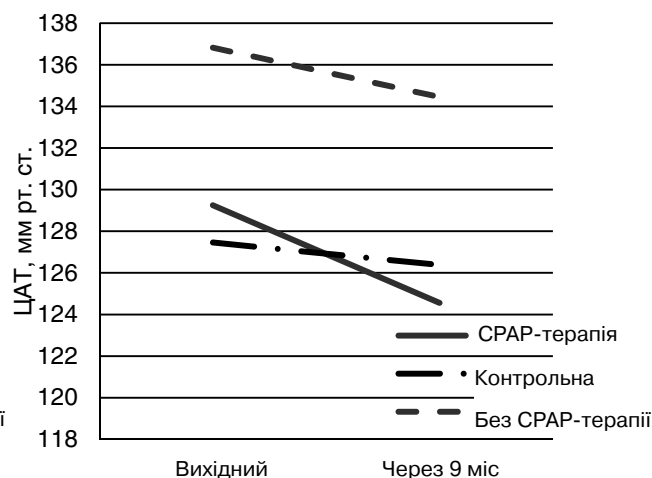


Рис. 3. Динаміка рівня центрального аортального тиску в пацієнтів різних груп.

на показники артеріальної жорсткості. У це дослідження залучили 24 пацієнтів із тяжким СОАС без супутніх захворювань, які не отримували лікування (група контролю, n=12) або отримували СРАР упродовж 4 міс (n=12). У результаті дослідження встановлено, що у групі СРАР-терапії статистично значуще знизилася товщина комплексу інтима – медія (з (707 ± 105) до (645 ± 95) нм; $P=0,04$), ШППХел (з $(10,4 \pm 1,0)$ до $(9,3 \pm 0,9)$ м/с; $P<0,001$), рівні С-реактивного білка (з $(3,7 \pm 1,8)$ до $(2,0 \pm 1,2)$ мг/л; $P=0,001$) та катехоламінів (з (365 ± 125) до (205 ± 51) нг/мл; $P<0,001$). Діаметр сонної артерії вірогідно не змінився. Зміни ШППХел корелювали зі змінами рівня С-реактивного білка ($r=0,58$; $P<0,01$) та катехоламінів ($r=0,54$; $P<0,01$). Таке зменшення ШППХел порівнюване з даними, отриманими при терапії статинами упродовж 3 міс [23].

На відміну від пацієнтів – учасників дослідження L.F. Drager, у нашому дослідженні брали участь хворі зі звичайної популяції, які мали АГ та супутню патологію. Очевидно, через це в них були вищими вихідні рівні ШППХел, а також на тлі прийому антигіпертензивної та СРАР-терапії не відбулося зниження цього показника до нормальних значень (< 10 м/с), хоча спостерігали вірогідне зниження його як у динаміці, так і при зіставленні з групою порівняння та підгрупою без СРАР-терапії. Водночас у пацієнтів без порушень дихання під час сну виявлено тенденцію до зниження ШППХел на $(0,49 \pm 0,46)$ м/с ($P>0,2$) із досягненням нормальних значень, що, ймовірно, свідчить про зниження серцево-судинного ризику в таких пацієнтів.

За результатами досліджень, зниження ШППХел на 1,6 м/с еквівалентне функціональному «омолодженню» судин на 15 років [26].

У рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) М. Kohler та співавторів [15] у хворих із СОАС середнього та тяжкого ступенів через 4 тиж СРАР-терапії спостерігали статистично значуще зниження Аіх з 14,5 до 9,1 %, порівняно з хворими групи плацебо, у яких виявлено тенденцію до збільшення Аіх з 12,2 до 14,2 % (різниця між групами $P=0,001$). Таке значне зниження Аіх, що відбулося на тлі СРАР-терапії, порівнюване з ефектом, який спостерігали через 12 тиж тренувань у хворих із ішемічною хворобою серця або через 6 тиж лікування епросартаном (600 мг на добу) у хворих із ніколи не лікованою АГ [8].

На противагу, в інших РКД не виявлено статистично значущого впливу СРАР на Аіх ($-1,4$ %;

95 % довірчий інтервал (ДІ) $-3,6 \dots -0,9$; $P<0,23$). Поясненням відсутності ефекту в цих дослідженнях може бути те, що в популяції хворих були не лише пацієнти без сонливості, а й хворі із СОАС легшого ступеня [4, 11].

У нашому дослідженні також не виявлено статистично значущого впливу СРАР-терапії на Аіх. Очевидно, це було пов'язано з тим, що залучені в дослідження хворі мали АГ та іншу кардіо-васкулярну коморбідність, яка може підвищувати жорсткість артерій і маскувати позитивні ефекти СРАР-терапії.

Метааналіз I.T. Vlachantoni та співавторів [43] об'єднав дані 615 хворих із 11 міжнародних досліджень і 4 РКД. На тлі використання СРАР-терапії спостерігали статистично значуще поліпшення всіх показників артеріальної жорсткості (стандартизоване середнє відхилення $-0,74$; 95 % ДІ $-1,08 \dots -0,41$); Аіх (стандартизоване середнє відхилення $-4,86$; 95 % ДІ $-7,31 \dots -2,41$), усіх показників ШППХ на 0,87 м/с (стандартизоване середнє відхилення $-0,87$; 95 % ДІ $-0,98 \dots -0,77$), плечо-гомількової ШППХ (стандартизоване середнє відхилення $-0,86$; 95 % ДІ $-0,97 \dots -0,75$) та каротидно-феморальної ШППХ (стандартизоване середнє відхилення $-1,21$; 95 % ДІ $-1,92 \dots -0,50$). Причому на ефективність зниження артеріальної жорсткості не впливали ані прихильність пацієнтів до СРАР-терапії, ані тривалість використання СРАР, і зміни артеріальної жорсткості не залежали від змін АТ та інших чинників. У результаті зроблено висновок, що застосування СРАР може бути ефективним засобом зменшення артеріальної жорсткості у хворих із СОАС.

У дослідженні С.L. Phillips та співавторів [34] через 2 міс СРАР-терапії (n=20) виявлено зниження Аіх на 2,5 % ($P=0,015$) та ЦАТ на 4,2 мм рт. ст. ($P=0,043$) без супутнього зниження периферійного АТ. Зроблено висновок, що ефективна СРАР-терапія при СОАС зумовлює клінічно важливі зміни ЦАТ без змін периферійного АТ.

У результаті нашого дослідження встановлено, що у хворих із АГ та СОАС антигіпертензивна терапія в поєднанні зі СРАР протягом 9 міс дозволила досягти вірогідного зниження ЦАТ, зіставного з таким у пацієнтів без порушень дихання під час сну. На відміну від хворих із СОАС без СРАР-терапії, у яких без поновлення прохідності дихальних шляхів лише на тлі прийому АГТ не вдалося досягти ані вірогідного зниження ЦАТ, ані цільових рівнів офісного АТ.

Обмеження дослідження. Дослідження проводили в одному центрі, що певною мірою може обмежувати ступінь статистичної значущості отриманих результатів. Діагноз СОАС встановлювали за допомогою портативного апарату, і лише у сумнівних випадках використовували полісомнографію.

Висновки

1. Сомнологічне дослідження за допомогою портативного приладу – інформативний та доступний метод скринінгової діагностики порушень дихання під час сну в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

2. Хворі на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну мають вірогідно вищу швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу (на 1,74 м/с, $P < 0,05$) порівняно з хворими без порушень дихання під час сну, що свідчить про високий серцево-судинний ризик у таких пацієнтів.

3. Поєднання антигіпертензивної та CPAP-терапії протягом 9 міс у хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну сприяло поліпшенню показників жорсткості артерій еластичного типу (зниження швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу на 2,36 м/с, $P < 0,02$), в той час як у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну без CPAP-терапії, незважаючи на прийом антигіпертензивної терапії, спостерігали тенденцію до зростання швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу на 0,75 м/с.

4. У хворих на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну лише поєднання антигіпертензивної та CPAP терапії протягом 9 міс дозволило досягти вірогідного зниження центрального аортального тиску (на 9,89 мм рт. ст. – різниця між підгрупами застосування CPAP-терапії та без CPAP-терапії, $P < 0,02$) та досягти цільових рівнів офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску.

5. У хворих на артеріальну гіпертензію як без порушень дихання під час сну, так і з синдромом обструктивного апное сну, які не лікуються методом CPAP, ефективність контролю артеріального тиску в амбулаторних умовах недостатня.

Література

1. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджений Наказом МОЗ №384 від 24.05.2012.– К., 2012.– 108 с.
2. Andren A., Sjoquist M., Tegelberg A. Effects on blood pressure after treatment of obstructive sleep apnoea with a mandibular advancement appliance – a three-year follow-up // *J. Oral Rehabil.*– 2009.– Vol. 36.– P. 719–725.
3. Baguet J.P., Hammer L., Levy P. et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients // *J. Hypertens.*– 2005 – Vol. 23.– P. 521–527.
4. Bakker J.P., Campbell A.J., Neill A.M. Pulse wave analysis in a pilot randomised controlled trial of auto-adjusting and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea // *Sleep Breath.*– 2011.– Vol. 15.– P. 325–332.
5. Barbe F., Duran-Cantolla J., Capote F. et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2010.– Vol. 181.– P. 718–726.
6. Calhoun D.A. Obstructive sleep apnea and hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.*– 2010.– Vol. 12.– P. 189–195.
7. Cowley A.W.Jr. The genetic dissection of essential hypertension // *Nat. Rev. Genet.*– 2006 – Vol. 7.– P. 829–840.
8. Dhakam Z., McEniery C.M., Yasmin et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity // *Am. J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 19.– P. 214–219.
9. Dhillon S., Chung S.A., Fargher T. et al. Sleep apnea, hypertension, and the continuous positive airway pressure (CPAP) // *Am. J. Hypertension.*– 2005.– Vol. 18.– P. 594–600.
10. Drager L.F., Bortolotto L.A., Lorenzi M.C. et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care.*– 2005.– Vol. 172.– P. 613–618.
11. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C. et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*– 2007.– Vol. 176.– P. 706–712.
12. Drager L.F., Polotsky V.Y., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis // *Chest.*– 2011.– Vol. 140.– P. 534–542.
13. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults // *J. Clin. Sleep Med.*– 2009.– Vol. 5.– P. 263–276.
14. Gaddam K., Pimenta E., Thomas S.J. et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report // *J. Hum. Hypertens.*– 2010.– Vol. 24.– P. 532–537.
15. Kohler M., Pepperell J.C., Casadei B. et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS // *Eur. Respir. J.*– 2008.– Vol. 32.– P. 1488–1496.
16. Lam B., Sam K., Lam J.C. et al. The efficacy of oral appliances in the treatment of severe obstructive sleep apnea // *Sleep Breath.*– 2011.– Vol. 15.– P. 195–201.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2006.– Vol. 7.– P. 79–108.
18. Lanfranchi P., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and vascular disease // *Respir. Res.*– 2001.– Vol. 2.– P. 315–319.
19. Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.E. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension // *Am. Heart J.*– 1984.– Vol. 108.– P. 373–376.
20. Lavie P., Herer P., Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study // *BMJ.*– 2000.– Vol. 320.– P. 479–482.

21. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
22. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E. et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // *Lancet.*– 2005.– Vol. 365.– P. 1046–1053.
23. Matsuo T., Iwade K., Hirata N. et al. Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia // *Heart Vessels.*– 2005.– Vol. 20.– P. 8–12.
24. Mitchell G.F., van Buchem M.A., Sigurdsson S. et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik study // *Brain.*– 2011.– Vol. 134 (11).– P. 3398–3407.
25. Munroe P.B., Wallace C., Xue M.Z. et al. Increased support for linkage of a novel locus on chromosome 5q13 for essential hypertension in the British Genetics of Hypertension Study // *Hypertension.*– 2006.– Vol. 48.– P. 105–111.
26. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed.– London, UK: Hodder Arnold, 2005.
27. Noda A., Nakata S., Koike Y. et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome // *Hypertens. Res.*– 2007.– Vol. 30.– P. 669–676.
28. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31.– P. 1731–1767.
29. Parati G., Lombardi C. Control of hypertension in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2010.– Vol. 181.– P. 650–652.
30. Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. ERS/ESH TASK FORCE REPORT // *Eur. Respir. J.*– 2013.– Vol. 41.– P. 523–538.
31. Pecker Y., Hedner J., Norum J. et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7 year follow-up // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2002.– Vol. 166.– P. 159–165.
32. Pepperell J.C., Ramdasssingh-Dow S., Crosthwaite N. et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial // *Lancet.*– 2002.– Vol. 359.– P. 204–210.
33. Phillips C., Hedner J., Berend N. et al. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men // *Sleep.*– 2005.– Vol. 28.– P. 604–609.
34. Phillips C.L., Yee B., Yang Q. et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central BP // *Chest.*– 2008.– Vol. 134.– P. 94–100.
35. Portaluppi F., Provini F., Cortelli P. et al. Undiagnosed sleep-disordered among male nondippers with essential hypertension // *J. Hypertens.*– 1997.– Vol. 15.– P. 227–1233.
36. Psaty B.M., Furberg C.D., Kuller L.H. et al. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study // *Arch. Intern. Med.*– 1999.– Vol. 159 (12).– P. 1339–1347.
37. Qaseem A., Holty J.E., Owens D.K. et al. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.*– 2013.– Vol. 159.– P. 471–483.
38. Rasche K., Keller T., Tautz B. et al. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes // *Eur. J. Med. Res.*– 2010.– Vol. 15.– P. 152–156.
39. Silverberg D.S., Oksenberg A., Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*– 1998.– Vol. 7.– P. 353–357.
40. Steiner S., Jax T., Evers S. et al. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk // *Cardiology.*– 2005.– Vol. 104.– P. 92–96.
41. Vardan S., Dunskey M.H., Hill N.E. et al. Systemic systolic hypertension in the elderly: correlation of hemodynamics, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy // *Am. J. Cardiol.*– 1986.– Vol. 58.– P. 1030–1034.
42. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J. Hypertens.*– 2012.– Vol. 30.– P. 445–448.
43. Vlachantoni I.T., Dikaiakou E., Antonopoulos C.N. et al. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis // *Sleep Med. Rev.*– 2013.– Vol. 17.– P. 19–28.
44. Wada T., Kodaira K., Fujishiro K. et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings // *Arterioscler. Thromb.*– 1994.– Vol. 14 (3).– P. 479–482.
45. Ziegler M.G., Milic M., Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*– 2011.– Vol. 20.– P. 50–55.

Надійшла 21.03.2016 р.

Возможности CPAP-терапии в коррекции нарушений упруго-эластических свойств артерий у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ сна

Н.А. Крушинская, Ю.Н. Сиренко

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

Цель работы – оценить упруго-эластические свойства артерий у больных артериальной гипертензией (АГ) с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и возможности CPAP-терапии в коррекции их нарушений на фоне приема стандартной антигипертензивной терапии в течение 9 месяцев.

Материал и методы. В исследование включено 95 пациентов в возрасте в среднем (52,00±2,63) года: 71 больного с АГ и СОАС и 24 больных с АГ без СОАС. Пациентам проводили оценку дневной сонливости методом опроса по шкале Epworth Sleepiness Scale, сомнологическое обследование при помощи портативного монитора, эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления (АД), измерение центрального аортального давления (ЦАД) и эластичности артерий методом аппланационной тонометрии.

Результаты. У пациентов с АГ и СОАС выявлено достоверно большую скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа (СРПВэл): (11,91±0,57) м/с по сравнению с больными без нарушений дыхания во время сна ((10,17±0,45) м/с; P<0,02). В подгруппе CPAP-терапии (n=16) через 9 мес выявлено достоверное снижение СРПВэл на 2,36 м/с (с (12,71±0,63) до (10,35±0,53) м/с; P<0,02), в отличие от больных с СОАС, которым не проводилась CPAP-терапия (n=55) и у которых выявлено тенденцию к увеличению СРПВэл на 0,75 м/с (с (11,69±0,55) до (12,44±0,60) м/с; P>0,2). При этом различия показателя СРПВэл были достоверны как между подгруппами без CPAP-терапии и применения CPAP-терапии (соответственно (12,44±0,60) по сравнению с (10,35±0,53) м/с; P<0,02), так и между группой лиц без СОАС и подгруппой пациентов с СОАС без CPAP-терапии (соответственно (9,68±0,51) по сравнению с (12,44±0,60) м/с; P<0,005). При повторном обследовании также установлены достоверные различия уровня ЦАД между подгруппами без CPAP-терапии и применения CPAP-терапии (соответственно (134,45±2,99) по сравнению с (124,56±3,12) мм рт. ст.; P<0,02).

Выводы. Установлено отрицательное влияние СОАС на показатели эластичности артерий. У больных АГ с СОАС лишь сочетание CPAP-терапии и медикаментозного лечения позволяет достичь улучшения показателей эластичности артерий, снижения уровня ЦАД и достижения целевых значений офисного АД.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, артериальная жесткость, CPAP-терапия.

Capabilities of CPAP-therapy in correction of arterial stiffness in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea

N.A. Krushynska, Yu.M. Sirenko

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

The aim – to assess capabilities of CPAP-therapy in correction of arterial stiffness in patients with arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnea (OSA).

Materials and methods. Seventy-one consecutive hypertensive patients with AH and OSA and twenty-four hypertensive patients without OSA (52.00±2.63) were enrolled into the study. They underwent clinical investigation, ambulatory and blood pressure monitoring and office blood pressure measurements, echocardiography, unattended somnography by dual-channel portable monitor device, applanation tonometry and estimation of daily sleepiness by Epworth Sleepiness Scale. Carotid-femoral (PWVcf) and carotid-radial (PWVcr) pulse wave velocity, central aortic pressure (CAP), left ventricular hypertrophy, blood pressure data and level of daily sleepiness were assessed.

Results. In subjects with OSA significantly higher PWVcf (11.91±0.57 vs 10.17±0.45 m/s without OSA, P<0.02) was registered. After 9 months of CPAP (n=16) PWVcf has been significantly reduced compared to the initial level (from 12.71±0.63 to 10.35±0.53 m/s, P<0.02). In OSA patients without CPAP (n=55) tendency to increased PWVcf was recognized (from 11.69±0.55 to 12.44±0.60 m/s, P>0.2). Significant difference in CAP between subgroups without and with CPAP was found (134.45±2.99 vs 124.56±3.12 mm Hg respectively, P<0.02).

Conclusion. Arterial hypertension associated with OSA is accompanied by significantly worse indices of arterial stiffness. Only combination of antihypertensive treatment and CPAP-therapy may improve arterial elasticity, decrease office blood pressure and CAP.

Key words: obstructive sleep apnea, arterial hypertension, arterial stiffness, CPAP-therapy.

УДК 616.12-036+615.07.003.1

Клінічний фармакоеконічний аналіз у кардіологічній практиці

В.М. Корнацький, А.П. Дорогой, Ж.Г. Адарічева

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фармакоеконічний аналіз, хвороби системи кровообігу, артеріальна гіпертензія, прихильність до лікування

Проблема економічної оцінки ефективності лікування набуває важливого значення, бо зростання вартості медичної допомоги, поява новітніх сучасних лікарських засобів (ЛЗ) і медичних технологій, альтернативних методів лікування з різною клінічною ефективністю вимагають оптимального розподілу і використання фінансових ресурсів та економічно обґрунтованого підходу до вибору терапевтичної стратегії і тактики. Економічні розрахунки необхідні також для розробки державних, регіональних і локальних програм лікування, формування бюджетів.

Крім соціального аспекту, при проведенні фармакоеконічного аналізу, враховують психологічні особливості пацієнтів, які прагнуть отримати не тільки ефективну та безпечну, а й менш вартісну медичну допомогу, оскільки лікування більшості хвороб (артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання) здійснюється протягом тривалого часу, переважно довічно, і вимагає чималих коштів. Висока вартість лікування – один із провідних чинників зменшення прихильності до тривалої фармакотерапії. Серед виявлених хворих на АГ постійно приймають антигіпертензивні ліки не більше 30 %, а досягають стабільного рівня цільового артеріального тиску (АТ) 140 мм рт. ст. і менше – 15 %. У розвинених країнах цей показник не перевищує 35–45 %. Для підвищення прихильності пацієнтів до лікування необхідно призначати препарати не тільки з доведеною ефективністю, а й з меншою вартістю.

Широкий спектр антигіпертензивних ліків на фармацевтичному ринку України сприяє в реальній клінічній практиці раціональному вибору препаратів. Найбільш вартісними є так звані оригінальні препарати, які захищені патентами. Значно дешевші генеричні засоби, копії оригінальних, термін патенту яких закінчився. Використовувати їх необхідно за наявності доведеної фармакокінетичної та терапевтичної еквівалентності оригінальним. Проведені порівняльні клінічні дослідження ефективності й вартості дають можливість обґрунтовано призначати ефективну, проте менш вартісну терапію і підвищувати прихильність до лікування [1, 2]. Для проведення фармакоеконічного аналізу та розрахунку витрат на лікування будь-якої нозології необхідно знати реальну структуру призначень ЛЗ у клінічній практиці.

Наявні методи фармакоеконічного аналізу можна умовно поділити на проспективні (методи моделювання і побудови «дерева рішень») і ретроспективні, для оцінки реальних витрат [5, 7, 8].

До перспективних відносять математичне моделювання ефективності застосування ЛЗ у реальній клінічній практиці, що дозволяє продемонструвати потенційну користь і витрати альтернативних методів.

Оскільки ефективність можна оцінювати за різними критеріями і показниками (тривалість життя, якість, прибутки, збитки), існують різноманітні методи економічного аналізу, серед яких:

- 1) мінімізація вартості;
- 2) ефективність витрат;
- 3) вартість – користь;
- 4) вартість – прибуток.

Аналіз мінімізації вартості використовують у тих випадках, коли методи лікування мають однакову клінічну ефективність, але різні витрати.

Аналіз ефективності витрат використовують при економічній оцінці методів лікування або медичних втручань, він дає можливість оцінити або розрахувати економічну ефективність шляхом аналізу «приросту» ефективності на додаткову суму витрат, що і буде визначальним для переваги того чи іншого методу лікування.

Метод «витрати – ефективність» дозволяє розрахувати прямі й непрямі витрати на одиницю ефективності.

Метод «вартість – ефективність» дозволяє розрахувати витрати з досягнутим ефектом лікування.

Аналіз вартості й користі (вигоди) поєднує дані про витрачені кошти з даними про тривалість життя і його якість (quality adjusted life years – QALY). Для оцінки вибирають показники, які характеризують якість життя. Абсолютне здоров'я оцінюють QALY 1, стан без свідомості або смерть – QALY 0. QALY 1 засвідчує рік життя з абсолютною якістю, QALY менше 1 – з меншою.

У США та інших розвинених країнах для збереження 1 року життя абсолютної якості (QALY 1) лікування вважається економічно ефективним, якщо вартість становить менше 20 000 доларів США, прийнятним – у межах 20 000–40 000, пограничним – 40 000–60 000, дорогим – більше 60 000 і неприйнятним, коли перевищує 100 000 доларів.

При розрахунках вартості та прибутку не враховується клінічна ефективність лікування, тому цей метод аналізу економічної ефективності медичних втручань вважається неприйнятним.

За допомогою методів економічного аналізу впливають на зменшення нераціональних схем лікування, обмежують використання застарілих та неефективних ЛЗ. Економічна стратегія ґрунтується на попередженні ускладнень хвороб, зменшенні витрат на лікування й госпіталізацію, підвищенні якості допомоги.

Мета роботи – дослідити особливості призначення лікарських засобів при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію в амбулаторно-поліклінічних умовах методом інтегрованого ABC-, VEN (Vital Essential Non-essential – життєво важливі, необхідні, другорядні) і частотного аналізу.

Матеріал і методи

Матеріалом дослідження були рекомендації лікарів у медичних картах амбулаторних хворих та після стаціонарного лікування. Ретроспективний аналіз рекомендацій проводили методом експертної оцінки за розробленим протоколом, який враховував паспортні дані (вік, стать, адресу, телефон для зв'язку й опитування), анамнез, діагноз, препарати, виробників, вартість упаковки ліків та добової дози. У дослідження залучали пацієнтів з АГ I та II стадії з різним ступенем підвищення рівня АТ (від 140/90 мм рт. ст. і вище). Пацієнтів з обтяженим перебігом хвороби (з перенесеним інфарктом міокарда, інсультами), із супутньою онкопатологією та іншими, які вимагають додаткового патогенетичного лікування, в дослідження не залучали.

Метод VEN-аналізу відображає характер призначень, якісні й економічні аспекти фармакотерапії. Такі методи оцінки визнані ефективними й рекомендовані ВООЗ з 1981 р. За допомогою методу VEN-аналізу оцінювали відповідність призначень клінічним протоколам, настановам або рекомендаціям. Враховували класи рекомендацій, рівень доказів (табл. 1, 2), результати рандомізованих досліджень та відповідних метааналізів. За наявності препарату в зазначених нормативних документах його відносили до категорії «V» (vital, життєво важливі): діуретики (тіазидні й петльові), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), антагоністи кальцію і β -адреноблокатори (β -АБ).

До категорії «E» (essential, важливі) – препарати, застосування яких можливе, але не необхідне (другої лінії), відносили: блокатори α_1 -адренорецепторів (доксазозин), агоністи імідазолінових рецепторів (моксонідин), агоністи α -рецепторів центральної дії (метилдопа), алкалоїди раувольфії (раунатин, резерпін), прямі інгібітори реніну (аліскірен), які мають доказову базу, але не вважаються життєво важливими.

За відсутності препаратів у нормативних документах їх відносили до категорії «N» (non essential, другорядний). За класифікаційною системою АТС з препаратів групи «C» (засоби, що впливають на серцево-судинну систему) виділяли ті, що йдуть під кодами C01E (інші кардіологічні препарати) та C01E X (різні комбіновані кардіологічні препарати), C05 (ангіопротектори) та C05C (капіляростабілізуювальні засоби). До цієї категорії також відносили препарати класу

Таблиця 1
Клас рекомендацій

Клас рекомендацій	Визначення	Запропоноване формулювання
I	Дані та/або згода, що метод лікування або процедура корисна, ефективна, має переваги	Рекомендовано / показано
II	Сумнівні дані та/або розходження думок про користь/ефективність методу лікування або процедури	
IIa	Більшість даних/думок свідчать про користь/ефективність	Доцільно застосовувати
IIb	Дані/думки не дуже переконливо свідчать про користь/ефективність	Можна застосовувати
Клас III	Дані та/або згода, що метод лікування або процедура не є ефективними, а в деяких випадках можуть шкодити	Не рекомендується

«N» (засоби, які діють на нервову систему), «A» (засоби, що діють на травну систему та метаболізм), ефективність яких при лікуванні пацієнтів з АГ не доведена, або не обґрунтована.

У дослідженні розглянуто 213 протоколів (жінок – 112, чоловіків – 101). У кожному з них підраховували всі призначені препарати, кодування проводили за міжнародними непатентованими і торговельними назвами відповідно до уніфікованої міжнародної Анатомо-терапевтичної і хімічної класифікаційної системи (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system), прийнятою ВООЗ, яка враховує фармакотерапевтичні групи, механізм дії та їх хімічну структуру.

Результати та їх обговорення

Стратегія лікування АГ на теперішній час чітко регламентована Рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, документами МОЗ України та Асоціації кардіологів України [1–3]. Вона передбачає зміни способу життя (обмеження споживання солі, помірність у вживанні алкоголю, раціональне харчування, нормалізацію маси тіла, регулярні фізичні вправи, відмову від куріння), що однаковою мірою важливо як для профілактики, так і для фармакотерапії. Фармакотерапія АГ ґрунтується на застосуванні 5 класів препаратів – діуретиків, β -АБ, антагоністів кальцію (АК), ІАПФ і БРА. Між ними немає значущих відмінностей при проведенні як монотерапії, так і в певних комбінаціях. Вибір певного класу, як правило, зумовлений конкретною клінічною ситуацією і має персоніфікований характер. Лікар повинен вміти прогнозувати перебіг хвороби і володіти відповідними технологіями. За таких обставин вибір препаратів буде більш

Таблиця 2
Рівень доказів

Рівень доказів	Обґрунтування
A	Дані численних рандомізованих клінічних досліджень або метааналізів
B	Дані одного рандомізованого або великого нерандомізованого дослідження
C	Погоджена думка експертів та/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри

раціональним і обґрунтованим. Наприклад, β -АБ поступаються АК за показниками загальної смертності й розвитку серцево-судинних подій, АК і ІАПФ – за частотою розвитку інсультів. АК виявилися ефективнішими, ніж β -АБ, у запобіганні атеросклерозу сонних артерій і в зменшенні гіпертрофії лівого шлуночка. ІАПФ та БРА відрізняються від інших класів вираженими нефропротекторними властивостями та поліпшенням результатів лікування хронічної серцевої недостатності. Фактично, кожний клас має свої переваги і протипоказання. Протипоказання для діуретиків – це подагра, для β -АБ – бронхіальна астма й атріовентрикулярна блокада (ступінь 2 або 3), для ІАПФ і БРА – вагітність, стеноз ниркових артерій. Найменше протипоказань мають дигідропіридинові АК (можливо тахіаритмія або серцева недостатність).

У кожного клініциста виникають труднощі не стільки вибору класу, скільки торгової назви виробників, оригінальних або генеричних засобів, на що впливає професіоналізм лікаря, традиції «школи», власний досвід, вплив реклами та не завжди виважених публікацій.

Вибір повинен ґрунтуватися на можливостях препаратів знижувати АТ до цільового рівня, відповідати конкретній клінічній ситуації, бути без-

Таблиця 3

Вікові особливості пацієнтів з артеріальною гіпертензією і кількість призначень лікарських засобів

Вік, роки	Жінки		Чоловіки		Разом	
	п	ЧПЛЗ	п	ЧПЛЗ	п	ЧПЛЗ
30–39	0	0	21	75	21	75
40–49	20	83	28	106	48	189
50–59	58	241	36	126	94	367
≥ 60	34	157	16	54	50	211
Всього	112	481	101	361	213	842

Примітка. ЧПЛЗ – частота призначень лікарських засобів.

печним або з мінімальною побічною дією, зручним у застосуванні та економічно доступним.

Більшість (67,6 %) хворих були віком 40–59 років, 23,5 % – понад 60 років, 9,9 % – 30–39 років (табл. 3). Таку структуру вважають типовою для пацієнтів з необтяженим перебігом АГ. На кожного припадало близько 4 призначених ЛЗ (4,3 – для жінок, 3,6 – для чоловіків). Чим старший вік, тим більше препаратів виписували лікарі (від 3,6 до 4,2), що, з одного боку, значно збільшує вартість лікування, з іншого – провокує проблему небажаної взаємодії ліків, підвищує ризик розвитку побічних реакцій та зменшує прихильність до лікування.

До складу виписаних препаратів входило 167 ЛЗ різних класів з частотою призначень у чоловіків 361, у жінок – 421, обидві статі – 782. Найбільшу частоту відзначено для препаратів класу «С» – 76,6 % (чоловіки – 78,4, жінки – 75,1 %), на інші класи припадало 23,4 %, кожний четвертий засіб був некардіологічного спрямування (табл. 4).

Встановлено, якщо ЛЗ у структурі терапії становлять менше 5 %, то вони суттєво не впливають на загальну вартість лікування. Переважно це ліки, прийом яких обумовлений тимчасовими клінічними станами. Більш важливою видається

проблема коморбідності, коли пацієнт з АГ має інші хвороби (цукровий діабет, коронарна і судинно-мозкова патологія тощо), але хворих з такими діагнозами в дослідження не залучали.

Впливовими на вартість лікування виявилися препарати класів «В» і «N», частота призначень серед ліків всіх інших класів досягала більше 8,0 %. Структуру призначень препаратів класу «В» представлено в табл. 5.

Антиагреганти (код АТС – В01А С) вважаються життєво необхідними, становлять досить велику частку в структурі – 8,6 %. Провідними за призначеннями були комбінований препарат ацетилсаліцилової кислоти кардіомагніл (Nykomed, Швейцарія) і аспірин кардіо (Bayer, Німеччина), які разом становили 77,61 %. Привертає увагу тенденція призначати препарати класу «В» переважно іноземних виробників, незважаючи на те, що на фармацевтичному ринку чимало аналогів вітчизняного виробництва, вартість яких нижча. Стосовно ефективності й безпечності вітчизняних ЛЗ проведені дослідження, які підтверджують їх фармакокінетичну і терапевтичну еквівалентність. Отже, ширше застосування вітчизняних антиагрегантів посприяло б зменшенню вартості лікування.

Таблиця 4

Структура призначень лікарських засобів для лікування артеріальної гіпертензії

Код АТС	Клас ЛЗ	Чоловіки		Жінки		Разом	
		ЧПЛЗ	%	ЧПЛЗ	%	ЧПЛЗ	%
C	Які впливають на серцево-судинну систему	283	78,4	316	75,1	599	76,6
B	Які впливають на систему крові й гемостаз	36	10,0	31	7,4	67	8,6
N	Які впливають на нервову систему	24	6,6	40	9,5	64	8,2
A	Які впливають на травну систему та метаболізм	9	2,5	18	4,3	27	3,5
M	Які впливають на опорно-руховий апарат	5	1,4	6	1,4	11	1,4
G	Які впливають на сечову систему і статеві гормони	1	0,3	2	0,5	3	0,4
H	Гормони, крім статевих та інсуліну	0	0	1	0,2	1	0,1
	Не класифіковані	3	0,8	6	1,4	9	1,2
	Всього	361	100	420	100	781	100

Таблиця 5
Структура призначень лікарських засобів класу «Антиагреганти» (код АТС – В01А С)

Код АТС	Класи ЛЗ	Обидві статі		Виробник
		ЧПЛЗ	%	
В01А С06	Ацетилсаліцилова кислота			Bayer «СтіролБіофарм» Polpharma G.L.Pharma
	Аспірин кардіо	21	31,3	
	Аспекард	2	3,0	
	Полокард	1	1,5	
	Тромбо АСС	1	1,5	
В01А С57	Ацетилсаліцилова кислота, комбінації Кардіомагніл	31	48,3	Нукомед
В01А С04	Клопідогрель			Ratiopharm «Фармак»
	Клопідогрел-ратіофарм	4	6,0	
	Тромбонет	2	3,0	
	Інші препарати класу «В»	5	7,5	
	Всього	67	100	

Решту ЛЗ класу «В» виписували в поодиноких випадках.

Препарати класу «N» протоколами лікування АГ безпосередньо не передбачені й не можуть належати до життєво необхідних, проте вони призначаються досить часто, практично кожному восьмому пацієнтові (табл. 6).

На першому місці – інші засоби, які діють на нервову систему (код АТС – N07X), – 37,5 %, на другому – психостимулювальні препарати, що застосовуються при синдромі порушення уваги й гіперактивності (ADHD), і ноотропні (код АТС – N06B) – 31,3 %. Третю сходинку посіли анксиолітики (20,3 %).

Таким чином, препарати цього класу не значаться в протоколах для лікування АГ, тому їх доцільно віднести до другорядних, хоча вони мають певну популярність серед лікарів і пацієн-

тів, проте доказів впливу на жорсткі кінцеві точки (смертність, тривалість життя, розвиток ускладнень) немає.

Препарати класів «А», «Н», «G» і «М» у структурі досягали 5,3 % (див. табл. 4), призначали їх за клінічними особливостями, суттєвого впливу на вартість лікування, очевидно, не виявляли. За загальною оцінкою їх також відносять при лікуванні АГ до другорядних. При аналізі засобів, що впливають на серцево-судинну систему (код АТС – С), виявилось, що для лікування необтяженої АГ у структурі призначень на них припадало 76,6 % (див. табл. 4), тобто, майже кожний четвертий препарат не передбачений сучасними протоколами і настановами.

На IV науково-практичній конференції «Фармакоелекономіка в Україні: стан і перспекти-

Таблиця 6
Структура призначень лікарських засобів класу «N», які впливають на нервову систему

Код АТС	Класи ЛЗ	Обидві статі (n=64)		Виробник
		ЛЗ	%	
N05B	Анксиолітики			
N05B X05	Адаптол	5	7,8	Олайнфарм
N05B A24	Гідазепам ІС	4	6,3	ІнтерХім
N05B X10	Афобазол	4	6,3	Фармстандарт
N06B X	Інші психостимулювальні й ноотропні засоби			
N06B X18	Кавінтон форте	8	12,5	Gedeon Richter
	Вінпоцетин-КВ	1	1,6	ЗАТ «Київський вітамінний завод»
N06B X53	Нейро-норм	6	9,4	ФК «Дарниця»
N06D X02	Мемоплант форте	4	6,3	Schwabe
	Білобіл	1	1,6	KRKA
N07X	Інші препарати, що діють на нервову систему			
N07X X10	Гліцисед	24	37,5	Корпорація «Артеріум»
	Інші препарати	7	10,9	

Таблиця 7

Структура призначень препаратів класу «С» при лікуванні артеріальної гіпертензії

Клас препаратів	ЧПЛЗ	%
Життєво необхідні	421	70,3
Важливі	109	18,2
Другорядні	69	11,5
Всього	599	100

ви розвитку» (Харків, 2011 р.) наголошувалося, що при лікуванні АГ значна частка фінансових витрат припадає на симптоматичні ЛЗ, з недостатньою доказовою базою або на дорогі метаболічні, ангіопротектори та препарати з високою промоційною активністю фармацевтичних компаній.

Методом VEN-аналізу за формальними ознаками (наявність у документах, класи та рівень доказів, результати метааналізів) препарати розподіляють на необхідні (V – vital), важливі (E – essential) і другорядні (N – non-essential).

До життєво необхідних препаратів належать β-АБ, діуретики, АК, ІАПФ та БРА. До цього класу входять також фіксовані комбінації тiazидних діуретиків з ІАПФ, АК і БРА, тобто ті, які внесені в міжнародні та національні клінічні рекомендації. У загальній структурі частота їх призначень досягала 70,3 % (табл. 7).

Перше місце в якості монотерапії посіли β-АБ (36,0 %), друге – ІАПФ (25,5 %), третє – АК (16,0 %), четверте – діуретики (12,9 % і БРА II (9,5 %). Серед комбінованих препаратів домінують фіксовані комбінації на основі ІАПФ – 74,0 %, з діуретиками – 84,5 %, з амлодипіном – 14,5 %. Виглядає нераціональним співвідношення рекомендацій з проведення монотерапії антигіпертензивними препаратами першого ряду – 77,2 % і їх фіксованими комбінаціями – 22,8 %. Переваги комбінованої терапії АГ чітко доведено [10]. Порівняно з монотерапією збільшується вірогідність швидшого і частішого досягнення цільового рівня АТ, зменшується вартість лікування і частота побічних ефектів, зростає прихильність через спрощення схем лікування.

Серед β-АБ перше місце у структурі призначень з великим відривом посів бісопролол (48,7 %), друге – небіволлол (16,2 %). Перевагу надавали оригінальним препаратам та інозем-

ним торговим маркам, а генерики призначали рідше. Саме через високу вартість оригінальних препаратів ВООЗ підтримує застосування високоякісних генериків, частка яких навіть у розвинутих країнах (США, Канада, Німеччина, Данія та інші) досягає 30–50 %. За наявності на ринку генериків з доведеною фармакокінетичною та терапевтичною еквівалентністю можна зменшити вартість лікування, збільшити доступність до фармакотерапії та підвищити прихильність до неї.

Адренергічні препарати з центральним механізмом дії (код АТС – С02А), антиаритмічні I і III класу (код АТС – С01В) й ліпідознижувальні (код АТС – С10А), а також комбінації тiazидних діуретиків з β-АБ віднесені до важливих. Для ліпідознижувальних препаратів зареєстровано 143 призначення, 35,7 % припадало на аторвастатин, один із них вітчизняний аторвакор («Фармак», Україна). У 9,1 % призначено оригінальні розувастатин і пітавастатин. У цілому, аторвастатин, поряд із симвастатином і правастатином, відносять до трійки лідерів. Розувастатин і пітавастатин поки що перебувають на стадії накопичення доказової бази [4]. Розувастатин, незважаючи на добру переносність, не впливав на частоту розвитку небажаних клінічних наслідків у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (GISSI-HF, 2008).

Вартість цих і подібних препаратів у разі перевищувала вартість вітчизняних ліпідознижувальних ліків з доведеною ефективністю.

Другорядними вважаємо вазодилататори (код АТС – С01D), інші кардіологічні засоби (код АТС – С01Е), периферичні вазодилататори (код АТС – С04А) і капіляростабілізуювальні засоби (код АТС – С05С). На них припадало 11,5 % випадків призначень препаратів, які впливають на серцево-судинну систему. Із 69 другорядних 44 (63,8 %) випадки призначень припадало на інші кардіологічні препарати – триметазидин (61,4 %), мілдронат (Grindeks), магнерот (Woerwag Pharma), пумпан (Richard Bittner). Препарати цього класу не мають належної доказової бази, зменшується доступність для проведення тривалої фармакотерапії, виникають проблеми з поліпрагмазією і з небажаною взаємодією лікарських компонентів.

Висновки

1. На кожного пацієнта з артеріальною гіпертензією в загальній клінічній практиці призначень припадає близько 4 лікарських засобів (4,3 – для жінок, 3,6 – для чоловіків). Чим старший вік, тим більше виписували препаратів, що значно збільшує вартість лікування і провокує проблему небажаної взаємодії ліків, підвищує ризик розвитку побічних реакцій та зменшує прихильність до лікування.

2. Найбільша частка призначень припадали на клас «С» – 76,6 % (чоловіки – 78,4, жінки – 75,1 %), на інші класи препаратів – 23,4 %. Фактично, кожний четвертий препарат був некардіологічного спрямування. Впливовими на вартість лікування виявилися препарати класів «В» і «N», частота їх призначень серед ліків всіх інших класів сягала понад 8 %.

3. Незважаючи на те, що більшість вітчизняних антиагрегантів ефективні та безпечні, мають підтверджену фармакокінетичну і терапевтичну еквівалентність до зарубіжних аналогів, однак частіше призначаються препарати іноземних виробників. Ширше застосування препаратів вітчизняних виробників зменшує вартість лікування, збільшує доступність та прихильність пацієнтів до нього.

4. Терапія фіксованими комбінаціями антигіпертензивних препаратів становить лише 22,8 %, незважаючи на те, що порівняно з монотерапією вона збільшує ймовірність швидшого і частішого досягнення цільового рівня артеріального тиску, при цьому зменшується вартість лікування і зростає прихильність пацієнтів до нього.

Література

1. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Современные представления о клинико-экономической эффективности розувастатина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2008.– Т. 7, № 1.– С. 102–106.
2. Ивлева А.Я. Фармако-экономическое обоснование для применения липидснижающих средств // Кардиология.– 1998.– Т. 38, № 4.– С. 4–8.
3. Ивлева А.Я. Фармакоэкономическое обоснование для применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в постинфарктном периоде // Кардиология.– 1999.– № 3.– С. 74–78.
4. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 р. // Артеріальна гіпертензія.– 2013.– № 4 (30).– 160 с.
5. Куликов А.Ю., Концева А.В. Фармакоэкономический анализ применения ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики первого инфаркта миокарда у больных стабильной стенокардией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2009.– Т. 9, № 1.– С. 51–57.
6. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. №384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
7. Недогада С.В. Сравнительная оценка эффективности, безопасности и фармакоэкономические аспекты применения комбинаций эналаприла + гидрохлортиазида и каптоприл + гидрохлортиазид у больных с артериальной гипертензией высокого риска // Кардиология.– 2005.– Т. 45, № 12.– С. 40–41.
8. Недогада С.В. Выбор статина для гиполлипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2008.– Т. 7.– № 1.– С. 112–115.
9. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, лікування та профілактики / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая.– К.: Моріон, 2011.– 408 с.
10. Тарловская Е.И., Баландина Ю.А., Максимчук-Колобова Н.С. Сравнительная фармакоэкономика органопroteкции фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов // Кардиология.– 2014.– Т. 54 (2).– С. 8–12.

Надійшла 2.02.2016 р.

Клинический фармакоэкономический анализ в кардиологической практике

В.М. Корнацкий, А.П. Дорогой, Ж.Г. Адаричева

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

Цель работы – исследовать особенности назначения лекарственных средств при лечении больных артериальной гипертензией (АГ) в амбулаторно-поликлинических условиях методом интегрированного ABC, VEN (Vital Essential Non-essential – жизненно важные, необходимые, второстепенные) и частотного анализа.

Материал и методы. Материалом исследования были рекомендации врачей в медицинских картах амбулаторных больных и после стационарного лечения. Ретроспективный анализ рекомендаций проводили методом экспертной оценки по разработанному протоколу. В исследование включено 213 протоколов (женщин – 112, мужчин – 101) пациентов с АГ I и II стадии с разной степенью повышения артериального давления (от 140/90 мм рт. ст. и выше). Пациентов с отягощенным течением болезни (с перенесенным инфарктом миокарда, инсультами), одновременно с онкопатологией и другими, которые требуют дополнительного патогенетического лечения, в исследование не включали. Методом VEN-анализа оценивали соответствие назначений клиническим протоколам, установкам или рекомендациям. Учитывали классы рекомендаций, уровень доказательств, результаты рандомизированных исследований и соответствующих метаанализов. При наличии пре-

парата в указанных нормативных документах его относили к категории «V» (vital, жизненно важные): диуретики (тиазидные и петлевые), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы.

Результаты. Установлено, что на каждого пациента с АГ в общей клинической практике приходится около 4 лекарственных средств (4,3 – для женщин, 3,6 – для мужчин). Преобладают препараты как оригинальные, так и генерические зарубежных производителей при наличии на фармацевтическом рынке Украины отечественных аналогов. Фиксированные комбинированные антигипертензивные препараты назначают меньше, чем монотерапию соответствующими компонентами, что влияет на стоимость лечения и приверженность к нему.

Выводы. Отмечается полипрагмазия при амбулаторном лечении пациентов с АГ, преобладают препараты зарубежных производителей, недостаточно используются фиксированные комбинации препаратов, что негативно влияет как на стоимость лечения, так и на приверженность к нему.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, болезни системы кровообращения, артериальная гипертензия, приверженность к лечению.

Clinical pharmacoeconomic analysis in the cardiology practice

V.M. Kornatsky, A.P. Dorogoi, Zh.H. Adaricheva

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

The aim – to study features of drug prescriptions for the treatment of arterial hypertension (AH) in outpatient and inpatient settings using integrated AVS-, VEN (Vital, Essential, Non-essential) and frequency analysis.

Materials and methods. Physician recommendations in outpatient cards and in discharge notes after hospital treatment were retrospectively analyzed using peer review method according to the designed protocol. The study included 213 records of patients (101 males) with AH stage I and II who had blood pressure of 140/90 mm Hg and above. Patients with stage III AH, concomitant tumors or any other serious diseases requiring pathogenetic treatment were not included in the study. VEN-analysis was performed to study compliance with clinical protocols or guidelines. Classes of recommendations, level of evidence, results of randomized clinical trials and relevant meta-analyses were taken into account. If a drug recommended by doctor was based on guidelines, it attributed to the category of «V» – vital: diuretics (thiazide or loop), angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium channel blockers and β -blockers.

Results. Every patient with AH in general clinical practice is recommended to take up to 4 drugs (4.3 for women, 3.6 for men). Original and generic foreign drugs are prescribed more often even in the presence of Ukrainian analogues in the pharmaceutical market. The fixed combinations of antihypertensives are prescribed less than the same drugs separately, affecting adherence and cost of treatment.

Conclusions. Polypragmasy is noted in the outpatient treatment of patients with AH; drugs of foreign manufacturers, insufficient use of fixed drug combinations dominate in prescriptions that adversely affects both adherence and cost of treatment.

Key words: pharmacoeconomic analysis, cardiovascular diseases, arterial hypertension, adherence to treatment.

УДК 616.72-002+616.127-005.4]-085

Влияние длительной системной энзимотерапии на уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с остеоартрозом

В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, А.С. Козлюк, В.В. Братусь

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартроз, системное воспаление, сердечно-сосудистый риск, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз

В последние годы среди многих патогенетических факторов атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) особое внимание уделяют хроническому системному воспалению, которое возникает при многих патологических процессах, в частности при сахарном диабете (СД), ожирении, системных ревматических заболеваниях [15, 22, 27]. Оно определяет значительное возрастание сердечно-сосудистого риска даже в отсутствие традиционных факторов атерогенеза, таких как гиперхолестеринемия, и возрастания содержания в крови холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [26, 29]. Развитие ИБС в этих условиях характеризуется отчетливыми особенностями, происходит в более молодом возрасте, в большей степени сочетается с наличием гипертриглицеридемии (ГТЕ), относительно меньше связано со стенозирующим поражением магистральных сосудов сердца. У больных подобной категории острый коронарный синдром и инфаркт миокарда (ИМ) примерно в 50 % случаев возникают на фоне гемодинамически невыраженного (менее 50 %) поражения венечных сосудов [4].

Показано, что важнейшим отличительным признаком состояния этих больных является наличие выраженного системного воспаления, которое проявляется возрастанием содержания в крови маркеров и медиаторов воспаления, прежде всего С-реактивного протеина (С-РП). Применение в подобных случаях интенсивной

противовоспалительной терапии приводит не только к улучшению клинического течения основного заболевания, но и сочетается со значительным уменьшением сердечно-сосудистого риска также без существенных изменений метаболических факторов атерогенеза.

Влияние системного воспаления на прогрессирование ИБС, развитие ее острых форм и конечных точек особенно отчетливо проявляется у пациентов, перенесших ИМ, у которых в течение 1-го месяца сохраняется значительно повышенный риск повторных острых коронарных явлений, заметно снижающийся через 3 мес. Помимо этого, при повторном ИМ риск летального исхода достигает 20,5 % в первые 7 дней, а в течение 1 года он остается повышенным более чем в 3 раза и достигает 38,3 по сравнению с 10,3 % у лиц без повторного ИМ. Характерно, что после ИМ значительно ускоряется прогрессирование атеросклеротического процесса в зонах, удаленных от зоны первичного ИМ [31].

Подтверждение этой закономерности получено в экспериментальном исследовании на мышах, у которых создавали повреждение бедренной артерии с развитием гиперпластического процесса. Если это вмешательство осуществляли на фоне ИМ, то степень поражения артерии резко возрастала на фоне усиления экспрессии в крови фактора некроза опухоли α (ФНО- α), а применение пентоксифиллина, который угнетает его синтез, значительно блокировало потенцирующую

щее действие ИМ на образование неоинтимы [23]. Резкое прогрессирование атеросклеротического поражения аорты отмечено также у мышей с отсутствием апоЕ через 3 нед после ИМ: размер зоны возрос на 50 % параллельно с двукратным возрастанием толщины стенки, включая аортальные клапаны, на фоне выраженного моноцитоза в крови и в стенке аорты в зоне поражения. Эти изменения сочетались с выраженным возрастанием концентрации циркулирующего ФНО- α , тогда как удаление селезенки резко ослабляло все эффекты [34].

Ранее нами получены данные о зависимости между выраженностью системного воспаления, распространенностью ИБС, тяжестью ее течения и риском развития конечных точек у пациентов с системными ревматическими заболеваниями, особенно с остеоартрозом (ОА) [1]. Показано, что при этом заболевании, как и при других патологических состояниях (ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), СД), которые сочетаются с наличием системного воспаления, уже на ранних этапах отмечаются как проатерогенные изменения метаболизма (диабетическая дислипидемия, гипергликемия, модификация ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)), так и выраженные сосудистые нарушения, и прежде всего дисфункция эндотелия [16, 33]. Однако эти нарушения в большей степени соответствуют артериосклеротическому типу поражения, имеют генерализованный характер и проявляются морфофункциональным ремоделированием как магистральных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла.

Это положение подтверждается также наличием прямой связи между признаками сосудистого поражения и показателями интенсивности системного воспаления, но не с традиционными факторами атерогенеза. Развитие атеросклероза венечных артерий происходит, по-видимому, на более поздних этапах заболевания, что подтверждается данными литературы о появлении его клинических признаков примерно через 10–12 лет после возникновения выраженного проатерогенного метаболического фона [7].

Однако артериосклеротическое сосудистое поражение оказывает сопоставимое с атеросклерозом угнетающее влияние на дилаторные возможности периферических сосудов, в частности – сосудов сердца. Поэтому в условиях системного воспаления клинические про-

явления ИБС отмечаются уже на фоне незначительно поврежденных или ангиографически интактных сосудов сердца, а развитие атеросклеротической бляшки, даже не достигающей существенной выраженности, приводит на фоне исчерпанного коронарного расширительного резерва к критическому нарушению кровоснабжения миокарда. Поэтому в подобных условиях развитие ИМ часто отмечается на фоне стеноза венечных артерий, не превышающего 50 % просвета сосудов.

В практике лечения повреждений опорно-двигательного аппарата воспалительной природы все больше применение находят препараты системной энзимотерапии (СЭТ). Благодаря выраженным противовоспалительным, антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствам их используют в комбинированных схемах лечения ОА, СКВ, РА, подагры. Кроме того, в соответствии с данными отечественных исследователей, препараты СЭТ оказались эффективными в комбинированном лечении ИБС и в коррекции нарушений липидного спектра крови, что свидетельствует не только о вторичном, но и о прямом антиатерогенном действии данных препаратов [2].

Цель работы – оценить влияние системной энзимотерапии на снижение уровня сердечно-сосудистого риска у лиц с остеоартрозом и определить, насколько данный эффект определяется воздействием терапии на интенсивность системного воспаления и традиционные факторы атерогенеза.

Материал и методы

Исследование проведено с участием 84 больных ОА (средний возраст (46,4 \pm 3,9) года) в стадии ремиссии, на ранних этапах развития заболевания и без признаков коронарной патологии. Все обследованные находились на лечении в стационаре отделения некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины в период 2011–2014 гг. В соответствии с протоколом исследования, больные были разделены на две группы: первую (контрольную) составили 52 пациента, которым применяли базисное или немедикаментозное лечение. Во вторую группу вошли 32 пациента, которым в сочетании со стандартной терапией применяли СЭТ – препарат вобэн-

зим в дозе 5 драже 3 раза в сутки. Группу сравнения составили 25 практически здоровых лиц в возрасте в среднем $(40,4 \pm 2,1)$ года.

У всех больных в начале исследования и через 6 мес наблюдения определяли интенсивность воспаления и оксидантного стресса по содержанию С-РП в плазме крови, малонового диальдегида (МДА) и активности каталазы, содержанию МДА в моноцитах (МЦ), активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Исследовали также показатели метаболизма липидов, ЛП и глюкозы, показатели атерогенной и иммуногенной модификации ЛП крови: содержание ХС и триглицеридов (ТГ) соответственно в тестирующих мышинных макрофагах (ММ) и в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК), а также показатели морфофункционального состояния стенки артериальных сосудов – выраженность вазодилатации плечевой артерии и реактивной гиперемии (РГ) при проведении манжеточной пробы, величину систолического кровотока в плечевой артерии до ее пережатия ($V_s 0$) и после ($V_s 1$) снятия манжеты, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и суммарную толщину комплекса интима – медиа (КИМ) сонной артерии. Статистическая обработка полученных данных, а также парный и многофакторный корреляционные анализы проведены с использованием пакетов анализа Excel (2003) и Statistica (2005). Детально использованные методические подходы описаны в ранее опубликованных работах [1, 3].

Результаты и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что на протяжении 6 мес наблюдения у больных контрольной группы, применяющих стандартную терапию, выраженность системного воспаления умеренно возрастала, и уровень С-РП повысился по сравнению с исходным в среднем на 30 % (с $(6,26 \pm 0,77)$ до $(8,09 \pm 0,81)$ мг/л, $P < 0,05$). Эти изменения сочетались с возрастанием активности АПФ на 16 % (с $(44,18 \pm 3,73)$ до $(51,08 \pm 3,11)$ мккат/л, $P < 0,05$) и интенсивности оксидантного стресса с повышением уровня МДА в сыворотке на 31 % (с $(3,02 \pm 0,12)$ до $(3,97 \pm 0,24)$ мкмоль/л, $P < 0,01$) на фоне тенденции к снижению активности каталазы (рис. 1А).

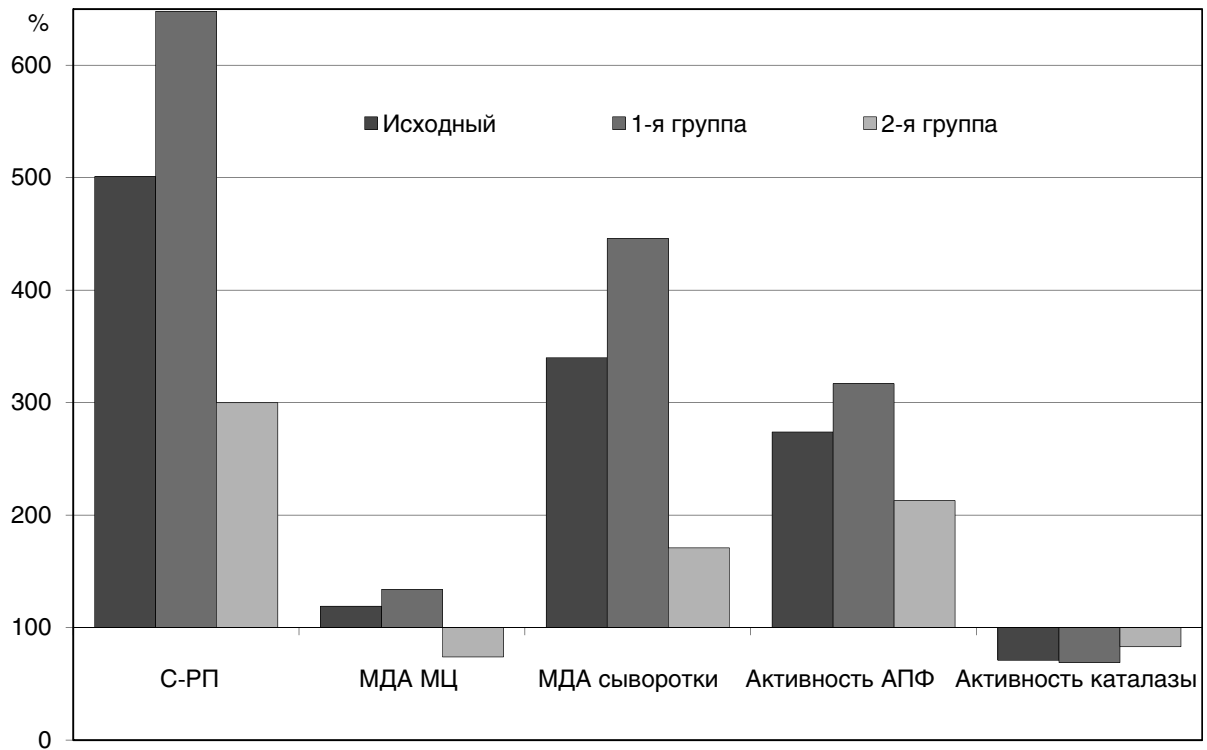
Возрастание активности системного воспаления сопровождалось умеренно выраженным усилением проатерогенных изменений метабо-

лизма липидов, ЛП и глюкозы. Отмечена тенденция к возрастанию содержания общего ХС, достоверное повышение уровня ТГ на 28 % (с $(2,65 \pm 0,39)$ до $(3,41 \pm 0,35)$ ммоль/л, $P < 0,02$) в сочетании со снижением уровня ХС ЛПВП, а отношение уровня ТГ к содержанию ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) как показателя атерогенности спектра ЛП возросло на 40 % (с $(2,97 \pm 0,29)$ до $(4,15 \pm 0,62)$ усл. ед., $P < 0,02$). О прогрессировании нарушений спектра ЛП плазмы крови свидетельствовали также уменьшение содержания в плазме крови апоА1 – основного апобелка ЛПВП – на 17 % (с $(88,08 \pm 3,89)$ до $(75,10 \pm 3,74)$ мг/л, $P < 0,02$), тенденция к возрастанию содержания апоВ – апобелка ЛПНП, и выраженное закономерное увеличение отношения апоВ/апоА1 на 24 % (с $1,46 \pm 0,13$ до $1,83 \pm 0,18$, $P < 0,02$). Параллельно отмечали возрастание выраженности нарушений обмена глюкозы, ее уровень в крови повысился на 8 % (с $(6,64 \pm 0,18)$ до $(7,16 \pm 0,26)$ ммоль/л, $P < 0,05$), уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) – на 18 % (с $(5,84 \pm 0,18)$ до $(6,45 \pm 0,29)$ ммоль/л, $P < 0,05$) (рис. 1Б).

Выраженность проатерогенной модификации ЛПНП и ЛПОНП оставалась высокой, но практически не изменялась, тогда как иммуногенная модификация умеренно усиливалась. Содержание ХС в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК) увеличилось на 32 % (с $(64,85 \pm 4,10)$ до $(75,72 \pm 3,95)$ мг/дл, $P < 0,01$), ТГ – на 33 % (с $(56,26 \pm 4,20)$ до $(76,30 \pm 3,49)$ мг/дл, $P < 0,01$), что свидетельствовало о пропорциональном возрастании содержания в ЦИК иммуногенно модифицированных ЛПНП и ЛПОНП соответственно (рис. 2А).

Умеренно возрастала также выраженность нарушений функционального состояния стенки артериальных сосудов. Так, интенсивность дилататорной реакции плечевой артерии при проведении манжеточной пробы равнялась в среднем 4,6 % и была достоверно снижена по сравнению как с нормальным значением (на 62 %, $P < 0,001$), так и со значением этого показателя в исходном состоянии (на 28 %, $P < 0,001$). На 15 % (с $(54,92 \pm 1,23)$ до $(47,85 \pm 2,17)$ мл/мин, $P < 0,05$) уменьшалась величина $V_s 0$, на 12 % (с $(111,77 \pm 3,99)$ до $(97,19 \pm 2,66)$ мл/мин, $P > 0,05$) – величина $V_s 1$, а выраженность в этих условиях РГ на высоте дилататорной реакции достигала $(1,97 \pm 0,09)$ усл. ед. и была незначительно ниже исходного значения, но на 20 % меньше нормы

А



Б

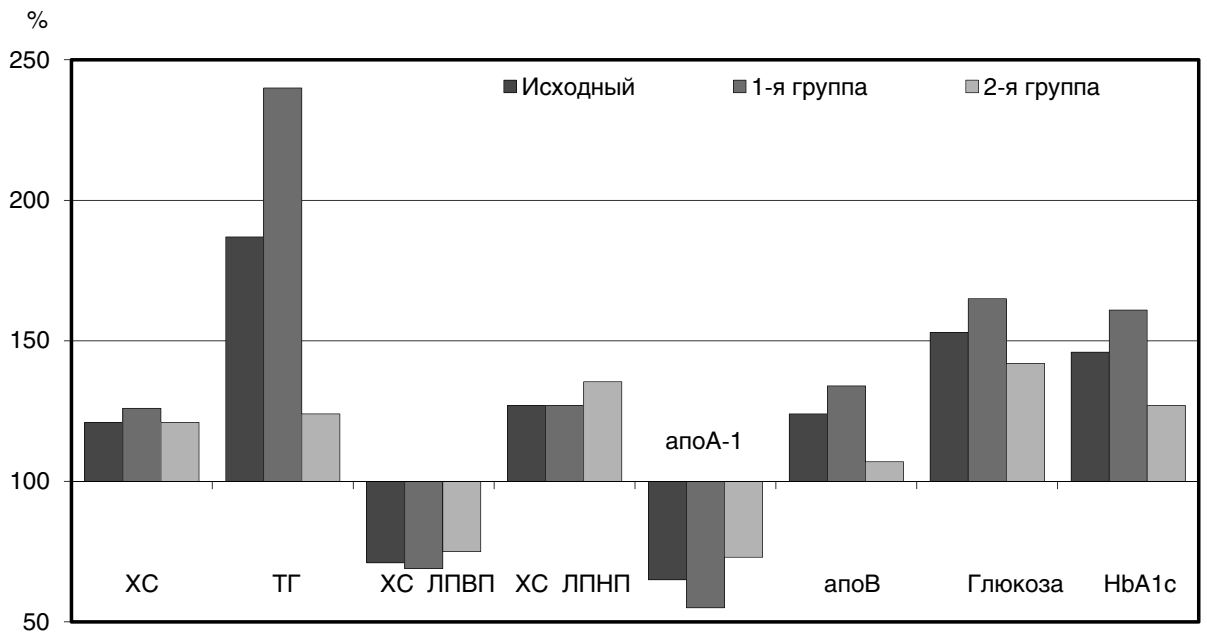


Рис. 1. Изменения показателей системного воспаления, оксидантного стресса и активности ренин-ангиотензиновой системы (А), метаболизма липидов, липопротеинов и глюкозы у больных с остеоартрозом в исходном состоянии, через 6 мес после стандартной терапии и терапии с применением вобэнзима. Изменения выражены в процентах по отношению к нормальным значениям.

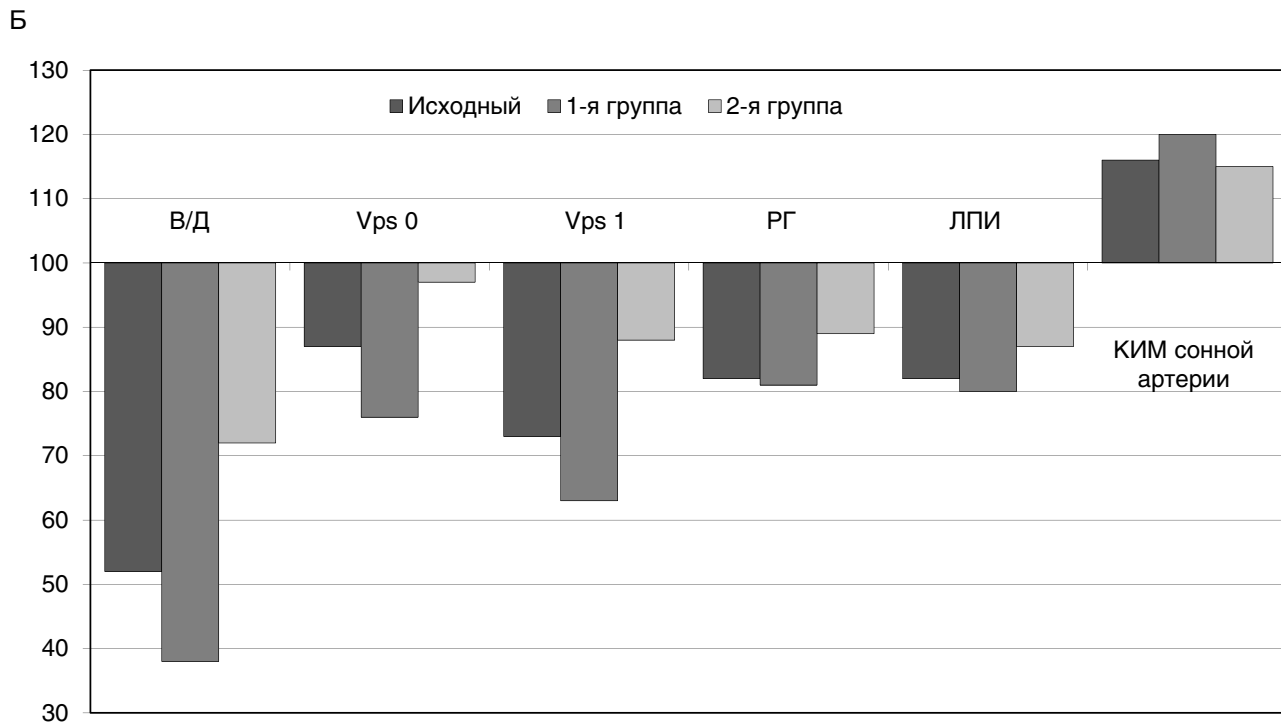
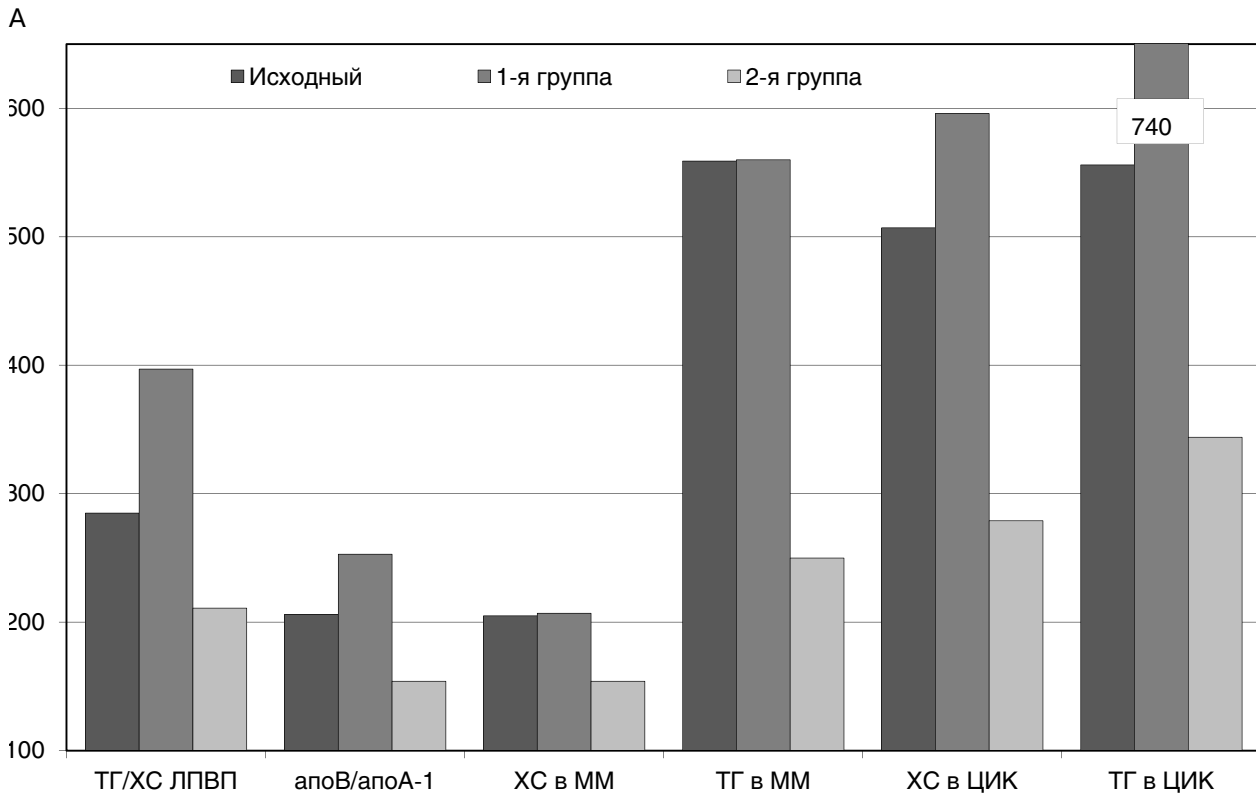


Рис. 2. Изменения показателей проатерогенной и иммуногенной модификации липопротеинов крови (А), морфофункционального состояния стенки артериальных сосудов (Б) у больных с остеоартрозом в исходном состоянии, через 6 мес после стандартной терапии и терапии с применением вобэнзима. Изменения выражены в процентах по отношению к нормальным значениям.

($P < 0,01$). При этом показатели, характеризующие структурное ремоделирование стенки артериальных сосудов, оставались на том же уровне, который был отмечен в начале исследования: ЛПИ был снижен относительно нормы на 19 % ($P < 0,01$), значение суммарной толщины КИМ сонной артерии было увеличено на 20 % ($P < 0,01$; *рис. 2Б*).

Через 6 мес наблюдения в контрольной группе сохранялась достоверная прямая корреляционная зависимость между уровнем С-РП в плазме крови и содержанием ТГ и ХС, глюкозы и HbA1c, апоВ, активностью АПФ, отношением ТГ/ХС ЛПВП и апоВ/апоА1, содержанием ХС и ТГ как в ММ, так и в ЦИК, толщиной КИМ, а также обратная зависимость между уровнем С-РП и активностью каталазы, содержанием апоА1, выраженностью дилатации плечевой артерии и РГ в манжеточной пробе, значением ЛПИ. Эти данные свидетельствовали о закономерной связи между выраженностью системного воспаления, проатерогенными и иммуногенными изменениями метаболизма ЛП, нарушениями обмена глюкозы, структурными и функциональными изменениями стенки артериальных сосудов.

Совершенно иной вид имели изменения исследованных показателей в группе больных, применявших СЭТ с использованием вобэнзима. Прежде всего, отмечено значительно выраженное снижение интенсивности воспаления, и содержание С-РП в плазме крови уменьшилось по сравнению с исходным на 40 % ($P < 0,001$). Это сочеталось со снижением активности АПФ на 22 % ($P < 0,01$), уменьшением выраженности оксидантного стресса и снижением уровня МДА в плазме крови на 23 % ($P < 0,01$), возрастанием активности каталазы на 17 % ($P < 0,02$; *см. рис. 1А*).

Параллельно с этим происходила частичная нормализация содержания ЛП в плазме крови и их спектра. На уровне тенденции уменьшалось до исходного содержание общего ХС в плазме крови, резко – на 47 % ($P < 0,001$) – уменьшалось содержание ТГ, умеренно, на грани с достоверностью, возросло содержание ХС ЛПВП. Частично нормализовался обмен глюкозы, и содержание в крови HbA1c уменьшилось на 15 % ($P < 0,02$), тогда как в контрольной группе оно возросло на 10 % (*см. рис. 1Б*).

Антиатерогенный характер изменений метаболизма ЛП подтверждался также умень-

шением отношения ТГ/ХС ЛПВП как индекса атерогенности на 47 % ($P < 0,001$), возрастанием содержания апоА1 в плазме крови на 33 % ($P < 0,01$), уменьшением содержания апоВ на 20 % ($P < 0,01$), отношения апоВ/апоА1 – практически на 40 % ($P < 0,001$). На фоне снижения активности воспаления особенно выражено уменьшилась иммуногенная модификация липопротеинов. Уровень ХС в ЦИК снизился на 45 % ($P < 0,01$), уровень ТГ – на 38 % ($P < 0,001$), но превышали нормальное содержание соответственно в 3,0 и 3,5 раза ($P < 0,001$; *см. рис. 2А*).

Через 6 мес применения вобэнзима отмечена также частичная нормализация показателей морфофункционального состояния стенки артериальных сосудов и уменьшение выраженности дисфункции эндотелия. Если в контрольной группе дилатация плечевой артерии при проведении манжеточной пробы была уменьшена по сравнению с исходным состоянием на 28 %, то в группе применения СЭТ она возросла на 38 % ($P < 0,01$), хотя и оставалась на 28 % меньше нормального значения ($P < 0,01$). На 11 %, на грани с достоверностью, возрос показатель Vs 0, на 21 % – Vs 1 ($P < 0,05$). Выраженность РГ и ЛПИ возросла в группе у лиц, применявших СЭТ, в среднем на 9–12 %, хотя и на уровне тенденции, тогда как в группе контроля их значение практически не изменилось. Не изменился в группе СЭТ показатель толщины КИМ, тогда как в контрольной группе отмечена тенденция к его возрастанию (*см. рис. 2Б*).

В группе лиц, применявших СЭТ, также отмечена четкая зависимость между выраженностью остаточного воспаления и степенью восстановления исследованных показателей. Так, при их сопоставлении в подгруппах с остаточным содержанием С-РП в плазме крови выше (подгруппа 2А) и ниже (подгруппа 2Б) среднего по группе значения (соответственно 4,42 и 1,95 мг/л) активность АПФ в подгруппе 2А была большей на 110 %, содержание МДА в сыворотке – на 153 %, активность каталазы была меньшей на 13 %. В меньшей степени в подгруппе 2А восстанавливались показатели метаболизма липидов – содержание общего ХС в плазме крови было большим на 15 %, ТГ – на 45 %, апоВ – на 8 %. Содержание ХС ЛПВП было меньшим на 13 %, апоА1 – на 17 %; в меньшей степени нормализовался спектр ЛП плазмы крови, и отношение ТГ/ХС ЛПВП было большим на 101 %, апоВ/апоА1 – на 37 %.

На более высоком уровне сохранялась модификация ЛП, и содержание ХС в ММ было большим на 27 %, ХС в ЦИК – на 36 %, ТГ в ЦИК – на 40 %. В меньшей степени восстанавливались у лиц в подгруппе 2А показатели морфофункционального состояния стенки артериальных сосудов, и выраженность прироста дилатации плечевой артерии был меньше на 34 %, выраженность прироста Vs 0 была меньше на

8 %, Vs1 – на 16 %, РГ – на 10 %. На 24 % менее выражено возрос ЛПИ, тогда как показатель толщины КИМ был аналогичным как в целом по группе, так и в подгруппах с различной степенью угнетения системного воспаления (рис. 3).

Одним из основных отличий изменений, отмеченных у лиц через 6 мес проведения СЭТ, явилась утрата зависимости между выраженностью остаточного воспаления и выраженностью

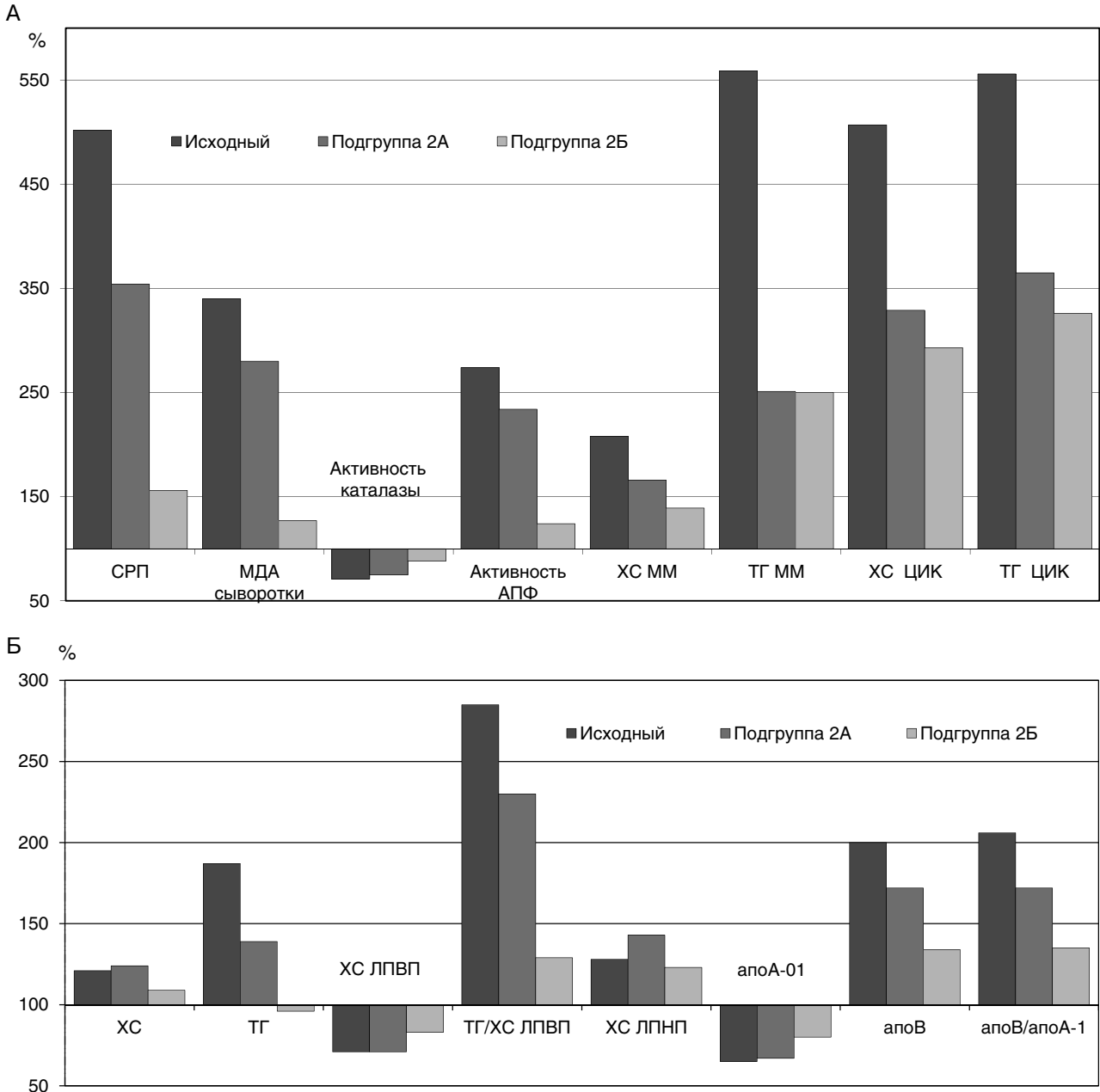


Рис. 3. Характер изменений исследованных показателей у лиц с остеоартрозом через 6 мес применения вобэнзима у лиц с высокой (подгруппа 2А) и низкой (подгруппа 2Б) выраженностью остаточного воспаления. Показатели выражены в процентах по отношению к нормальным значениям.

ремоделирования стенки в виде толщины КИМ на фоне сохранения зависимости с другими исследованными показателями метаболизма, проатерогенного статуса и функционального состояния стенки артериальных сосудов в виде их способности к дилатации и развитию РГ. Эти данные означают, что уменьшение выраженности системного воспаления у лиц с ОА в результате проведения СЭТ сочетается с пропорциональной нормализацией метаболизма липидов, ЛП и углеводов, угнетением проатерогенного и иммуногенного статуса, но относительно меньше отражается на интенсивности сосудистого ремоделирования.

Результаты многофакторного анализа свидетельствуют о том, что выраженность дисфункции эндотелия, существенно уменьшенная после применения вобэнзима, сохраняла и в этих условиях преимущественную зависимость от интенсивности воспаления, а такие показатели, как уровень модифицированных ЛП, отношение ТГ/ХС ЛПВП, апоВ/апоА1, активность АПФ и содержание апоА1, которые в парном корреляционном анализе характеризовались достоверной зависимостью с выраженностью вазодилатации, ее утрачивали после учета уровня С-РП в плазме крови.

В настоящее время не вызывает сомнений, что системное воспаление является важнейшим фактором поражения сердечно-сосудистой системы и патогенеза ИБС. При этом медиаторы воспаления могут оказывать как прямое повреждающее действие на структурные и функциональные свойства сердца и сосудистой стенки, так и действовать опосредованно, через развитие инсулинорезистентности с изменениями липидного и липопротеинового состава крови в сочетании с гипергликемией и гиперинсулинемией, проатерогенной и иммуногенной модификацией ЛП [11]. Поэтому противовоспалительная терапия не только улучшает клиническое течение заболеваний, которые явились причиной развития системного воспаления, но и способствует снижению риска развития сердечно-сосудистой патологии, оказывает как ангио-, так и кардиопротекторное действие.

В то же время, оценка выраженности сердечно-сосудистого риска в условиях системного воспаления средней и высокой градации сопряжена с существенными трудностями, так как возникающие при этом метаболические изменения существенно отличаются от тех, которые

характерны для классической природы атеросклероза. Прежде всего, клинические проявления ИБС более чем в 50 % случаев наблюдаются в отсутствие гиперхолестеринемии, и в длительном проспективном исследовании более 27 тыс. исходно здоровых женщин в 77 % случаев коронарные явления возникли без достоверного возрастания содержания ХС ЛПНП в плазме крови, а в 45 % случаев его средний уровень был ниже 3,36 ммоль/л или 130 мг/дл [20].

Значительно отличается в этих условиях характер клинических проявлений кардиальной патологии, и риск развития ее конечных точек отчетливо диссоциирует с выраженностью поражения аорты и венечных сосудов. Показано, что тяжелое клиническое течение ИБС и даже развитие ИМ в значительной части случаев отмечаются на фоне гемодинамически незначимого поражения венечных сосудов, а отличительной характеристикой этих состояний является наличие системного воспаления средней или высокой градации.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как РА, ОА, СКВ и др., системное воспаление сопровождается значительным возрастанием метаболических факторов сердечно-сосудистого риска, прежде всего – так называемой «диабетической дислипидемией» и гипергликемией, а также их сочетанием с диффузными нарушениями морфофункциональных свойств стенки артериальных сосудов. Данные ряда экспериментальных и клинических исследований показали способность медиаторов воспаления, прежде всего ФНО- α , интерлейкинов 1 β и 6, С-РП, ингибитора активатора плазминогена-1 и других, приводить к развитию инсулинорезистентности и каскада связанных метаболических нарушений с формированием атерогенного профиля липидов крови [9, 11]. Этому способствует их стимулирующее действие на синтез в печени апоВ, ТГ и ХС, секрецию в кровь ЛПОНП, обогащенных ТГ, а также угнетение липопротеиновой липазы, что сопровождается развитием выраженной ГТЕ. Параллельно происходит снижение антиоксидантных, противовоспалительных, ХС-транспортующих свойств ЛПВП и уменьшение их содержания в крови.

Как показали результаты проведенного исследования, для метаболизма ЛП у больных с ОА

в условиях воспаления и оксидантного стресса характерны не столько количественные, сколько качественные нарушения. На фоне незначительного возрастания содержания в крови общего ХС и ХС ЛПНП отмечено развитие выраженной ГТЕ, резкое нарушение спектра ЛП, о чем свидетельствовало выраженное уменьшение содержания апоА1, возрастание – апоВ, их отношения, как и отношения ТГ/ХС ЛПВП, появление проатерогенно- и иммуногенно-модифицированных ЛПНП и ЛПОНП, способных захватываться макрофагами и инициировать развитие аутоиммунного ответа [5]. В сочетании с установленной активацией ренин-ангиотензиновой системы эти изменения провоцировали дисфункцию эндотелия, развитие воспаления в стенке артериальных сосудов и их ремоделирование, что проявлялось уменьшением выраженности дилатации плечевой артерии и РГ в манжеточной пробе, возрастанием толщины КИМ сонной артерии, уменьшением ЛПИ.

В ряде исследований также показано, что прогрессирование атеросклероза и дестабилизация бляшки в большей степени связаны с качественными изменениями частиц ЛП, прежде всего изменениями их размера и плотности, а также с возрастанием концентрации окисленных ЛПНП, чем со сдвигами их концентрации в плазме крови [25,35].

Как показали результаты проведенного исследования, характер сосудистого поражения в условиях системного воспаления у больных с ОА существенно отличается от такового классической формы атеросклероза. Несмотря на наличие выраженного проатерогенного фона, бляшки в сонных артериях наблюдались только в единичных случаях, а закономерный характер имело генерализованное поражение стенки артериальных сосудов и их дисфункция, начиная с аорты и включая сосуды системы микроциркуляции. Аналогичные результаты получены в ряде других работ, и данные внутрисосудистых ультразвуковых исследований свидетельствуют о том, что поражение артерий сердца в подобных условиях является не локальным эффектом, не ограничивается венечными сосудами, но имеет генерализованный характер в результате диффузного сосудистого воспаления [30].

В последние декады все больше сторонников находит точка зрения, что результатом действия практически всех факторов сердечно-сосудистого риска является микроваскулярная

дисфункция. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что она является основной причиной неблагоприятного длительного исхода после инвазивной реваскуляризации сердца [14]. Ряд авторов даже полагают, что у пациентов с ИМ, возникшим в результате разрушения бляшки и сочетающимся с повышением сегмента ST, более целесообразно ограничить реваскуляризацию аспирацией тромба без баллонной дилатации или стентирования для того, чтобы избежать эмболизации микрососудов [24].

Показано также, что «синдром невосстановленного кровотока» у пациентов со стабильной стенокардией после инвазивной реваскуляризации в значительной мере связан с наличием ремоделирования мелких артериальных сосудов и существенно ослабляется после применения ингибиторов АПФ [18]. Роль воспаления особенно отчетливо проявляется у больных СД, у которых нарушения микроциркуляции могут иметь преобладающее значение в развитии как ишемии миокарда, так и нарушений кровоснабжения периферических тканей [6]. Однако в настоящее время еще недостаточно прямых доказательств патогенетической значимости микроциркуляторных нарушений, так как в реальных клинических условиях оценить выраженность структурного и функционального состояния микрососудов практически невозможно.

При рассмотрении причин развития диффузного поражения артериальных сосудов различного диаметра основное внимание сосредоточено на определении значимости в нем аутоиммунного ответа и антигенной роли модифицированных, прежде всего окисленных ЛПНП, которые являются как патогенетической основой ИБС, так и механизмом развития острых форм ее течения. В исследовании, включавшем 346 пациентов с ИБС, наиболее значимым предиктором развития острых коронарных явлений на протяжении 5,6 года был уровень окисленных ЛПНП (отношение рисков 4,25), тогда как значение риска по содержанию ТГ равнялось 1,92, ХС ЛПОНП – 2,38, ХС ЛПВП – 0,69, С-РП – 2,30 [19]. При этом концентрация окисленных ЛПНП была в 2 раза выше у лиц с ангиографически доказанным поражением венечных артерий, и ее прогностическая значимость превышала значимость Фрамингемской балльной оценки факторов риска [32].

В проведенном исследовании, как и в ряде других работ, показано наличие у лиц с ОА аутоиммунного воспаления, которое в значительной степени определялось наличием окисленных ЛПНП. Помимо этого, показано, что антигенные свойства ЛП коррелируют с содержанием в них не только ХС, но и ТГ. Результаты многофакторного анализа данных, полученных в проведенном исследовании, свидетельствовали о том, что содержание ТГ в ЛП крови в большей степени определяло появление у них проатерогенных и иммуногенных свойств и развитие структурного и функционального ремоделирования стенки артериальных сосудов, чем содержание ХС.

Аналогичной точки зрения придерживаются и другие авторы [8]. Так, в исследовании 45 пациентов, у которых проводилась эндалтерэктомия по поводу стеноза внутренней сонной артерии более 70 %, показано наличие прямой связи между содержанием макрофагов в бляшке и концентрацией как ХС в мелких плотных частицах ЛПНП, так и ТГ в ЛПОНП [28].

В последние годы в лечении заболеваний, которые сочетаются с активацией системного воспаления, широкое применение находит СЭТ. В ряде исследований установлено, что она способствует как угнетению воспаления, так и нормализации липидного спектра крови и снижению риска развития атеросклероза и его клинических проявлений. Результаты проведенного исследования, как и данные литературы [12, 13, 17], свидетельствуют о том, что наличие у препаратов СЭТ выраженного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия обуславливает значительное снижение сердечно-сосудистого риска у больных с системными воспалительными заболеваниями, способствует восстановлению функциональных свойств стенки артериальных сосудов и предупреждает ее ремоделирование.

Показано, что ферменты, содержащиеся в препаратах СЭТ, способствуют снижению активности аутоиммунного воспаления с уменьшением количества иммунных комплексов в значительной степени – благодаря их элиминации из крови активированными макрофагами. Отмечено также угнетение экспрессии адгезивных молекул на циркулирующих В- и Т-лимфоцитах, уменьшение продукции и протеолитическая нейтрализация медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли α , трансформирующего фактора роста β), нейтрализация активирован-

ных протеиназ крови и снижение ее вязкости как следствие уменьшение продукции фибриногена [10, 13, 17]. Выраженная липидо- и иммунокоррекция под влиянием вобэнзима была установлена также у больных, перенесших ИМ [2].

Однако, по данным исследования, даже длительное проведение СЭТ, несмотря на достаточно выраженное снижение сердечно-сосудистого риска и высокую ангиопротекторную эффективность, не устраняет полностью ни системного воспаления, ни структурно-функционального ремоделирования стенки артериальных сосудов.

Основываясь на полученных данных и принимая во внимание данные литературы об участии в этих процессах активированной ренин-ангиотензиновой системы [21], можно предположить, что сочетанное применение препаратов СЭТ и ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа может существенно повысить эффект предупреждения сердечно-сосудистой патологии у лиц с ОА и другими системными воспалительными заболеваниями. Однако решение этого вопроса требует самостоятельного исследования.

Литература

1. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Козлюк А.С., Братусь В.В. Сердечно-сосудистая патология при остеоартрозе – механизмы развития и особенности патогенеза // Укр. кардіол. журн.– 2016.– Прийнято до др.
2. Следзевская И.К. Системная энзимотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Системная энзимотерапия. – К., 2000.– С. 12–13.
3. Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь В.В. и др. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса // Журн. АМН Украины.– 1997.– Т. 3, № 3.– С. 463–471.
4. Agewall S., Eurenus L., Hofman-Bang C. et al. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries // Atherosclerosis.– 2011.– Vol. 219.– P. 10–14.
5. Ajeganova S., de Faire U., Jogestrandt T. et al. Carotid Atherosclerosis, Disease Measures, Oxidized Low-density Lipoproteins, and Atheroprotective Natural Antibodies for Cardiovascular Disease in Early Rheumatoid Arthritis // J. Rheumatol.– 2012.– Vol. 39.– P. 1146–1154.
6. Arosio E., De Marchi S., Rigoni A. et al. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis // J. Hypertens.– 2007.– Vol. 25.– P. 1273–1278.
7. Aviña-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // Arthritis Rheum.– 2008.– Vol. 59.– P. 1690–1697.
8. Blake G.L., Otvos J.D., Rifai N., Ridker P.J. Low-density lipoprotein particle cardiovascular disease in women // Circulation.– 2002.– Vol. 106.– P. 1930–1937.
9. Chung C.P., Oeser A., Raggi P., Sokka T. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol.– 2010.– Vol. 37.– P. 633–638.

10. De Lano F.A., Schmid-Schonbein G.W. Proteinase activity and receptor cleavage, mechanism for insulin resistance in the spontaneously hypertensive rat // *Hypertension*.– 2008.– Vol. 52.– P. 415–423.
11. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis // *J. Rheum.*– 2003.– Vol. 30.– P. 1403–1408.
12. Desser L., Rehberger A., Paukovits W. Proteolytic enzymes and amylase induce cytokine production in human peripolar blood mononuclear cells in vitro // *Cancer Biother.*– 2004.– Vol. 9.– P. 253–263.
13. Emansipator S.N., Chintalacharuvu S.R., Urankar Nagy N. et al. Effects of oral enzymes in collagen II induced arthritis in mice // *Int. J. Immunol.*– 1997.– Vol. 13.– P. 67–74.
14. Fearon W.F., Balsam L.B., Farouque H.M. et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation // *Circulation*.– 2003.– Vol. 107.– P. 3129–3132.
15. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *New England J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 1685–1695.
16. Kerekes G., Nurmohamed M., Gonzalez-Gay M. et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome // *Nat. Rev. Rheumatol.*– 2014.– Vol. 10.– P. 121–126.
17. Lehman V.P. Immunomodulation by proteolytic enzymes // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 1996.– Vol. 11.– P. 953–955.
18. Mangiacapra F., Peace A.J., Di Serafino L. et al. Intracoronary Enalaprilat to Reduce MICROvascular Damage During Percutaneous Coronary Intervention (ProMicro) study // *JACC*.– 2013.– Vol. 61.– P. 615–621.
19. Meisinger C., Baumert J., Khuseynova N. et al. Plasma Oxidized Low-Density Lipoprotein, a Strong Predictor for Acute Coronary Heart Disease Events in Apparently Healthy, Middle-Aged Men From the General Population // *Circulation*.– 2005.– Vol. 112.– P. 651–657.
20. Muntner P., He J., Chen J. et al. Prevalence of non-traditional cardiovascular risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Ann. Epidemiol.*– 2004.– Vol. 14.– P. 686–695.
21. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K. The rennin-angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling // *Int. J. Inflamm.*– 2014.– Vol. 15.– P. 689–360.
22. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease // *Curr. Rheumatol.*– 2001.– Vol. 3.– P. 524–534.
23. Pollono E.N., Lopez-Olivo M.A., Lopez J.A. et al. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.*– 2010.– Vol. 29.– P. 947–955.
24. Prati F., Uemura S., Souteyrand et al. OCT-based diagnosis and management of STEMI associated with intact fibrous cap // *JACC Cardiovasc. Imaging*.– 2013.– Vol. 6.– P. 283–287.
25. Puato M., Faggini E., Rattazzi M. et al. Atorvastatin reduces macrophage accumulation in atherosclerotic plaques: a comparison of a nonstatin-based regimen in patients undergoing carotid endarterectomy // *Stroke*.– 2010.– Vol. 41.– P. 1163–1168.
26. Puenpatom R.A., Victor T.V. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis // *Postgrad. Med.*– 2009.– Vol. 121.– P. 9–20.
27. Reid J., Morton D., Wingard D. Obesity and other cardiovascular risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians // *Ethn. Dis.*– 2010.– Vol. 20.– P. 416–422.
28. Salonen J.T., Yla-Herttuala S., Yamamoto R. et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis // *Lancet*.– 1992.– Vol. 339.– P. 883–887.
29. Sellam J., Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? // *Joint Bone Spine*.– 2013.– Vol. 80.– P. 568–573.
30. Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity // *Ann. Rheum. Dis.*– 2010.– Vol. 69.– P. 1920–1925.
31. Takaoka M., Nagata D., Kihara S. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling // *Circ. Res.*– 2009.– Vol. 105.– P. 906–915.
32. Toshima S., Hasegawa A., Kurabayashi M. et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease // *ATVB*.– 2000.– Vol. 20.– P. 2243–2247.
33. Vita J.A., Keaney J.F., Larson M.G. et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110.– P. 3604–3609.
34. Wang H., Eitzman D.T. Acute myocardial infarction leads to acceleration of atherosclerosis // *Atherosclerosis*.– 2013.– Vol. 229.– P. 18–22.
35. Zamboni A., Puato M., Faggini E. et al. Common hepatic lipase gene promoter variant predicts the degree of neointima formation after carotid endarterectomy: impact of plaque composition and lipoprotein phenotype // *Atherosclerosis*.– 2006.– Vol. 185.– P. 121–126.

Надійшла 25.01.2016 р.

Вплив тривалої системної ензимотерапії на рівень серцево-судинного ризику в пацієнтів остеоартрозом

В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк, В.В. Братусь

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

Мета роботи – оцінити вплив системної ензимотерапії (СЕТ) на зниження рівня серцево-судинного ризику в пацієнтів з остеоартрозом і встановити, якою мірою цей ефект визначається дією терапії на інтенсивність системного запалення і традиційні чинники атерогенезу.

Матеріал і методи. Досліджували динаміку основних показників серцево-судинного ризику в пацієнтів з остеоартрозом, які протягом 6 місяців отримували стандартне лікування (група контролю), і пацієнтів, що отримували додатково до стандартної терапії вобензим – препарат системної ензимотерапії (дослідна група).

Результати. У пацієнтів контрольної групи спостерігали прогресивне зростання ступеня вираження системного запалення та оксидантного стресу на тлі підвищення активності ангіотензинперетворювального ферменту. Ці зміни поєднувалися з посиленням проатерогенних змін метаболізму ліпідів і глюкози, спектра ліпопротеїнів, ступеня вираження їх атерогенної та імуногенної модифікації. Паралельно зростає ступінь генералізованого функціонального та структурного ремоделювання стінки артеріальних судин, особливо дисфункція ендотелію. Інший характер мала динаміка досліджених показників у осіб, які отримували СЕТ. У них спостерігали значне

пригнічення системного запалення, зменшення інтенсивності оксидантного стресу на тлі відновлення антиоксидантного потенціалу плазми крові. Практично нормалізувався вміст у плазмі крові загального холестерину, меншою мірою – рівень тригліцеридів, зменшився ступінь вираження гіперглікемії та знизився рівень у плазмі крові глікозильованого гемоглобіну. Значно зменшився ступінь вираження порушень спектра ліпопротеїнів крові, їх атероногенної та імуноногенної модифікації. Відновлення показників метаболізму залежало від інтенсивності протизапальної дії СЕТ, і в осіб із низьким залишковим запаленням ці показники наближалися до нормальних значень. Також спостерігали значне відновлення функціональних властивостей стінки артеріальних судин, перш за все функції ендотелію, тоді як зменшення товщини комплексу інтима – медія сонної артерії мало лише характер тенденції. Ці зміни також залежали від ступеня вираження протизапальної дії СЕТ.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що застосування СЕТ у осіб з остеоартрозом має не тільки протизапальну дію, а й сприяє зменшенню вираження основних чинників серцево-судинного ризику і частково відновлює морфофункціональні властивості стінки артеріальних судин.

Ключові слова: остеоартроз, системне запалення, серцево-судинний ризик, ішемічна хвороба серця, артерioskлероз.

The influence of the prolonged systemic enzyme therapy on cardiovascular risk in patients with osteoarthritis

V.M. Kovalenko, T.V. Talaeva, A.S. Kozliuk, V.V. Bratus

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

The aim – to determine the influence of the systemic enzyme therapy on cardiovascular risk level, its relation to the intensity of systemic inflammation and traditional factors of atherogenesis.

Material and methods. The dynamics of the main cardio-vascular risk indexes in patients with osteoarthritis was investigated during 6 months on standard treatment (the control group) and in patients receiving the systemic enzyme therapy drug (the group of treatment).

Results. In patients of the control group, we noted the progressive increase of inflammation and oxidative stress indices, as well as further activation of angiotensin-converting enzyme. These changes were accompanied by proatherogenic changes of the lipid and glucose metabolism, atherogenic and immunogenic modification of the lipoprotein spectrum. In parallel generalized structural and functional remodeling of the arterial vascular wall and endothelial dysfunction was noted. Systemic enzyme therapy sharply inhibited systemic inflammation and oxidative stress in conjunction with restoration of the antioxidant plasma potential. It improved lipid spectrum, decreased hyperglycemia and lowered plasma HbA1c level. Metabolic parameters in patients with low residual inflammation were close to their normal value.

Conclusions. Apart from antiinflammatory action, systemic enzyme therapy in patients with osteoarthritis promotes decrease of cardiovascular risk factors, partially restores the structural and functional properties of the arterial vessels.

Key words: osteoarthritis, systemic inflammation, cardiovascular risk, ischemic heart disease, arteriosklerosis.

УДК 616.12:[615.272+615.275.4]

Прямое воздействие на ишемизированный миокард: изученные и новые возможности

А.В. Курята, Ю.С. Кушнір

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Дніпро

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, триметазидин

Триметазидин* – препарат, обладающий достоверно доказанными антиангинальным и антиишемическим эффектами.

В последнее время наблюдается заметный интерес к метаболическому направлению в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и стабильной стенокардии. На сегодняшний день под метаболической терапией в кардиологии подразумевают улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии в нем, реализуемого на уровне самого кардиомиоцита – без влияния на перфузию сердечной мышцы (величину коронарного кровотока) и на гемодинамические условия ее функционирования (частоту сокращений сердца, пред- и постнагрузку) [4].

Актуальность проблемы применения препаратов метаболического действия

Проводимая больным ИБС антиангинальная терапия призвана максимально оптимизировать соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде, с одной стороны, и его доставкой к миокарду – с другой. Основным механизмом действия большинства современных препаратов, используемых для купирования и предотвращения приступов стенокардии (нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), является гемодинамическая разгрузка миокарда путем уменьшения частоты сокращений сердца (ЧСС), а также пред- и пост-

нагрузки. Поэтому указанные антиангинальные средства оказывают лишь опосредованное влияние на кислородное обеспечение миокарда. Кроме того, для этих препаратов характерны многочисленные побочные эффекты (угнетение сократимости миокарда, брадикардия, гипотония и др.), являющиеся, по сути, продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему, что в ряде случаев существенно ограничивает их применение. Поэтому в течение последних десятилетий предпринимались многочисленные (в целом безуспешные) попытки создать препараты, эффективно воздействующие непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты и не оказывающие неблагоприятного воздействия на гемодинамические показатели. Применявшиеся с этой целью препараты метаболического действия (АТФ, витамины группы В, рибоксин и др.) оказались недостаточно эффективными и могли использоваться лишь в качестве добавки к традиционным антиангинальным препаратам, но не как их замена.

Положение существенно изменилось после того, как в середине 80-х годов был разработан препарат триметазидин (торговое название «Предуктал MR», Servier, Франция), принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, способствующее более рациональному использованию поступающего кислорода. Триметазидин является первым (и на сегодняшний день

* Оригинальный триметазидин в Украине зарегистрирован под торговым названием Предуктал® MR (P/c UA/3704/02/01 от 28.03.12 г. с внесенными изменениями в соответствии с приказом МЗ Украины № 288 от 31.03.16 г.). Биозквивалентность оригинального триметазидина и триметазидина MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

единственным) препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами [4, 63].

Применение метаболической терапии, с одной стороны, позволяет избежать неблагоприятных последствий при увеличении доз гемодинамически активных средств (нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) вследствие снижения артериального давления (АД), брадикардии и т. д., а с другой – метаболически действующие препараты потенциально могут сохранять жизнеспособность миокарда в условиях его гибернации. Триметазидин является единственным препаратом метаболического действия с доказанным эффектом.

Фармакологическое действие

Необходимое для нормального функционирования кардиомиоцитов количество АТФ образуется в их митохондриях в результате последовательной цепи химических превращений с потреблением кислорода, исходным субстратом для которых является ацетил-коэнзим А (ацетил КоА). Необходимое количество образуется, в основном, в результате параллельного функционирования двух различных биохимических путей, для одного из которых исходным субстратом являются свободные жирные кислоты (СЖК), а для другого – глюкоза.

Как известно, при ишемии нарушается энергетический обмен миокарда и в первую очередь активируется β -окисление жирных кислот. В результате в кардиомиоцитах накапливаются недоокисленные жирные кислоты и свободные радикалы, повышается внутриклеточный ацидоз, увеличивается проницаемость клеточных мембран, высвобождаются внутриклеточные ферменты, накапливаются ионы кальция и как следствие – нарушается сократимость сердечной мышцы [2]. Если ишемия сохраняется более продолжительное время, то наступает повреждение митохондриальных мембран, активизация лизосомальных ферментов и гибель кардиомиоцита.

Учитывая вышеуказанные особенности метаболических процессов кардиомиоцитов и их значимость в энергообеспечении клетки, препараты, действие которых направлено на стабилизацию метаболизма миокарда, должны быть обязательным компонентом терапии таких заболеваний, как ИБС, сердечная недостаточность и др.

Новым этапом метаболической терапии стало создание триметазидина – препарата, блокирующего в условиях гипоксии окисление СЖК.

Показано, что на фоне применения триметазидина в условиях ишемии подавляется активность 3-кетоацил-КоА-тиолазы. Таким образом, данный препарат является первым представителем 3-КАТ-ингибиторов, которые активизируют иные, более рентабельные пути получения энергии, а именно гликоли (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительное декарбоксилирование (аэробное окисление в цикле Кребса) [10, 40, 58, 63].

Триметазидин оказывает положительное влияние на все нарушения, наблюдаемые в ишемизированном миокарде. Так, по данным ряда исследований, его применение препятствует истощению источников энергии (в частности, гликогена) в сердечной мышце [23], накоплению свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена [5, 40, 56, 80]. При лечении триметазидином уменьшается внутриклеточный ацидоз, а также снижается содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах [11, 13, 50]. Препарат улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии [55, 62], снижает пассивную проницаемость мембран [2, 80], а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям [70]. Соответственно, уменьшается высвобождение миокардиальных ферментов, таких как креатинфосфокиназа (КФК) и лактатдегидрогеназа [25, 67].

Однако терапевтически желательные эффекты триметазидина при ИБС не сводятся лишь к нормализации кислородного обмена в миокарде. Он также воздействует на тромбоциты, играющие важную роль в возникновении острой ишемии миокарда. Так, установлено, что триметазидин тормозит поступление кальция, блокирует индуцированную тромбином адгезию, снижает текучесть мембран, уменьшает активность аденилатциклазы тромбоцитов [47, 68] и как следствие – препятствует тромбообразованию в коронарных артериях [39]. При этом указанные эффекты препарата не связаны с угнетением метаболизма длинноцепочечных жирных кислот [73].

Использование триметазидина при ИБС позволяет уменьшить активность нейтрофилов в миокарде, выраженность воспалительной реакции и, соответственно, степень дополнительно-

го свободнорадикального повреждения сердечной мышцы [43, 54, 69]. В некоторых исследованиях указывается на возможное участие препарата в регуляции апоптоза кардиомиоцитов при ишемии миокарда [30, 38].

Важно отметить, что действие триметазида не вызывает изменения параметров гемодинамики. Проведенные исследования показали, что основные гемодинамические показатели (ЧСС, систолическое и диастолическое АД, сердечный индекс, конечное диастолическое давление в левом желудочке, давление в легочной артерии, общее периферическое сосудистое сопротивление) на фоне лечения данным препаратом существенно не изменяются [15]. Причем такая индифферентность в отношении параметров гемодинамики не зависела от дозировки или продолжительности лечения [20, 87, 88]. Поскольку триметазидин не влияет на ЧСС и систолическое АД, то величина индекса «ЧСС – систолическое АД», характеризующего потребность миокарда в кислороде во время физической нагрузки, на фоне однократного [20] или продолжительного [35, 49, 52] приема препарата также остается неизменной.

Стабильная стенокардия

В настоящее время наиболее полно изучено применение триметазида при стабильной стенокардии напряжения. Показано, что данный препарат, используемый в виде монотерапии, улучшает состояние таких пациентов. Так, по данным J. Passeron [66], у больных со стабильной стенокардией на фоне терапии триметазином в течение 2 нед (n=27) достоверно (P<0,001) уменьшались частота возникновения приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина.

В ряде работ изучалось влияние триметазида на толерантность к физической нагрузке, верифицируемую при помощи нагрузочных тестов. Так, по сообщению M. Gallet, после лечения данным препаратом по сравнению с плацебо достоверно увеличивалась общая выполненная работа, возрастала продолжительность нагрузочного теста, а также значительно позже появлялась ишемическая депрессия сегмента ST на 1 мм [16]. Сходные данные получены и в других исследованиях [35, 46]. При этом некоторые авторы обнаружили сильную положительную корреляцию между содержанием тримета-

зида в плазме крови и увеличением толерантности к нагрузке [46].

Выполненное С. Lu и соавторами рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование показало, что терапия триметазином в течение 15 дней улучшает сократимость сердечной мышцы в покое, а также уменьшает тяжесть ее ишемической дисфункции, наблюдаемой во время стресс-эхокардиографии с добутамином [88].

В многоцентровом рандомизированном исследовании TEMS (Trimetazidine European Multi-center Trial) у 149 больных со стабильной стенокардией сравнивали эффективность терапии триметазином и пропранололом (40 мг 3 раза в сутки). Установлено, что триметазидин и пропранолол в одинаковой степени уменьшают количество приступов стенокардии за неделю (средняя разница между препаратами – 2 приступа; 95 % доверительный интервал (ДИ): –4,4; 0,5), а также увеличивают продолжительность нагрузочной пробы (средняя разница между препаратами – 0 с; 95 % ДИ: –33; 34) и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм (средняя разница между препаратами – 13 с; 95 % ДИ: –24; 51) [49]. Кроме того, при холтеровском мониторировании ЭКГ установлено, что при лечении триметазином (в отличие от пропранолола) статистически достоверно уменьшается количество эпизодов ишемии миокарда в ранние утренние часы, то есть в тот период, когда наиболее велик риск возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти [18].

В двойном слепом перекрестном исследовании, выполненном S. Dalla-Volta и соавторами, сравнивали эффективность триметазида и нифедипина у 39 мужчин со стабильной стенокардией. Установлено, что указанные препараты в одинаковой степени уменьшают количество приступов стенокардии в неделю. Показатели, характеризующие толерантность к физической нагрузке (максимальная выполненная работа, продолжительность нагрузки, время наступления и глубина депрессии сегмента ST), на фоне лечения триметазином и нифедипином также достоверно не различались [52].

В комбинации с другими антиангинальными препаратами

Эффективность триметазида при его назначении совместно с другими антиангинальными средствами изучали в ряде исследований.

При этом показано, что вспомогательная терапия триметазидином существенно усиливает эффективность блокаторов кальциевых каналов. Так, S. Levy установлено, что у пациентов, принимавших дилтиазем и триметазидин на протяжении 6 мес, толерантность к физической нагрузке через месяц комбинированной терапии была значимо выше, чем у получавших дилтиазем и плацебо [17]. По сообщению S.C. Manchanda и соавторов, триметазидин не только положительно влиял на показатели, характеризующие толерантность к нагрузке (продолжительность нагрузочной пробы до появления ишемической депрессии сегмента ST или ангинозной боли, максимальная работа на пике нагрузки), но и существенно уменьшал частоту ангинозных приступов у 64 больных со стабильной стенокардией, принимавших дилтиазем [28]. Установлено также, что аддитивная терапия триметазидином достоверно увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов, постоянно принимающих нифедипин [59]. Об эффективности триметазидина свидетельствуют результаты, полученные в обширном многоцентровом исследовании TRIMPOLI [27]. Авторами установлено, что при комбинированной терапии триметазидином и стандартными антиангинальными препаратами (нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) в течение 4 нед значительно увеличиваются общая продолжительность нагрузочного теста (тредмил), общая выполненная работа, а также время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и ангинозной боли. Кроме того, на фоне приема триметазидина существенно уменьшается потребность в нитроглицерине.

Рандомизированных клинических испытаний, посвященных использованию триметазидина при нестабильной стенокардии, до настоящего времени не проводили. В небольшом открытом сравнительном исследовании [78] проанализировали эффективность вспомогательной терапии триметазидином у 33 больных с нестабильной стенокардией, получавших стандартное лечение нитратами, β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. При этом показано, что у пациентов, принимавших триметазидин ($n=18$), достоверно улучшалась толерантность к физической нагрузке и диастолическая функция левого желудочка по сравнению с контрольной группой, в которой использовались только вышеуказанные антиангинальные средства.

Ишемия и некроз миокарда

Результаты целого ряда экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что триметазидин способен ограничивать реперфузионное повреждение сердечной мышцы и, соответственно, уменьшать оглушенность (stunning) миокарда и частоту возникновения реперфузионных аритмий [8, 26, 37, 44]. В последние годы опубликованы результаты нескольких клинических испытаний, посвященных применению триметазидина при инфаркте миокарда. Так, в обширном (19 725 пациентов) многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) [14] сопоставляли эффект лечения триметазидином и плацебо у больных с острым инфарктом миокарда, получавших и не получавших тромболитическую терапию. Триметазидин применяли болюсно, а затем в виде непрерывной инфузии в течение 48 ч. Установлено, что прием триметазидина сопровождался достоверным снижением количества дискинетических сегментов в зоне инфаркта [41], хотя анализ зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat analysis) в целом по изученной популяции не показал достоверных различий между триметазидином и плацебо. Выявлено достоверное уменьшение летальности к 353-му дню после инфаркта на фоне лечения триметазидином в подгруппе больных, которым не проводили тромболитическую терапию (13,3 % на фоне терапии триметазидином и 15,1 % на фоне приема плацебо; $P=0,027$). В группе пациентов, получавших тромболитическую терапию, отмечено достоверное снижение частоты ангинозных эпизодов и рецидивов инфаркта миокарда [60].

В двойное слепое рандомизированное исследование, осуществленное P. Di Pasquale и соавторами [34], был включен 81 больной с острым инфарктом миокарда передней локализации. Все пациенты госпитализированы в течение первых 4 ч после появления симптомов. Пациентам назначали триметазидин внутрь примерно за 15 мин до тромболитического лечения и затем каждые 8 ч ($n=40$) или плацебо ($n=41$). Установлено, что на фоне приема триметазидина по сравнению с плацебо достоверно уменьшались пиковая концентрация КФК и время ее нормализации, конечный систолический объем левого желудочка, а также частота возникновения реперфузионных аритмий.

О значимо более редком возникновении опасных для жизни аритмий после восстановления коронарного кровотока у больных, получавших триметазидин, сообщают и другие авторы. Так, С.Л. Paradopoulos и соавторы при динамическом наблюдении за 169 больными с инфарктом миокарда установили, что на фоне приема триметазидина ($n=83$) и в контрольной группе реперфузионные аритмии возникали в 30,1 и 56,3 % случаев соответственно ($P<0,05$) [31]. В числе возможных механизмов, опосредующих рассматриваемый антиаритмический эффект триметазидина, указываются уменьшение электрической нестабильности миокарда [65], а также воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца. Так, при помощи сигнал-усредненной электрокардиографии установлено, что на фоне терапии триметазидином при инфаркте миокарда уменьшаются поздние потенциалы [9], возрастает парасимпатическая активность и как следствие – увеличивается вариабельность сердечного ритма [21, 64].

Нарушения сердечного ритма и проводимости

Исследования, в которых рассматривается влияние триметазидина на нарушения сердечного ритма и проводимости у больных с хронической ИБС, не многочисленны. Указывается лишь, что на фоне терапии данным препаратом реже возникают нарушения сердечного ритма и проводимости [83], в частности некоторые опасные для жизни аритмии сердца (желудочковая тахикардия) [32].

Недостаточность кровообращения

L. Brottier и соавторами проведено двойное слепое рандомизированное клиническое исследование, в котором сопоставлялся эффект терапии триметазидином и применения плацебо на протяжении 6 мес у 20 больных с тяжелой (III–IV класс по NYHA) недостаточностью кровообращения. Авторами установлено, что под влиянием терапии триметазидином достоверно уменьшается одышка. Кроме того, средний объем сердца при приеме данного препарата уменьшился на 7,1 %, а на фоне плацебо увеличился на 3,7 % ($P=0,034$). При этом фракция выброса левого желудочка при приеме триметазидина увеличилась на 9,3 %, а на фоне плацебо снизилась на 15,6 % ($P=0,018$) [85]. В других работах анализируется влияние терапии триметазидином на результаты нагрузочных проб (изометри-

ческая нагрузка, добутаминовая стресс-эхокардиография) при недостаточности кровообращения. Так, М.Г. Глезер и соавторы установили, что триметазидин достоверно улучшает реакцию сердечного выброса в ответ на изометрическую нагрузку (сжатие кисти) [22]. По данным R. Belardinelli и соавторов, применение триметазидина у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 35 %) улучшает сократимость миокарда в ответ на введение малых доз добутамина. Так, после двухмесячной терапии триметазидином достоверно улучшился индекс систолического утолщения стенки в покое (с 2,05 до 1,61; $P<0,05$) и во время добутаминовой стресс-эхокардиографии (с 1,66 до 1,32; $P<0,05$). У пациентов, получавших плацебо, упомянутый индекс достоверно не изменялся [6].

Инвазивные вмешательства

Аортокоронарное шунтирование

В ряде исследований изучалось использование триметазидина в ходе подготовки и непосредственно во время проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ), сопряженного с достаточно продолжительной ишемией миокарда. J.N. Fabiani и соавторами осуществлено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, с участием 19 больных ИБС, которых готовили к плановому АКШ [19]. Установлено, что в результате терапии триметазидином в течение 3 нед перед оперативным вмешательством и добавления указанного препарата в кардиоплегический раствор достоверно меньше повышалась концентрация малонового диальдегида (маркер перекисного окисления липидов) в коронарном синусе по сравнению с исходным значением после восстановления циркуляции крови (соответственно на 0,19 и 1,67 мкмоль/л; $P=0,014$), а также улучшалась сократительная функция левого желудочка. Через 4 ч после АКШ миозин в венозной крови определялся у всех пациентов, получавших плацебо, и лишь у 5 больных, принимавших триметазидин ($P=0,036$) [19].

Таким образом, триметазидин уменьшает продукцию свободных радикалов и, соответственно, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда во время АКШ. Следует, однако, отметить, что такой эффект данного

препарата обнаружен не всеми авторами. Так, в проведенном J.M. Vedrinne и соавторами рандомизированном двойном слепом исследовании установлено, что у больных, получавших триметазидин (40 мг болюсно перед началом операции, затем внутривенно со скоростью 2,5 мг/ч и в кардиоплегическом растворе) и плацебо, концентрация малонового диальдегида через 20 мин после восстановления сердечной деятельности достоверно не различалась [82].

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

Результаты немногочисленных работ свидетельствуют о том, что триметазидин способен уменьшить ишемическое повреждение миокарда во время чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), а также улучшить сократительную функцию миокарда в отдаленный период после указанного инвазивного вмешательства. В двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, проведенное G. Kober и соавторами, были включены 20 больных с рефрактерной стенокардией, которым за 3 мин до раздувания баллона интракоронарно вводили триметазидин или плацебо. Установлено, что после инфузии данного препарата по сравнению с плацебо подъем сегмента ST на поверхностных и интракоронарных электрокардиограммах наступал достоверно позже (в среднем через 46,3 и 36,1 с соответственно; $P=0,024$) и был достоверно менее выражен (0,85 и 1,39 мВ соответственно; $P=0,023$), чем после введения плацебо [84].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании LIST (Limitation of Infarct Size by Trimetazidine) изучался эффект вспомогательной терапии триметазидином у больных с острым инфарктом миокарда, которым была выполнена первичная ЧТКА. После рандомизации 94 пациента получали препарат внутривенно болюсно, а затем в виде инфузии на протяжении 48 ч или же вливания и инфузии плацебо. На фоне терапии триметазидином отмечен значимо более быстрый возврат сегмента ST к изолинии [51]. Кроме того, у пациентов, получавших данный препарат, реже увеличивался подъем сегмента ST по сравнению с больными, получавшими плацебо (в 23 и 42 % случаев соответственно; $P=0,11$) [77]. Результаты указанных исследований свидетельствуют о том, что триметазидин ускоряет

реперфузию миокарда, способствует сохранению жизнеспособных участков сердечной мышцы и таким образом может улучшить выживаемость по меньшей мере в некоторых подгруппах больных с инфарктом миокарда.

Лечение триметазидином, начатое через 24 ч после ЧТКА и продолжавшееся на протяжении 3 мес, статистически достоверно улучшало сократительную функцию левого желудочка у пациентов с умеренно выраженной стенокардией напряжения. Так, у больных, принимавших триметазидин ($n=26$), фракция выброса была достоверно выше, чем в контрольной группе ($n=25$) больных ИБС, получавших обычную терапию (66,0 и 55,2 % соответственно; $P<0,0001$) [64].

Другие аспекты применения триметазидина

В настоящее время установлено, что триметазидин весьма эффективен в тех случаях, когда ИБС сочетается с другими патологическими состояниями. Так, в многоцентровом исследовании TRIMPOL-I была продемонстрирована высокая антиангинальная эффективность триметазидина в комбинации с нитратами, β -адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов у больных сахарным диабетом [76]. Установлено также, что применение триметазидина у больных, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и как следствие – к снижению АД в покое и потребности миокарда в кислороде [79]. Демонстрировано, что триметазидин существенно увеличивает фракцию выброса у больных ИБС в сочетании с терминальной хронической почечной недостаточностью [53].

Переносимость и безопасность

В ряде клинических исследований показано, что независимо от формы выпуска таблетированный триметазидин по переносимости не отличается от плацебо и значительно превосходит другие антиангинальные средства. Выполненное S. Dalla-Volta и соавторами перекрестное исследование продемонстрировало лучшую переносимость и достоверно меньшую частоту возникновения неблагоприятных эффектов на фоне приема триметазидина с немедленным высвобождением по сравнению с терапией нифедипином. При этом лечение триметазидином сопровождалось нежелатель-

ными эффектами лишь со стороны пищеварительного канала (изжога, диспепсия и др.), в то время как побочные воздействия нифедипина были в основном связаны с периферической вазодилатацией (ощущение жара, отеки голеней и др.) [52]. В двойном слепом исследовании, включавшем 149 больных со стабильной стенокардией, сравнивали безопасность лечения триметазидином и пропранололом на протяжении 3 мес [49]. Показано, что на фоне терапии триметазидином неблагоприятные эффекты (выраженность которых варьировала от незначительной до умеренной) возникали достоверно реже, чем при использовании пропранолола (в 29,6 и 38,5 % случаев соответственно). Наиболее частыми жалобами пациентов, принимавших триметазидин, были утомляемость (7,0 %), головокружение (7,0 %), мышечные судороги (7,0 %) и дискомфорт при физической нагрузке, однако связь этих симптомов с приемом препарата не была четко установлена. После прекращения терапии триметазидином ни у одного из больных не наблюдался синдром отмены.

Установлено, что триметазидин не оказывает клинически значимого воздействия на гематологические и биохимические показатели [51, 52]. Токсические эффекты не зарегистрированы. В ходе исследований на животных триметазидин не оказывал тератогенного действия, однако из-за отсутствия соответствующих клинических исследований он не разрешен к применению во время беременности и грудного вскармливания [78].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г., триметазидин следует рассматривать как альтернативу любому антиангинальному гемодинамическому препарату в случае их непереносимости или назначать дополнительно к любому антиангинальному гемодинамическому лекарственному средству. Ассоциация кардиологов Украины (2016) рекомендует назначать метаболический антиангинальный препарат триметазидин пациентам со стабильной стенокардией при непереносимости или недостаточной эффективности антиангинальных гемодинамических средств. Применение триметазидина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также после ревазуляризации является перспективным и клинически значимым направлением, которое требует дальнейшего изучения.

Литература

- Амосова Е.Н. Метаболические нейтрофил accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 828–833.
- Willoughby S.R., Chirkov Y.Y., Kennedy J.A. et al. Inhibition of long-chain fatty acid metabolism does not affect platelet aggregation // *Am J Physiol* – 2000. – Vol. 279. – P. 1155–1160.
- Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бесага Є.М. Ендотеліязалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка // *Укр. кардіол. журн.* – 2005. – № 6. – С. 86–89.
- Воронков Л.Г. Триметазидин при хронической коронарогенной сердечной недостаточности: время пришло? // *Укр. кардіол. журн.* – 2007. – № 2. – С. 8–20.
- Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Предуктал – новое направление в цитопротекции миокарда // *Клин. геронтол.* – 1998. – № 1. – С. 1–11.
- Глезер М.Г., Соболев К.Э., Еремин Д.А. и др. // *Materia Medica.* – 1997. – № 4.
- Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А. и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической ревазуляризации миокарда // *Рос. кардіол. журн.* – 2005. – № 3. – С. 7–9.
- Куимов А.Д., Маянская С.Д., Лукша Е.Б. и др. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных ишемической болезнью сердца // *Тер. архив.* – 1999. – № 71 (1). – P. 39–42.
- Пархоменко А.Е., Брыль З.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктал) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда // *Тер. архив.* – 1996. – № 68 (9). – P. 47–52.
- Саидова М.А., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. и др. Исследование жизнеспособности миокарда у больных ишемической болезнью сердца с выраженной дисфункцией левого желудочка и хронической недостаточностью кровообращения // *Кардиол.* – 1998. – № 6. – С. 20–24.
- Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2001. – № 10 (1). – P. 1–4.
- Хомазюк А.И., Гончар И.В. Энергетический метаболизм миокарда // *Укр. кардіол. журн.* – 2000. – № 3. – С. 88–95.
- Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы // *Кардиол.* – 1999. – Т. 29 (3). – С. 4–10.
- Allibardi S., Chierchia S.L., Margonato V. et al. Effects of trimetazidine on metabolic and functional recovery of postischemic rat hearts // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 543–549.
- Astarie-Dequeker C., Joulin Y., Devynck M.A. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 401–407.
- Aubert A., Bernard C., Clauser P. et al. Effect of phenazine methosulfate on electrophysiological activity of the semicircular canal: antioxidant properties of trimetazidine // *Eur. J. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 174. – P. 215–225.
- Aussedat J., Ray A., Kay L. et al. Improvement of longterm preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 21. – P. 128–135.
- Baumert H., Goujon J.M., Richer, J.P. et al. Renoprotective effects of trimetazidine against ischemia-reperfusion injury and cold storage preservation: a preliminary study // *Transplantation.* – 1999. – Vol. 68. – P. 300–303.

19. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.*– 2000.– Vol. 19 (Suppl. 5).– P. 35–39.
20. Belcher P.R., Drake-Holland A.J., Hynd J.W. et al. Effects of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.*– 1993.– Vol. 7.– P. 149–157.
21. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev T.A. et al. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty // *Angiology.*– 1997.– Vol. 48.– P. 413–422.
22. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*– 1990.– Vol. 11.– P. 207–212.
23. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // *Eur. Heart J.*– 1999.– Vol. 1.– P. 40–48.
24. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study // *J. Cardiovasc. Drugs Ther.*– 1990.– Vol. 4 (Suppl. 4).– P. 853–859.
25. de Leiris J., Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia reperfusion syndrome // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. G).– P. 34–40.
26. Demaison L., Fantini E., Sentex E. et al. Trimetazidine: in vitro influence on heart mitochondrial function // *Am. J. Cardiol.*– 1995.– Vol. 76.– P. 31–37.
27. Deroux A., Brochier M., Demange J. et al. Intérêt thérapeutique de l'association de la trimetazidine avec un inhibiteur calcique dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique // *Presse Med.*– 1986.– Vol. 15.– P. 1783–1787.
28. Detry L., Leclerc P. On behalf of the Trimetazidine European Multicenter Study Group. Trimetazidine European multicenter study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring // *Am. J. Cardiol.*– 1995.– Vol. 76.– P. 813–111B.
29. Detry L., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 1994.– Vol. 37.– P. 279–288.
30. Devynck M.A., Le Quan Sang K.H., Joulin Y. et al. Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets // *Eur. J. Pharmacol.*– 1993.– Vol. 245.– P. 105–110.
31. Di Pasquale P., Lo Verso P., Bucca V. et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results // *J. Cardiovasc. Drugs Ther.*– 1999.– Vol. 13.– P. 423–428.
32. Drobinski G., Deroux A., Shutz D. // *Vie Med.*– 1985.– Vol. 9.– P. 441–448.
33. Edeki T.I., Johnston A., Campbell D.B. et al. An examination of the possible pharmacokinetic interaction of trimetazidine with theophylline, digoxin and antipyrine // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 1989.– Vol. 26.– P. 657.
34. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project–Free Radicals // *Eur. Heart J.*– 2000.– Vol. 21.– P. 1537–1546.
35. Fabiani J.N., Farah B., Vuilleminot A. et al. Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. G).– P. 12–17.
36. Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*– 1992.– Vol. 33.– P. 486–491.
37. Fantini E., Athias P., Demaison L. et al. Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat // *Fundam. Clin. Pharmacol.*– 1997.– Vol. 11.– P. 427–439.
38. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 1994.– Vol. 26.– P. 949–958.
39. Ferrari R. The role of mitochondria in ischemic heart disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 1996.– Vol. 28 (Suppl. 1).– P. 1–10.
40. Fox K.F., Cowie M.R., Wood D.A. et al. New perspective on heart failure due to myocardial ischemia // *Eur. Heart J.*– 1999.– Vol. 20.– P. 256–262.
41. Free radicals, reperfusion and myocardial infarction therapy: European Myocardial Infarction Project – Free Radicals pilot study // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. G).– P. 48–51.
42. Goncalves L.M. Left ventricular dysfunction and cytoprotection // *Rev. Port Cardiol.*– 2000.– Vol. 19 (Suppl. 5).– P. 21–24.
43. Grynberg A. Rôle des lipides membranaires dans la cytoprotection myocardique // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*– 2000.– Vol. 93.– P. 175–182.
44. Guarnieri C., Muscari C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium // *Pharmacology.*– 1993.– Vol. 46.– P. 324–331.
45. Harpey C., Clauser P., Labrid C. et al. Trimetazidine: a cellular anti-ischemic agent // *Cardiovasc. Drug Rev.*– 1989.– Vol. 6 (4).– P. 292–312.
46. Hauet T., Tallineau C., Goujon, J.M. et al. Efficiency of trimetazidine in renal dysfunction secondary to cold ischemia-reperfusion injury: a proposed addition to University of Wisconsin solution // *Cryobiology.*– 1998.– Vol. 37.– P. 231–244.
47. Hisatome I., Ishiko R., Tanaka Y. et al. Trimetazidine inhibits Na⁺, K⁺-ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea-pig ventricular muscles // *Eur. J. Pharmacol.*– 1991.– Vol. 195.– P. 381–388.
48. Jailon P. A bioequivalence study to compare the steady state pharmacokinetic profile of trimetazidine after a 4 day oral administration of 20 mg immediate release tablet and a 35 mg modified release tablet in 12 healthy volunteers. An open label randomised two-period cross-over study. Data on file.
49. Kajstura J., Liu Y., Baldini A. et al. Coronary artery constriction in rats: necrotic and apoptotic myocyte death // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82 (5A).– P. 30K–41K.
50. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // *J. Circ. Res.*– 2000.– Vol. 86.– 5.– P. 580–588.
51. Kober G., Buck T., Sievert H. et al. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effects of trimetazidine // *Eur. Heart J.*– 1992.– Vol. 13.– P. 1109–1115.
52. Kowalski J., Pawlicki L., Baj Z. et al. Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing // *Pol. Merkuriusz. Lek.*– 2000.– Vol. 9.– P. 548–551.
53. Kozakiewicz K., Petelenz T., Chruciel T.L. Effectiveness of trimetazidine in patients with hypertension and the symptoms of coronary disease // *Pol. Tyg. Lek.*– Vol. 47 (27–28).– P. 594–596.
54. Libersa C., Honore E., Adamantidis M. et al. Effets de la trimetazidine sur un module d'ischémie myocardique in vitro // *Presse Med.*– 1986.– Vol. 15.– P. 1765–1769.
55. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? // *Coron. Artery. Dis.*– 2001.– Vol. 12 (Suppl. 1).– P. S8–11.
56. Lopaschuk G.D. Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82 (5A).– P. 14K–17K.
57. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G. et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82.– P. 898–901.
58. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*– 1997.– Vol. 18.– P. 314–413.
59. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris // *Heart.*– 1997.– Vol. 78.– P. 353–357.
60. Meneveau N., Khalife K., Louis J. et al. Free radicals, thrombolytic therapy and myocardial infarction: results of the EMIP-FR angiography substudy // *Eur. Heart J.*– 1997.– Vol. 18.– P. 171.
61. Michaelides A.P., Vyssoulis G.R., Bonoris P.E. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // *Curr. Ther. Res.*– 1989.– Vol. 46.– P. 565–576.
62. Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H. et al. Trimetazidine induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82 (5A).– P. 42K–49K.
63. Opasich C., Ambrosino N., Felicetti G. et al. Heart failure-related myopathy. Clinical and pathophysiological insights // *Eur. Heart J. Failure.*– 1999.– Vol. 20.– P. 1191–1120.
64. Ozdemir R., Tuncer C., Aladag M. et al. Effect of trimetazidine

- on late potentials after acute myocardial infarction // J. Cardiovasc. Drugs Ther.– 1999.– Vol. 13.– P. 145–149.
65. Papadopoulos C.L., Kanonidis I.E., Kotridis P.S. et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol.– 1996.– Vol. 55.– P. 137–142.
66. Passeron J. Efficacite' de la trime'tazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. Etude a double insu contre placebo // Presse Med.– 1986, 16.– Vol. 15.– P. 1775–1778.
67. Perletti G., Monti E., Paracchini L. et al. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.– Vol. 302.– P. 280–289.
68. Renaud J.F. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis // Cardiovasc. Drugs Ther.– 1988.– Vol. 1.– P. 677–686.
69. Ruiz Meana M., Garcia Dorado D., Julia M. et al. Pretreatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes // Cardiovasc. Res.– 1996.– Vol. 32.– P. 587–592.
70. Sakai K., Fukushi Y., Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs // Pharmacology.– 1986.– Vol. 32 (2).– P. 72–79.
71. Sellier P. et al. Assessment of the efficacy and safety of trimetazidine MR 35 mg (b.i.d. per os) in patients with stable angina pectoris and a positive exercise test despite treatment with a beta-blocker: Multicentre, double-blind, placebo-controlled study in two parallel groups // Cardiovasc. Drugs Ther.– 2001.– Vol. 15 (Suppl.).– P. 81.
72. Sellier P., Audouin P., Payen B. et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing // Eur. J. Clin. Pharmacol.– 1987.– Vol. 33.– P. 205–257.
73. Sentex E., Sergiel J.P., Lucien A. et al. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte // Mol. Cell. Biochem.– 1997.– Vol. 175.– P. 153–162.
74. Servier. Vastarel 20: a new strategic approach to the management of coronary artery disease. Servier. France.
75. Simon N., Brunet P., Roumenov D. et al. Trimetazidine does not modify blood levels and immunosuppressant effects of cyclosporine A in renal allograft recipients // Br. J. Clin. Pharmacol.– 1997.– Vol. 44.– P. 591–594.
76. Steg P.G., Grollier G., Gallay P. et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis // Eur. Heart J.– 1998.– Vol. 19.– P. 365.
77. Steg P.G., Grollier G., Gallay P. et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol.– 2001.– Vol. 77.– P. 263–273.
78. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M. et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine in combination with a conventional antianginal drug in patients with stable effort angina // Diagn. Treat. Cardiol.– 1997.– Vol. 4.– P. 237–247.
79. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1 // J. Cardiovasc. Drugs Ther.– 1999.– Vol. 13.– P. 217–222.
80. Taegtmeyer H., King L.M., Jones B.E. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy // Am. J. Cardiol.– 1998.– Vol. 82 (5A).– P. 54K– 60K.
81. Timour Q., Harpey C., Durr F. et al. Is the antianginal action of trimetazidine independent of hemodynamical changes? // Cardiovasc. Drugs Ther.– 1991.– Vol. 5.– P. 1043–1044.
82. Tunerir B., Colak O., Alata O. et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg.– 1999.– Vol. 68.– P. 2173–2176.
83. Ulgen M.S., Akdemir O., Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol.– 2001.– Vol. 77.– P. 255–262.
84. Vedrinne J.M., Vedrinne C., Bompard D. et al. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine // Anesth. Analg.– 1996.– Vol. 82.– P. 712–718.
85. Venet R., Memin Y. // Vie Med.– 1984.– Vol. 8.– P. 309–315.
86. Wierzbicki P., Cwetsch A., Fijakowski P. et al. Influence of trimetazidine on echocardiography parameters and free radical stress index in coronary artery disease and end-stage renal failure patients treated by hemodialysis: preliminary communication // Pol. Arch. Med. Wewn.– 1999.– Vol. 102.– P. 589–594.
87. Williams F.M., Tanda K., Kus M. et al. Trimetazidine inhibition of aggregation responses // Eur. J. Pharmacol.– 1998.– P. 207–213.

Надійшла 21.04.2016 р.

Прямий вплив на ішемізований міокард: вивчені та нові можливості

О.В. Курята, Ю.С. Кушнір

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Розглянуто властивості метаболічного антиангінального препарату триметазидину та методи його застосування у хворих з ішемічною хворобою серця та стенокардією. Представлено результати досліджень, присвячених використанню триметазидину в лікуванні пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування і черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику. Застосування триметазидину у хворих із хронічною серцевою недостатністю, а також у пацієнтів після ревазуляризації є перспективним і клінічно значущим напрямком, який потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, антиангінальна терапія, триметазидин.

Direct influence on the ischemic myocardium: studied and new opportunities

O.V. Kuryata, Yu.S. Kushnir

Dnipropetrovsk Medical Academy of Healthcare Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine

The article considers usage of the metabolic antianginal drug trimetazidine for treatment of patients with ischemic heart disease and angina pectoris. The results of the studies of trimetazidine in patients after coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal coronary angioplastics are presented. The usage of trimetazidine has perspective in patients with chronic heart failure, as well as after revascularization, being a potentially important direction for future studies.

Key words: ischemic heart disease, antianginal therapy, trimetazidine.

УДК 616.127-005.8-036.11+616-005.6-073-089

Аспирация внутрикоронарных тромбов у пациентов с острым коронарным синдромом со стойкой элевацией сегмента ST. Роль флотирующего тромба, его диагностика и лечение

М.Ю. Соколов, А.С. Кривчун

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аспирация внутрикоронарных тромбов, элевация сегмента ST, флотирующий тромб

Достижение нормального кровотока в коронарной артерии (КА) при выполнении перкутанного коронарного вмешательства остается одной из основных задач лечения больных с острым коронарным синдромом со стойкой элевацией сегмента ST (STEMI). Чаще всего причиной симптомов STEMI является острая окклюзия КА, связанная с разрушением или эрозией атеросклеротической бляшки. Патоморфологические изменения в атеросклеротической бляшке или на ее поверхности создают благоприятные условия для патологического и массового тромбообразования в месте атеросклеротически измененной КА. Таким образом, материал, блокирующий коронарный кровоток, состоит из двух компонентов: внутрисосудистого тромба (как правило, часть его составляет наиболее «молодой» фибрин) и разрушенной атеросклеротической бляшки, которая и является причиной начала тромбообразования в инфарктзависимой КА. Именно двухкомпонентный состав блокирующего КА материала может быть причиной недостаточно эффективного действия фибринолитического препарата. Однако для механического восстановления коронарного кровотока неоднородность тромбогенного детрита (тромб и компоненты атеросклеротической бляшки) в просвете КА не

является критическим патоморфологическим компонентом. Коронарный баллон, а затем стент (металлический каркас) эффективно ремоделируют артерию вместе с остатками неразрушенных тромбов. Главное сделано – начато восстановление перфузии миокарда. Если первичное стентирование проведено в ранние сроки STEMI, то можно рассчитывать на эффективное и клинически значимое восстановление перфузии и, как следствие этого процесса, на восстановление функции (частичное или полное). С этой целью M. Gibson [7] предложил ангиографическую классификацию степени восстановления перфузии – TMP (TIMI myocardial perfusion), в которой степень перфузии определяется эффективностью периферической гиперемии сосудов микроциркуляторного русла, а ангиографические изменения, «окрашивание» миокарда было названо Blush («румянец», то есть гиперемия, четыре степени: 0–3) [7].

Тем не менее, предварительное (до начала стентирования) устранение тромба с поверхности разрушенной или эрозивно измененной атеросклеротической бляшки может играть позитивную роль. Во-первых, предварительная аспирация внутрисосудистых тромбов уменьшает количество мелких частиц-эмболов на

Соколов Максим Юрійович, д. мед. н.,
провід. наук. співр. відділу інтервенційної кардіології, проф. кафедри
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

поверхности тромба, которые вместе с дефрагментацией последнего могут способствовать массовой эмболизации, что усложнит процесс восстановления перфузии миокарда. Во-вторых, в случае прижатия «большого» тромба стентом во время первичного стентирования может возникнуть неблагоприятная «прослойка» между стенкой артерии и металлическим эндопротезом. С течением времени фибриновые компоненты тромба будут утилизироваться и освобождать пространство между стентом и стенкой артерии, а стент останется неизменной формы. В результате у некоторых пациентов может возникнуть мальпозиция стента (то есть неполное прилегание к стенке артерии), что является фактором риска рестеноза и отдаленного тромбоза.

В настоящее время в Европе проведен ряд исследований у пациентов с острыми окклюзиями КА. На конгрессе ТСТ-2009 в дискуссии о роли аспирации тромбов у пациентов со STEMI доктор G. De Luca высказался в пользу этой методики, B.R. Brodie отстаивал ограниченное ее применение, а S. Silber указывал на недостаточность доказательств, оправдывающих ее рутинное применение. G. De Luca, руководитель интервенционной кардиологии в клинике Университета Восточного Пьемонта в Новаре (Италия), отметил, что результаты исследования VAMPIRE показали эффективность аспирации тромбов. VAMPIRE – проспективное, многоцентровое, рандомизированное исследование, включавшее 355 пациентов со STEMI, посту-

пивших в течение 24 ч от возникновения симптомов. Пациенты были рандомизированы в группы выполнения первичной чрескожной коронарной ангиопластики с аспирацией тромбов или без нее с помощью катетера TransVascular (Nipro, Osaka, Japan). G. De Luca отметил, что у пациентов, которым выполнялась аспирация, наблюдали преимущества: 3-я степень кровотока по TIMI, лучший уровень миокардиальной перфузии (myocardial blush) и дистальной эмболизации.

В проспективное рандомизированное исследование TAPAS [11] был включен 1071 пациент со STEMI. По данным исследования, у больных со STEMI стратегия аспирации коронарного тромба перед первичным перкутанным вмешательством на КА с использованием стента не только приводит к улучшению перфузии миокарда сразу после операции, но и сопровождается лучшими отдаленными клиническими результатами по сравнению с традиционным вмешательством. Результаты исследований DEAR-MI, REMEDIA и других также показали улучшение перфузии непосредственно после вмешательства при использовании катетеров для аспирации тромбов [1–6, 8–10].

«Доступные на сегодня данные поддерживают рутинное использование устройств для мануальной тромбэктомии при первичной ангиопластике у пациентов со STEMI с целью уменьшения дистальной эмболизации и улучшения перфузии миокарда, – отметил G. De Luca. – Проведение европейского иссле-

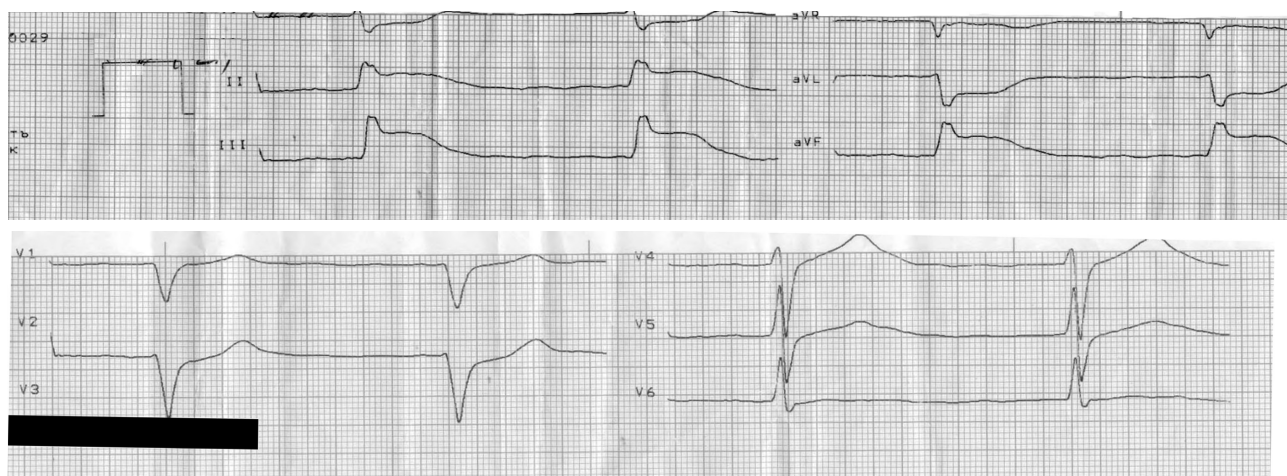


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента П., 62 года, полученная при обследовании на этапе транспортировки в стационар бригадой экстренной медицинской помощи. Обнаружены признаки острой ишемии миокарда в зоне задней стенки ЛЖ (суммарная элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF составляла 11 мм). В грудных отведениях достоверных признаков ишемии не отмечено.

дования, будем надеяться, приведет к окончательным выводам о пользе и роли устройств для механической тромбэктомии у пациентов со STEMI».

Клинический случай 1. Больной П., 1952 года рождения, доставлен бригадой экстренной медицинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН

Украины с диагнозом острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST по задней стенке левого желудочка (ЛЖ) 17.01.2015 г. в тяжелом состоянии с артериальным давлением (АД) 90/50 мм рт. ст., частотой сокращений сердца (ЧСС) 50 в 1 мин. На ЭКГ – подъемы сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 5 мм (рис. 1).

Из анамнеза известно, что больной не курит, алкоголь употребляет умеренно. Са-

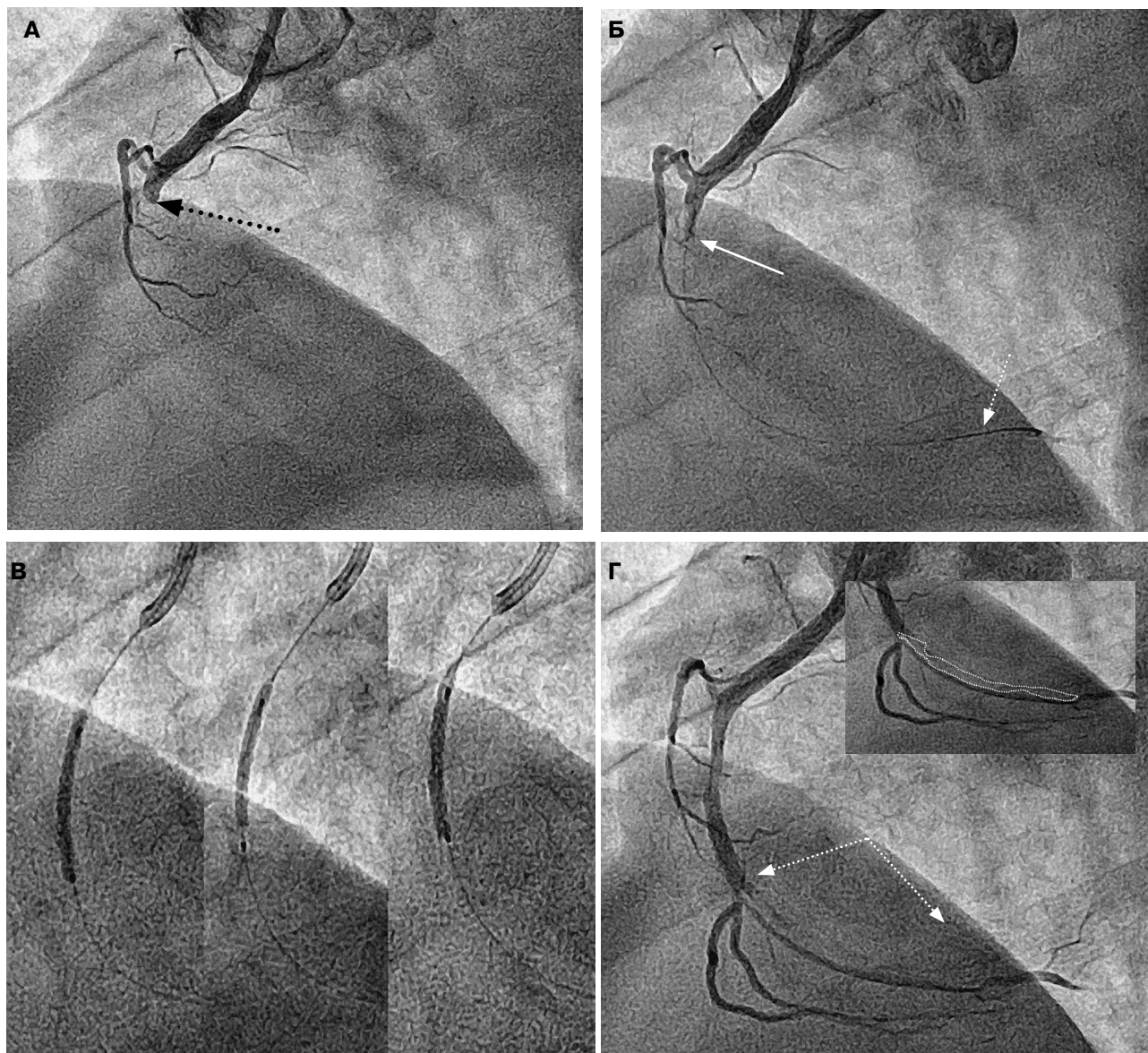


Рис. 2. Коронарограммы пациента П. с острым коронарным синдромом и элевацией сегмента ST в первые 4 ч от начала симптомов: А – исходная ангиограмма, обнаружена окклюзия в проксимальном отделе ПКА (черной пунктирной стрелкой указано место тромботической окклюзии артерии); Б – состояние артерии после прохождения коронарного проводника через зону тромботической окклюзии; В – серия множественных дилатаций баллоном в зоне окклюзии. Первые несколько процедур ангиопластики не обеспечили адекватного дистального кровотока; Г – после эффективной преддилатации на ангиограмме обнаружен продолженный флотирующий тромб в средней части артерии (края тромба выделены пунктиром).

харный диабет отрицает. К врачам обращался крайне редко. Боль возникла впервые.

В ОРПТ: на ЭКГ подъемы сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 5 мм; АД – 90/50 мм рт. ст.; ЧСС – 50 в 1 мин; сознание сохранено; класс по Killip I–II.

Пациент транспортирован в отделение интервенционной кардиологии и рентгенохирургии (ОИКРХ) ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины для проведения urgentной коронаровентрикулографии. На коронарограмме: гемодинамически значимых атеросклеротических поражений левой КА (ЛКА) не выявлено. Окклюзия на границе проксимальной и средней трети правой КА – ПКА (рис. 2А).

По стандартной методике катетеризирована ПКА (установлен направляющий катетер Launcher 7F). В инфарктзависимую КА установлен коронарный проводник PT2 (по анатомическим ориентирам проводник находится в сосуде) (рис. 2Б). Кровоток по сосуду не определяется. Далее использован баллон-катетер диаметром 2,0 мм длиной 20 мм и проведена предилатация в месте окклюзии ПКА. Кровоток по ПКА восстановлен частично (TIMI 1), визуализируется флотирующий тромб на границе средней и дистальной ПКА (рис. 2Г). Проведена аспирация тромботических масс из ПКА (катетер для аспирации Export AP 6F), в фильтре обнаружены фрагменты тромба

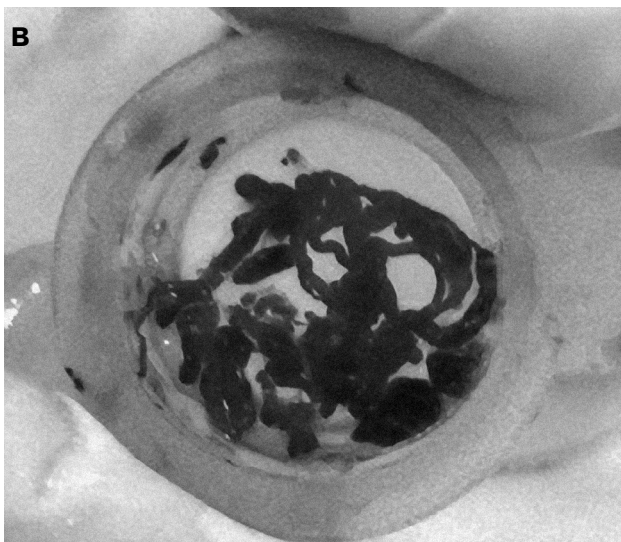
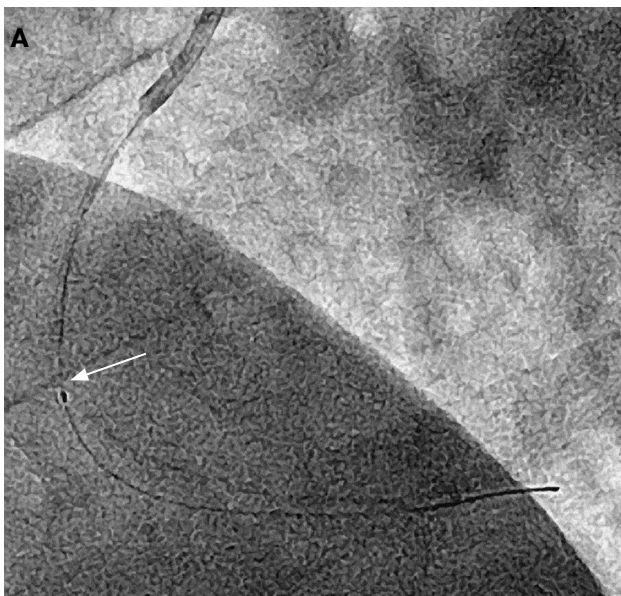


Рис. 3. Коронарограммы пациента П. в момент аспирации внутрикоронарного тромба (А, белой стрелкой отмечена часть катетера, в которой происходит аспирация тромбов в просвет катетера). Финальная ангиограмма после аспирации внутрикоронарного тромба и имплантации стента в зону ранее существующей тромботической окклюзии – восстановлен кровоток по ранее окклюзированной артерии (Б). Множественные тромбы, которые были получены после фильтрации аспирированной крови (В).

(рис. 3). На ЭКГ в катетеризационной лаборатории (рис. 4) практически сразу после аспирации определяется уменьшение элевации сегмента ST до 2 мм, АД и ЧСС постепенно нормализуются (АД – 110/60 мм рт. ст., ЧСС – 60 в 1 мин), кровоток по сосуду – TIMI 3, blush 2. Ввиду отсутствия фрагментов тромба в дистальных сегментах ПКА введен блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (интегрилин в дозе 180 мкг/кг). В место окклюзии имплантирован один стент без лекарственного покрытия диаметром 4,5 мм, длиной 24 мм. Кровоток по сосуду восстановлен полностью.

Ангиографический результат удовлетворительный. Больной переведен в ОРИТ со стабильной гемодинамикой.

Клинический случай 2. Больная Б., 1954 года рождения (61 год), доставлена службой скорой медицинской помощи (СМП) в ОРИТ ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с диагнозом ишемическая болезнь сердца: острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST по задней стенке ЛЖ 22.04.2015 г. в состоянии средней степени тяжести с АД 100/60 мм рт. ст., ЧСС 57 в 1 мин. На ЭКГ подъемы сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 2 мм (рис. 5). Выраженный болевой синдром.

Из анамнеза известно, что больная не курит, алкоголь не употребляет. Сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести в состоянии субкомпенсации. Тотальная резекция щитовидной железы (1999). Боль возникла впервые.

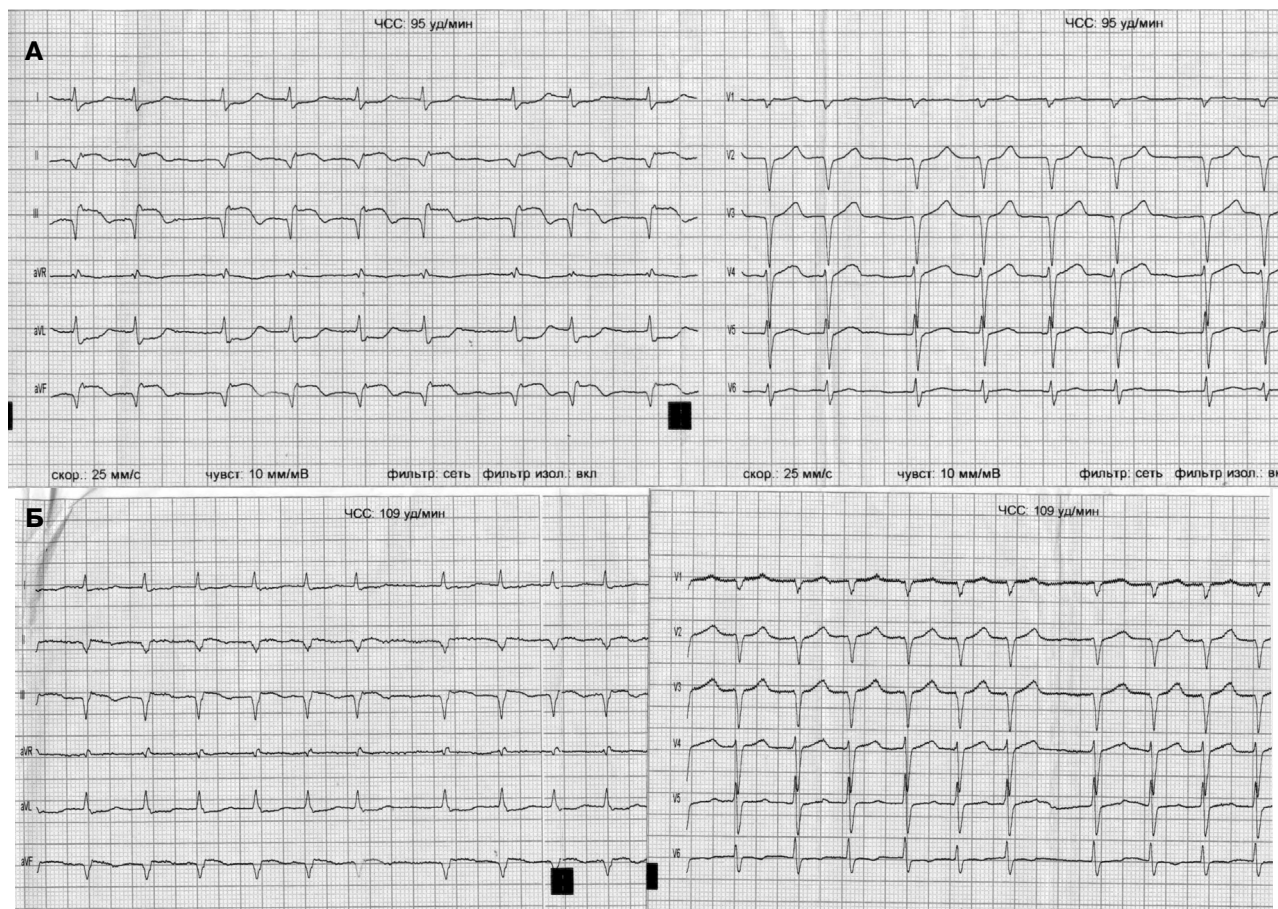


Рис. 4. Электрокардиограмма пациента П., полученная при обследовании после восстановления коронарного кровотока: А – исследование в катетеризационной лаборатории через 30 мин после восстановления коронарного кровотока (аспирации внутрикoronарных тромбов и имплантации коронарного стента), обнаружены признаки уменьшения острой ишемии миокарда – снижение элевации сегмента ST в зоне задней стенки ЛЖ (суммарная элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF составляла 6 мм). Уменьшение суммарной элевации сегмента ST практически в два раза; Б – исследование реанимации и интенсивной терапии через несколько часов после восстановления коронарного кровотока, отсутствуют признаки острой ишемии миокарда, на фоне сформированного зубца Q в области задней стенки ЛЖ.

Начало боли – 12:00; СМП – 13:20; ОРПТ – 13:55; ОИКРХ – 14:30.

В ОРПТ: на ЭКГ подъемы сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 2 мм; АД – 100/60 мм рт. ст.; ЧСС – 52 в 1 мин; сознание сохранено; класс по Killip I–II.

Данные лабораторных анализов: глюкоза – 13,9 ммоль/л; тропонин – отрицательный; МВ-фракция креатинфосфокиназы – 169.

По стандартной методике катетеризована ПКА (установлен направляющий катетер Launcher 7F). В инфарктзависимый сосуд установлен коронарный проводник PT2 (по анатомическим ориентирам проводник находится в сосуде). После проведения проводника даже частичного восстановления кровотока по сосуду не получено (предварительное заключение: сформированный тромб с признаками организации). Использован баллон-катетер диаметром 2,0 мм длиной 10 мм и проведена пред-

латация в месте окклюзии ПКА (рис. 6). Кровоток по ПКА – TIMI 1, визуализируется флотирующий тромб на границе средней и дистальной ПКА. Проведена аспирация тромботических масс из ПКА (Export AP, 6F) и добыты фрагменты тромба. На контрольной ангиограмме визуализируется фрагмент тромба в дистальной части ПКА (рис. 7). На ЭКГ в операционной (рис. 8) практически сразу после аспирации элевация сегмента ST снизилась до 1 мм, АД и ЧСС постепенно нормализовались (АД – 130/75 мм рт. ст., ЧСС – 65 в 1 мин), кровоток по сосуду – TIMI 3, Blush 2 [7]. Ввиду отсутствия фрагментов тромба в дистальных сегментах ПКА введен (внутрикоронарно) блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (интегрилин в дозе 180 мкг/кг). В место окклюзии имплантирован один стент без лекарственного покрытия диаметром 3,5 мм длиной 20 мм. Кровоток по сосуду восстановлен.

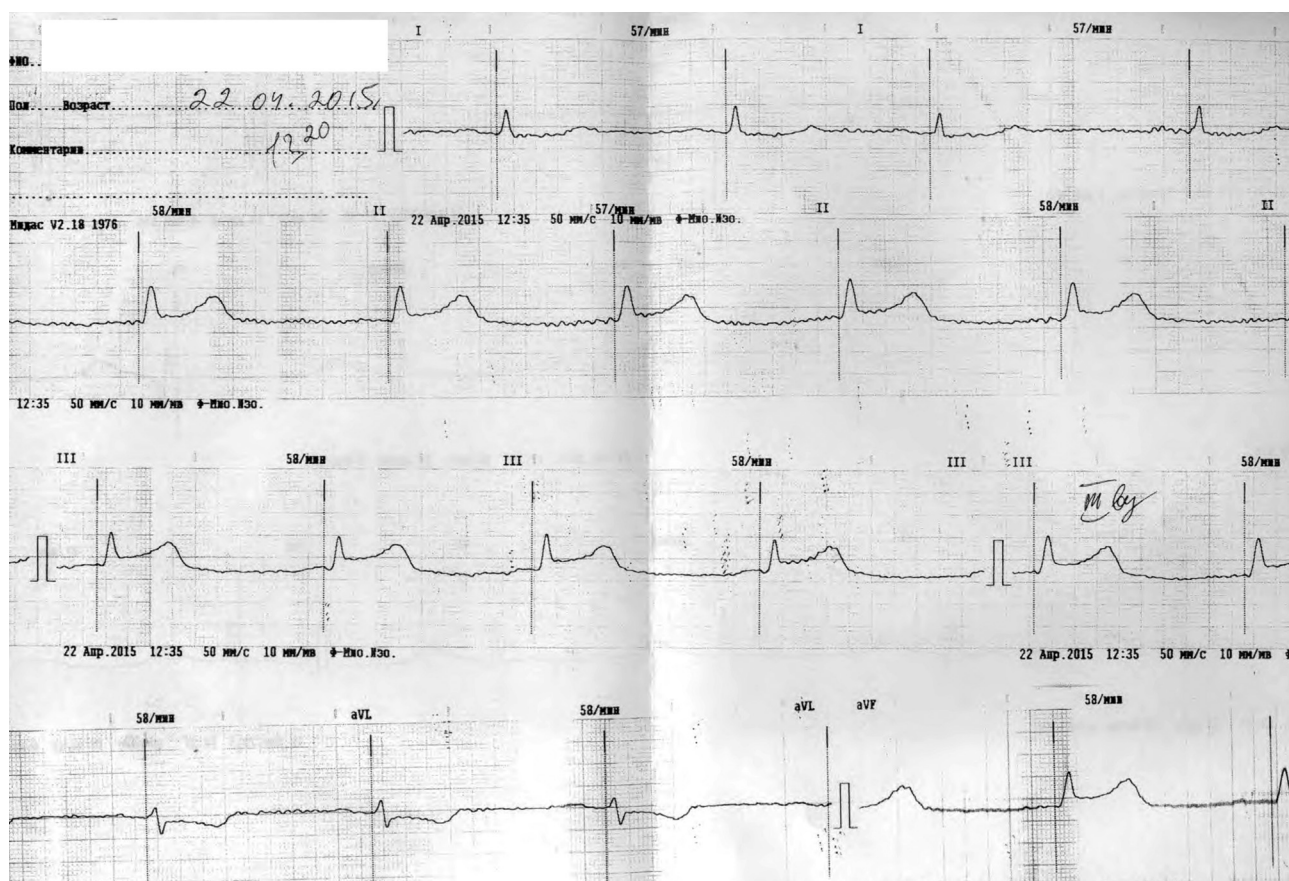


Рис. 5. Электрокардиограмма пациентки Б., 61 год, полученная при обследовании на этапе транспортировки в стационар бригадой экстренной медицинской помощи, обнаружены признаки острой ишемии миокарда в зоне задней стенки ЛЖ (суммарная элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF составляла 5 мм). В грудных отведениях достоверных признаков ишемии не отмечено.

Ангиографический результат удовлетворительный. Больная переведена в ОРИТ со стабильной гемодинамикой.

Данные эхокардиографии: раскрытие аортального клапана – 1,8 см, средний градиент давления – 3,2 мм рт. ст., аорта – 2,11/2,7, левое предсердие – 3,75 см; E/A – 0,79; митральный клапан – М-образный, недостаточность митра-

льного клапана 0–I степени; трикуспидальный клапан – без особенностей; конечнодиастолический размер – 5,86 см; толщина межжелудочковой перегородки – 1,09 см; конечносистолический размер – 4,3 см; фракция выброса – 58 %. Легкая дилатация ЛЖ. Интактный клапанный аппарат. Нарушение дилатационной функции ЛЖ. Глобальная сократимость ЛЖ сохранена.

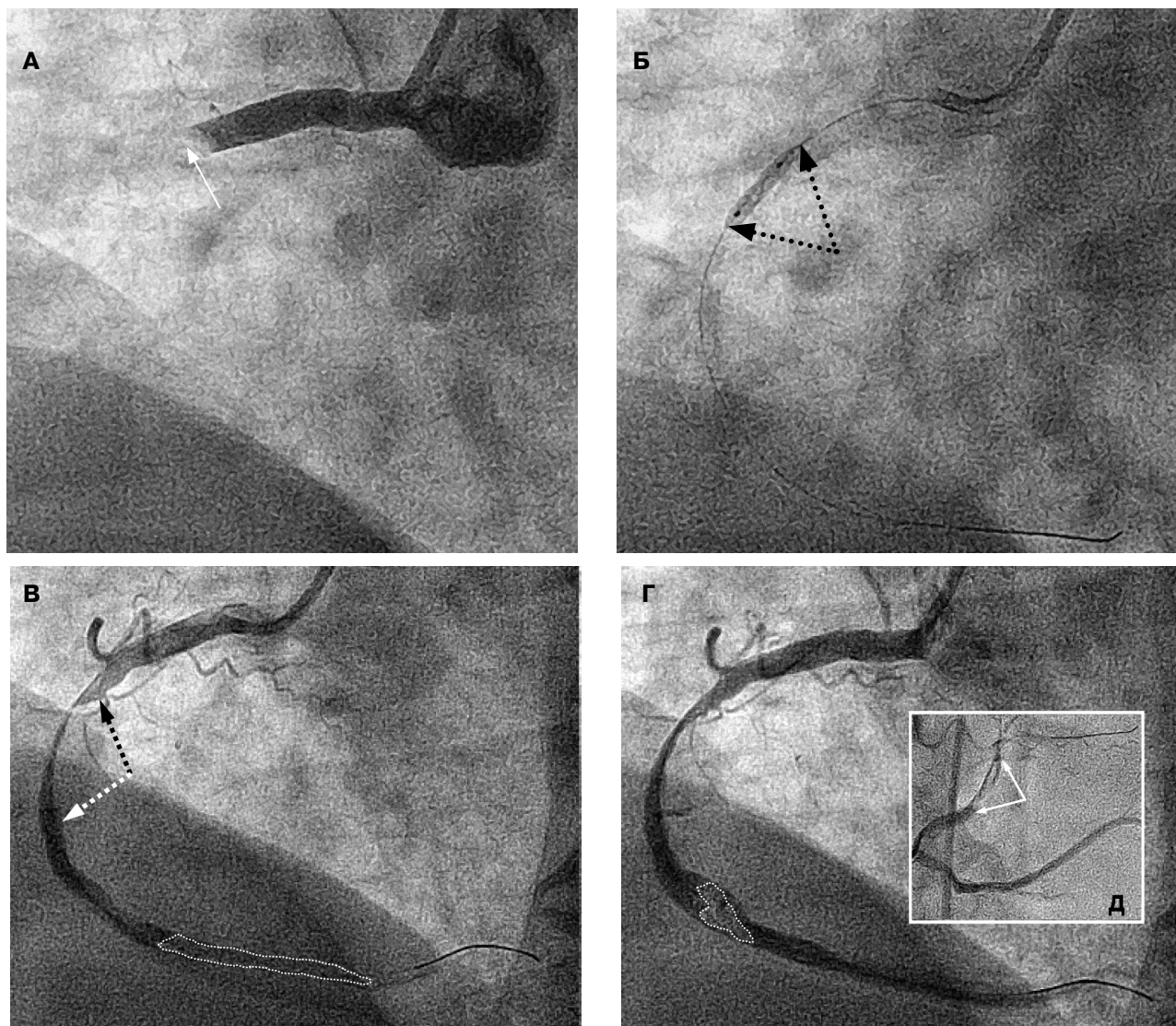


Рис. 6. Коронарограммы пациентки Б. с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST в первые 3 ч от начала симптомов: А – исходная ангиограмма, обнаружена окклюзия в проксимальном отделе ПКА (белой стрелкой указано место тромботической окклюзии артерии); Б – на ангиограмме показан силуэт проводника, проведенного через зону окклюзии в дистальную часть артерии, и момент дилатации пораженного сегмента сосуда баллоном-катетером; В – результат преддилатации с выраженным остаточным стенозом (отмечен пунктирными стрелками) в зоне окклюзии и большим флотирующим внутрипросветным тромбом дистальнее места окклюзии (показан пунктиром); Г – после эффективной аспирации на ангиограмме определяются фрагменты оставшегося флотирующего тромба в средней части артерии (края тромба выделены пунктиром); Д – миграция тромба на различных этапах проведения аспирации.

Выводы

Борьба с тромбозом у больных с острым коронарным синдромом со стойкой элевацией сегмента ST является одной из наиболее важных задач. Системный подход к решению этой проблемы – ключевой элемент успеха реперфузионной терапии. Мы считаем, что подход к инвазивному лечению должен быть дифферен-

цирован и в первую очередь основан на ангиографической оценке тромбоза.

Максимальный эффект аспирации тромботических масс из инфарктзависимого сосуда проявляется при оказании помощи больным с большими, флотирующими тромбами разного возраста. Эффективное устранение коронарных тромбов, с использованием современных аспирационных катетеров, является вспомога-

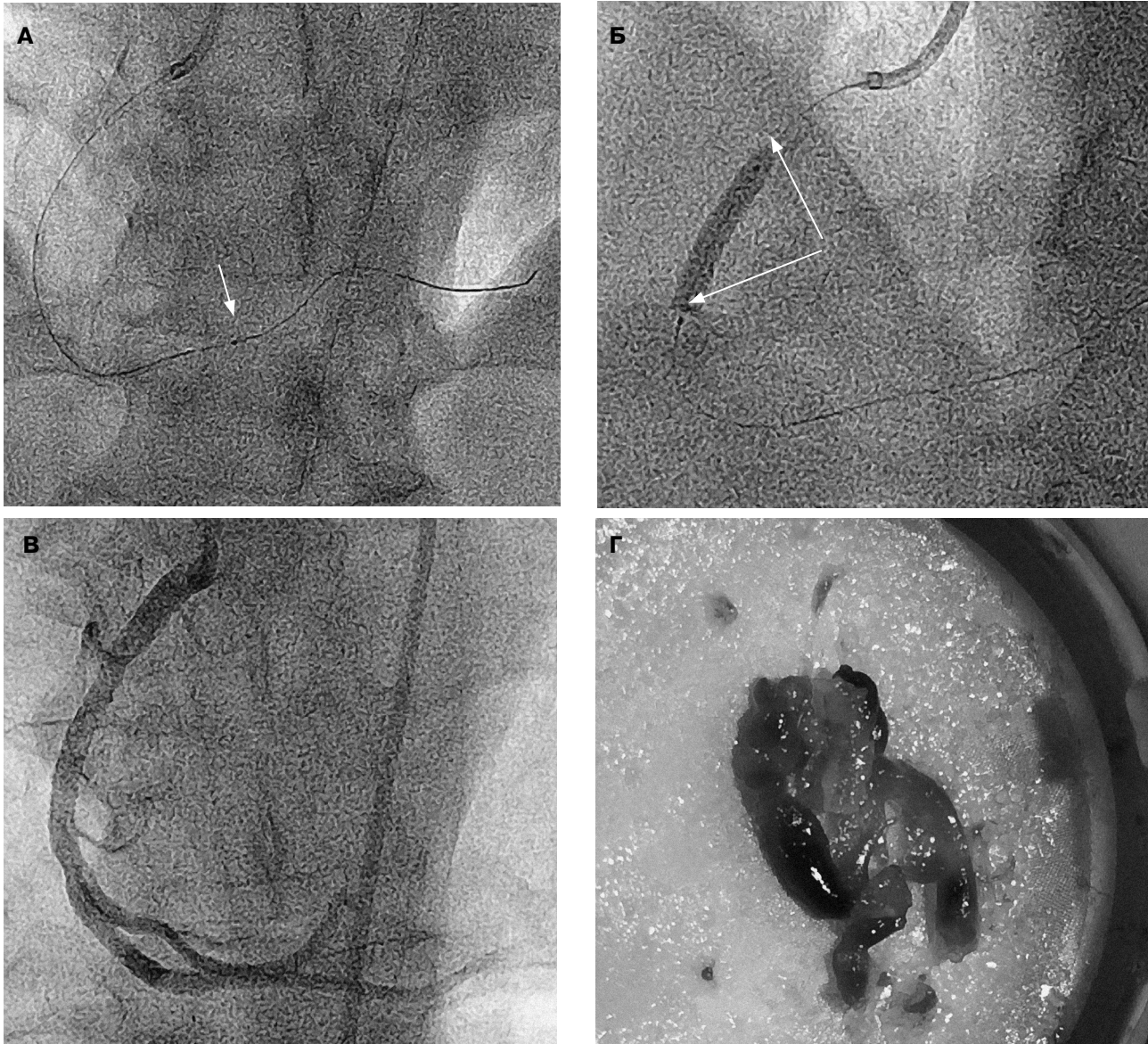


Рис. 7. Ангиограмма пациентки Б.: А – процесс аспирации внутрикоронарного тромба (белой стрелкой показана метка катетера для аспирации, которая свободно проходит в дистальную часть ПКА и аспирирует фрагменты тромба); Б – после устранения большей части тромбов проводится имплантация стента в место ранее обнаруженной окклюзии с целью стабильного ремоделирования просвета коронарной артерии (белыми стрелками указано место имплантации стента); В – финальная ангиограмма после восстановления кровотока (аспирация тромба и стентирование); Г – множественные тромбы, полученные после фильтрации аспирированной крови.

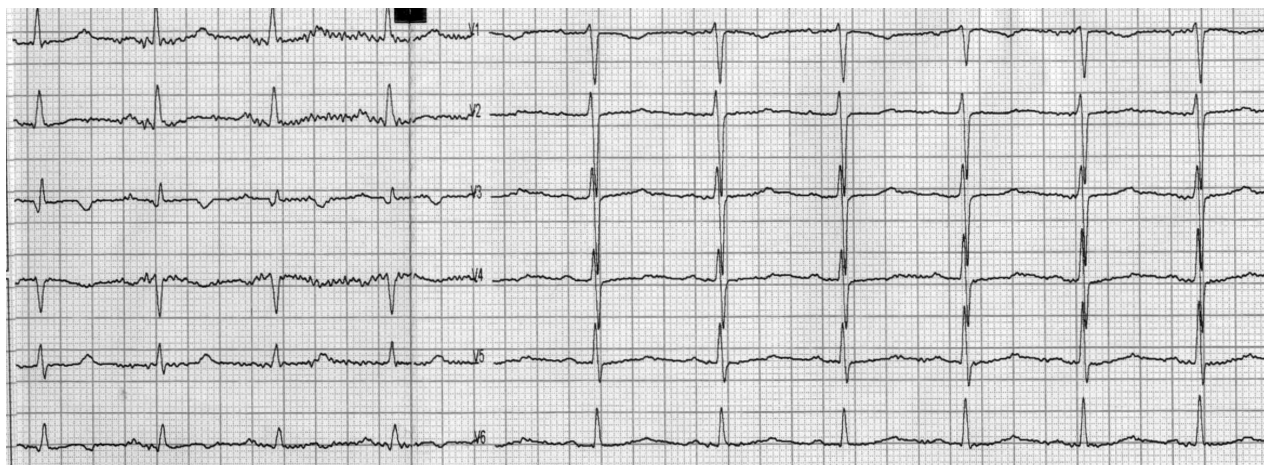


Рис. 8. Электрокардиограмма пациентки Б., полученная при обследовании после восстановления коронарного кровотока: А — исследование в катетеризационной лаборатории через 30 мин после восстановления коронарного кровотока (аспирации внутрикоронарных тромбов и имплантации коронарного стента), полностью устранены признаки острой ишемии миокарда — снижение элевации сегмента ST в зоне задней стенки ЛЖ (суммарная элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF составляла 0 мм).

тельной техникой, которая обеспечивает своевременную реперфузионную терапию у больных с острым коронарным синдромом со стойкой элевацией сегмента ST, снижает дистальную эмболизацию и улучшает миокардиальную перфузию.

При накоплении опыта работы с данными катетерами и более детальной оценке ближайших и отдаленных послеоперационных результатов можно будет сделать вывод об их эффективности и безопасности в клинической практике.

Литература

1. Ali A., Cox D., Dib N. et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. — Vol. 48 (2). — P. 244–252.
2. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Bhatt D.L. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials // Eur. Heart J. 2008. — Vol. 29 (24). — P. 2989–3001.
3. Costopoulos C., Gorog D.A., Di Mario C., Kukreja N. Use of thrombectomy devices in primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 163 (3). — P. 229–241.
4. De Luca G., Dudek D., Sardella G. et al. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention

for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 29 (24). — P. 3002–3010.

5. De Luca G., Navarese E.P., Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 166 (3). — P. 606–612.

6. Frobert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K. et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2013. — Vol. 369 (17). — P. 1587–1597.

7. Gibson M., Cannon C., Murphy S. et al., for the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) Study Group. Relationship of TIMI Myocardial Perfusion Grade to Mortality After Administration of Thrombolytic Drugs // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 125–130.

8. Migliorini A., Stabile A., Rodriguez A.E. et al. Comparison of Angio-Jet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 56 (16). — P. 1298–1306.

9. Sardella G., Mancone M., Bucciarelli-Ducci C. et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 53 (4). — P. 309–315.

10. Stone G.W., Webb J., Cox D.A. et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial // JAMA. — 2005. — Vol. 293 (9). — P. 1063–1072.

11. Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.C. et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study // Lancet. — 2008. — Vol. 371 (9628). — P. 1915–1920.

Аспірація внутрішньокоронарних тромбів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом зі стійкою елевацією сегмента ST. Роль тромбу, що флотує, діагностика і лікування

М.Ю. Соколов, О.С. Кривчун

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

Боротьба з тромбозом у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST – одне з найважливіших завдань. Системний підхід до розв'язання цієї проблеми – ключовий елемент успіху реперфузійної терапії. Вважаємо, що підхід до інвазивного лікування має бути диференційованим і в першу чергу заснованим на ангіографічній оцінці тромбозу. Максимальний ефект аспірації тромботичних мас з інфарктзалежної судини виявляється при наданні допомоги хворим з великими різними за віком тромбами, які флотують. Ефективне усунення коронарних тромбів, з використанням сучасних аспіраційних катетерів, – це допоміжна техніка, яка забезпечує своєчасну реперфузійну терапію у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, знижує дистальну емболізацію і поліпшує міокардіальну перфузію. При накопиченні досвіду роботи з цими катетерами і більш детальною оцінкою найближчих і віддалених післяопераційних результатів можна буде зробити висновок про їх ефективність та безпечність у клінічній практиці.

Ключові слова: аспірація внутрішньокоронарних тромбів, елевація сегмента ST, тромб, що флотує.

Aspiration of the intracoronary thrombi in patients with acute coronary syndromes and persistent ST elevation. Role of the floating thrombus, diagnosis and treatment

M.Yu. Sokolov, O.S. Kryvchun

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

The treatment of thrombosis in STEMI patients is one of the most important tasks. Systematic approach is a key element of the reperfusion therapy success. The approach to the invasive treatment should be differentiated, first and foremost based on angiographic assessment of thrombosis.

The maximum effect thrombotic masses aspiration from the infarct-related vessel is achieved in patients with large, floating thrombi of all ages. Efficient removal of the coronary thrombi using contemporary aspiration catheters is the auxiliary procedure providing timely reperfusion therapy in patients with STEMI, reducing distal embolization and improving myocardial perfusion. Accumulation of experience with these catheters and more detailed assessment of the immediate and long-term postoperative results are necessary to make conclusion about their effectiveness and safety in clinical practice.

Key words: intracoronary thrombus aspiration, segment ST elevation, floating thrombus.

УДК 616.124.2-001

Ложные хорды левого желудочка

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, А.А. Даниленко

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ложные хорды, левый желудочек, ремоделирования, эхокардиография

Ложными хордами обозначаются нитевидные мышечно-соединительнотканые структуры, которые располагаются в полости левого желудочка (ЛЖ) и не связаны со створками клапанов, их относят к малым аномалиям развития сердца – анатомическим врожденным изменениям сердца и магистральных сосудов, не приводящим к грубым нарушениям функций сердечно-сосудистой системы [1, 4].

Впервые ложные хорды были описаны при аутопсии в 1893 г. британским анатомом и хирургом Вильямом Тернером [33]. Почти через 100 лет, в 80-х годах 20 века с появлением двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) стало возможным их прижизненное описание.

Ложные хорды возникают из внутреннего трабекулярного слоя миокарда в процессе эмбриогенеза сердца [11, 23]. При патологоанатомическом исследовании сердца ложные хорды обнаруживают примерно в половине случаев [13, 24, 25, 27], и частота их одинакова как у лиц со здоровым сердцем, так и в случаях врожденных аномалий его развития [13]. При этом они обнаруживаются несколько чаще у мужчин [15]. При эхокардиографическом исследовании их распространенность составляет 0,5–2 % [36].

Ложные хорды в зависимости от количества подразделяют на единичные (62 %) и множественные (38 %). В зависимости от локализации в ЛЖ выделяют верхушечные, срединные и базальные ложные хорды.

При гистологических исследованиях показано, что ложные хорды по толщине могут достигать 3 мм и содержать различное количество фиброзной ткани, миоцитов, а также венечных сосудов и волокон Пуркинью, что формирует

фиброзный, фиброзномышечный или мышечный тип [5, 6, 27, 33].

Ложные хорды могут прикрепляться к свободной стенке ЛЖ, межжелудочковой перегородке (МЖП) или к папиллярным мышцам. Выделяют пять наиболее частых вариантов прикрепления ложных хорд (таблица), в 1 % случаев ложные хорды прикрепляются в трех и более точках, образуя перепончатую структуру [25].

По расположению различают поперечные, продольные и диагональные ложные хорды. Для этого полость ЛЖ делится двумя плоскостями, проведенными перпендикулярно длинной оси, на три равные области: апикальную, среднежелудочковую и базальную [13]. Если точки прикрепления ложной хорды находятся в пределах одной области, ее предложено называть поперечной, при пересечении границы областей ее называют диагональной, а в случае протяжения от апикальной части к базальной ее называют продольной.

Симптомы

В большинстве случаев наличие ложных хорд клинически не проявляется на протяжении всей жизни. Симптомы наличия ложной хорды в сердце неспецифичны и во многом зависят от ее расположения. Наиболее клинически значимы поперечно-базальные и множественные хорды, которые особенно часто сопровождаются систолическим шумом, нарушениями внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции сердца, способствуют возникновению нарушений ритма сердца.

Причиной выслушиваемого шума (шум Стилла) может быть вибрация натянутых и

Таблица

Варианты расположения ложных хорд соответственно месту их крепления в ЛЖ

Места крепления	Распространенность
Заднемедиальная папиллярная мышца и МЖП	66 %
Переднелатеральная и заднемедиальная папиллярные мышцы	12 %
Переднелатеральная папиллярная мышца и МЖП	11 %
Свободная стенка ЛЖ и МЖП	9 %
Свободная стенка ЛЖ	1 %

ориентированных перпендикулярно к оси потока крови поперечно расположенных (в средней трети ЛЖ) ложных хорд [26, 30]. Частота встречаемости ложной хорды у пациентов с невинным систолическим шумом составляет 76 % у детей и 40 % у взрослых [21]. Высказано предположение о наличии взаимозависимости между невинным систолическим шумом и наличием ложной хорды [32]. В дальнейшем взаимосвязь между доброкачественными шумами в сердце и ложными хордами была подтверждена результатами Фрамингемского исследования, при этом наличие последних не ассоциировалось с увеличением смертности [17].

Ложные хорды, содержащие компоненты проводящей системы сердца (волокна Пуркинье) могут быть субстратом нарушений ритма сердца: желудочковой экстрасистолии, наджелудочковой/желудочковой пароксизмальной тахикардии [6, 33]. Экстрасистолия у лиц с ложными хордами, как правило, исчезает при физической нагрузке, но плохо поддается медикаментозному лечению. У пациентов с идиопатической желудочковой тахикардией (ЖТ) частота встречаемости ложных хорд при аутопсии составляет около 45 % [15]. Наиболее часто она располагается между задненижней стенкой ЛЖ и МЖП.

Механизм возникновения аритмий при наличии ложных хорд точно не известен. Обсуждается несколько механизмов. Во-первых, ложная хорда может функционировать как проводник вследствие наличия в ней клеток проводящей системы, генерируя феномен re-entry. Во-вторых, механическое растяжение миокарда в месте прикрепления хорды может генерировать появление эктопических импульсов [33]. В этих случаях успешно проведение абляции [33].

На ЭКГ при аномальных хордах ЛЖ описывают нарушения реполяризации желудочков (синдром ранней реполяризации, неишемическая депрессия сегмента ST, сглаженный или слабо негативный зубец T), укорочение интервала PQ.

Диагностика

Благодаря широкому использованию двухмерной ЭхоКГ стала возможной прижизненная диагностика ложных хорд ЛЖ, чувствительность и специфичность метода составляют соответственно 82 и 85 % [17].

Критерием ложной хорды при ЭхоКГ считают выявление эхоплотного линейного дополнительного образования в полости ЛЖ в двух взаимно перпендикулярных плоскостях в режиме секторального сканирования с подтверждением результатов на М-эхокардиограмме в фазах систолы и диастолы. При выявлении ложной хорды необходимо указывать основные ее характеристики: локализацию, топографический вариант, эхоплотность в участках прикрепления тяжа, наличие/отсутствие тракции папиллярных мышц в систолу, толщину и длину, изменение геометрии ЛЖ, скорость укорочения волокон миокарда в местах прикрепления хорды.

Следует подчеркнуть, что обычные плоскости сканирования сердца при проведении ЭхоКГ не всегда подходят для обнаружения ложных хорд ЛЖ [20]. В целом, продольно ориентированные хорды лучше всего визуализируются при использовании парастернального и апикального доступа при сканировании ЛЖ по длинной оси, а хорды, ориентированные в поперечном направлении, – с апикального доступа (четырёхкамерная позиция) или по короткой оси ЛЖ [17].

Подробную оценку морфометрических, топографических и функциональных признаков ложной хорды необходимо проводить для дифференциальной диагностики, так как иногда они могут быть неправильно интерпретированы. Например, ложную хорду, расположенную рядом с верхушкой ЛЖ, можно спутать с краем тромба [7], а в случае тесного прилегания к МЖП она может создать ложное впечатление наличия гипертрофии ЛЖ или гипертрофической кардиомиопатии [18]. Разрыв ложной хорды создает мобильные внутрисполостные эхосигналы, которые следует дифференцировать с вегетациями, тромбами [28], разрывом хорд клапанов сердца [19]. Особенности, которые помогают в дифференциальной диагности-

ке ложных хорд от других структур, включают наличие эхо-свободных пространств на обеих сторонах сухожилия и расслабления хорды в систолу [17].

Многие авторы рассматривают наличие ложной хорды как причину нарушений внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции ЛЖ в результате ее каркасной функции [2, 22]. У взрослых пациентов с ложными хордами описан гиперкинетический тип гемодинамики, достоверно больший ударный объем, минутный и сердечный индекс наряду с меньшими размерами полости ЛЖ по сравнению с таковыми у здоровых лиц [22]. Изменения более выражены при наличии нескольких ложных хорд и поперечно расположенных сухожилиях в среднем отделе ЛЖ, изменяющих его геометрию. При этом систолическая функция не нарушена [22]. Более поздние исследования не подтвердили связь между наличием ложных хорд и нарушением диастолической функции, хотя соотношение скорости раннего наполнения ЛЖ к скорости раннедиастолического движения кольца митрального клапана (МК) было выше у пациентов с наличием сухожилий по сравнению с контролем [32].

Значение ложных хорд в ремоделировании ЛЖ

В некоторых исследованиях показано, что наличие ложных хорд у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, может замедлять ремоделирование благодаря сдерживающему эффекту, который они оказывают на стенки ЛЖ, к которым они присоединены. Ремоделирование ЛЖ после инфаркта миокарда является адаптивным ответом, направленным на поддержание ударного объема ЛЖ. При этом увеличение размера ЛЖ усиливает миокардиальный стресс ЛЖ, что, согласно закону Лапласа, способствует увеличению полости сердца. Миокардиальный стресс активирует металлопротеиназы, следствием чего являются деградация экстрацеллюлярного матрикса, дилатация ЛЖ и сердечная недостаточность [29]. Ложные хорды, расположенные между папиллярными мышцами и МЖП, способны ограничивать ремоделирование ЛЖ после задних инфарктов миокарда, а также стабилизировать положение папиллярных мышц, что снижает вероятность развития и прогрессирования митральной регургитации (МР). Хорды, расположенные между свободной стенкой и

МЖП, способствуют замедлению ремоделирования ЛЖ у пациентов с передней локализацией инфаркта миокарда.

Интересно отметить, что иммуногистохимические исследования, проведенные на крысах, показали, что не только предсердия, но и латеральная стенка ЛЖ являются источником предсердного натрийуретического пептида [34]. Секреция предсердного натрийуретического пептида обусловлена увеличением давления наполнения ЛЖ и способствует натрийурезу, диурезу и вазодилатации [14], что приводит к снижению миокардиального стресса. Это может объяснять гуморально-опосредованный механизм, с помощью которого латеральная стенка ЛЖ препятствует ремоделированию ЛЖ.

В некоторых исследованиях высказана гипотеза, что наличие ложных хорд уменьшает степень функциональной МР, которая может возникать после инфаркта миокарда (ишемическая МР) или при дилатационной кардиомиопатии (неишемическая МР). Вследствие ремоделирования ЛЖ папиллярные мышцы смещаются в противоположном направлении от плоскости кольца клапана и таким образом способствуют натягиванию хорд, которые крепятся к свободному краю створок МК. Эти изменения геометрии ЛЖ и подклапанных структур являются причиной деформации створок клапана, неполного их смыкания и возникновения МР [31]. Среди пациентов с МР ишемического и неишемического генеза, которые имели поперечно расположенные ложные хорды в полости ЛЖ, отмечали менее выраженную МР, деформацию МК (меньшая высота натяжения и площадь натяжения створок клапана) по сравнению с таковыми без ложных хорд [8]. Авторы связали эти различия с удерживающим эффектом ложных хорд на папиллярные мышцы.

В патогенезе функциональной МР может принимать участие внутрижелудочковая диссинхрония. Задержка активации переднелатеральной папиллярной мышцы может привести к несогласованности сокращения папиллярных мышц и смещению створок МК [16]. Внутрижелудочковая диссинхрония также уменьшает скорость увеличения давления в ЛЖ (dP/dt). В результате возникает дисбаланс между натягивающими и закрывающими силами, которые воздействуют на МК в противоположном направлении, что проявляется в увеличении площади отверстия регургитации [9]. Высказывает-

ся мнение, что проведение импульса через ложную хорду, соединяющую перегородку и боковую стенку ЛЖ, может сократить время его внутрижелудочкового проведения импульса во многом подобно бивентрикулярной стимуляции. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить окончательную роль ложных хорд в возникновении МР.

Ложные хорды играют неблагоприятную роль в формировании и прогрессировании собственно поражения створок аортального клапана в результате турбулентных потоков крови в выносящем тракте ЛЖ, что в свою очередь увеличивает механический стресс на створки клапана с развитием их кальциноза [3]. Описаны очень редкие случаи, когда ложные хорды способствуют образованию мембраны и формированию субаортального стеноза [10, 12]. В этих случаях ложная хорда прикрепляется в зоне соединения МЖП и аорты, приводя к обструкции выносящего тракта ЛЖ. При этом скорость кровотока увеличивается, и ламинарный поток становится турбулентным. Высказано предположение, что у генетически предрасположенных лиц присутствие турбулентного потока может изменить фенотипическую экспрессию клеток эндокарда выносящего тракта ЛЖ, что приводит к образованию характерного фиброзно-пролиферативного поражения и формирования субаортального стеноза [10]. Процесс, как полагают, инициируется активацией механорецепторов эндокардиальных клеток. Активированные механорецепторы вызывают конформационные изменения белков цитоскелета клетки. На уровне ядра эти белки взаимодействуют с рядом механочувствительных генов, что и приводит к формированию мембраны в выносящем тракте ЛЖ [10, 12].

Вопросы профилактики и диспансеризации лиц с ложными хордами остаются не изученными. Чаще всего наличие ложных хорд в сердце не влияет на качество жизни человека и прогноз. Большинство исследователей сходятся во мнении о необходимости диспансерного наблюдения и регулярного эхографического обследования один раз в год.

Таким образом, проведение эхокардиографического исследования позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать наличие ложных хорд, определить их расположение и потенциальное значение в ремоделировании ЛЖ, нарушениях

гемодинамики и возникновении нарушений ритма сердца.

Ложные хорды могут уменьшать ремоделирование ЛЖ после инфаркта миокарда, а также степень функциональной митральной регургитации и в редких случаях способствуют возникновению нарушений гемодинамики.

Литература

1. Домницкая Т.М. Аномально расположенные хорды сердца. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. – 95 с.
2. Земницкий Э.М. Соединительнотканые дисплазии сердца. – СПб: ТОО «Политех-Норд-Вест», 2000. – 115 с.
3. Кузнецов В.А., Корженков А.А. Ложные сухожилия сердца. Диагностика и клиническое значение: руководство для врачей. – М.: Медицинская книга, 2011. – 272 с.
4. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Пак Л.С. Аномально расположенные хорды. Обзор литературы // Кардиология. – 1997. – № 12. – С. 74–76.
5. Abdulla A.K., Frustaci A., Martinez J.E. et al. Echocardiography and pathology of left ventricular «false tendons» // Chest. – 1990. – Vol. 98 (1). – P. 129–132.
6. Abouezzeddine O., Suleiman M., Buescher T. et al. Relevance of endocavitary structures in ablation procedures for ventricular tachycardia // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2010. – Vol. 21 (3). – P. 245–254.
7. Asinger R.W., Mikell F.L., Sharma B. et al. Observations on detecting left ventricular thrombus with two dimensional echocardiography: emphasis on avoidance of false positive diagnoses // Am. J. Cardiol. – 1981. – Vol. 47 (1). – P. 145–156.
8. Bhatt M.R., Alfonso C.E., Bhatt A.M. et al. Effects and mechanisms of left ventricular false tendons on functional mitral regurgitation in patients with severe cardiomyopathy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 138. – P. 1123–1128.
9. Breithardt O.A., Sinha A.M., Schwammenthal E. et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 765–770.
10. Cape E.G., Vanauker M.D., Gunnlaugur S. et al. Potential role of mechanical stress in the etiology of pediatric heart disease: septal shear stress in subaortic stenosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 247–254.
11. Darazs B., Taylor H.R., Van Gelder A.L. The relevance of left ventricular bands // South African Medical Journal. – 1988. – Vol. 74 (2). – P. 68–71.
12. Davies P.F. Hemodynamic shear stress and endothelium in cardiovascular pathophysiology // Nat. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 6. – P. 16–26.
13. Gerlis L.M., Wright H.M., Wilson N. et al. Left ventricular bands. A normal anatomical feature // Br. Heart J. – 1984. – Vol. 52 (6). – P. 641–647.
14. Ghosh, N., Haddad, H. Atrial natriuretic peptides in heart failure: pathophysiologic significance, diagnostic and prognostic value // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 89. – P. 587–591.
15. Gualano S.K., Bolling S.F., Gordon D. et al. High prevalence of false chordae tendinae in patients without left ventricular tachycardia // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2007. – Vol. 30 (1). – P. 156–159.
16. Kanzaki H., Bazaz R., Schwartzman D. et al. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1619–1625.
17. Keren A., Billingham M.E., Popp R.L. Echocardiographic recognition and implications of ventricular hypertrophic trabeculations and aberrant bands // Circulation. – 1984. – Vol. 70 (5). – P. 836–842.

18. Ker J. The subaortic tendon as a mimic of hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovasc. Ultrasound.*– 2009.– Vol. 7.– P. 31.
19. Ker J. The violin heart // *Clin. Med. Insights. Cardiol.*– 2010.– Vol. 20 (4).– P. 49–51.
20. Kervancıoğlu M., Özbağ D., Kervancıoğlu P. et al. Echocardiographic and morphologic examination of left ventricular false tendons in human and animal hearts // *Clin. Anat.*– 2003.– Vol. 16 (5).– P. 389–395.
21. Malouf J., Gharzuddine W., Kutayli F. A reappraisal of the prevalence and clinical importance of left ventricular false tendons in children and adults // *Br. Heart J.*– 1986.– Vol. 55.– P. 587–591.
22. Markuszewski L., Drobinski R., Pietruszynski R. The influence of false tendon in the left ventricle on its systolic and diastolic function // *Ultrasonografia.*– 2005 – Vol. 20.– P. 26–31.
23. Mirzoyev S., McLeod C.J., Asirvatham S.J. Embryology of the conduction system for the electrophysiologist // *Indian Pacing Electrophysiol. J.*– 2010.– Vol. 10 (8).– P. 329–338.
24. Loukas M, Louis R.G., Black B. et al. False tendons: an endoscopic cadaveric approach // *Clin. Anat.*– 2007.– Vol. 20 (2).– P. 163–169.
25. Luetmer P.H., Edwards W.D., Seward J.B. et al. Incidence and distribution of left ventricular false tendons: an autopsy study of 483 normal human hearts // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1986.– Vol. 8 (1).– P. 179–183.
26. Nishimura T., Kondo M., Umadome H. et al. Echocardiographic features of the false tendons in the left ventricle // *Am. J. Cardiol.*– 1981.– Vol. 48 (1).– P. 177–183.
27. Philip S., Cherian K.M., Wu M.H. et al. Left ventricular false tendons: echocardiographic, morphologic, and histopathologic studies and review of the literature // *Pediatr. Neonatol.*– 2011.– Vol. 52 (5).– P. 279–286.
28. Rifkin R.D., Harper K.A., Tighe D.A. et al. Echocardiographic Findings in Rupture of Long False Tendons: Report of Two Cases // *Echocardiography.*– 1996.– Vol. 13 (5).– P. 499–502.
29. Rohde L.E., Aikawa M., Cheng G.C. et al. Echocardiography-derived left ventricular end-systolic regional wall stress and matrix remodeling after experimental myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1999.– Vol. 33 (3).– P. 835–842.
30. Ryssing E., Egeblad H., Berning J. False tendons in the left ventricular outflow tract. Clinical and echocardiographic manifestations // *Dan. Med. Bull.*– 1984.– Vol. 31 (1).– P. 59–62.
31. Silbiger J.J. Mechanistic insights into ischemic mitral regurgitation: echocardiographic and surgical implications // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2011.– Vol. 24.– P. 707–711.
32. Silvilairat S., Jantarapagdee K., Sittiwangku R. et al. Echocardiographic Assessment of the Vibratory Innocent Murmur in Children: a Case-Control Study // *Arch. Cardiovasc Imaging.*– 2015.– Vol. 3 (1).– P. e26377.
33. Thakur R.K., Klein G.J., Sivaram C.A. et al. Anatomic substrate for idiopathic left ventricular tachycardia // *Circulation.*– 1996.– Vol 1; 93 (3).– P. 497–501.
34. Toshimori H., Toshimori K., Oura C. et al. The distribution of atrial natriuretic polypeptide (ANP)-containing cells in the adult rat heart // *Anat. Embryol.*– 1988.– Vol. 177.– P. 477–484.
35. Turner W. A human heart with moderate bands in the left ventricle // *J. Anat. Physiol.*– 1893.– Vol. 27.– P. 19–20.
36. Vered Z., Meltzer R.S., Benjamin P. et al. Prevalence and significance of false tendons in the left ventricle as determined by echocardiography // *Am. J. Cardiol.*– 1983.– Vol. 53.– P. 330–332.

Надійшла 27.04.2016 р.

Хибні хорди лівого шлуночка

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, О.О. Даниленко

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

Розглянуто сучасні уявлення про анатомію, ехокардіографічні характеристики і патофізіологію хибних хорд. Хибні хорди можна виявити приблизно в половині досліджених людських сердець при автопсії. Незважаючи на те, що минуло понад 100 років з моменту їх першого опису, функціональне значення цих структур багато в чому залишається невивченим. Є припущення, що вони гальмують ремоделювання лівого шлуночка, але мало даних, які підтверджують це. Деякі дослідження показали, що хибні хорди можуть зменшити тяжкість функціональної мітральної регургітації. Хибні хорди можуть сприяти формуванню субаортального стенозу та бути морфологічним субстратом порушень ритму.

Ключові слова: хибні хорди, лівий шлуночок, ремоделювання, ехокардіографія.

Left ventricle false tendons

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, O.O. Danylenko

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

This article discusses current understanding of the anatomy, pathophysiology and echocardiographic characteristics of false tendons. False tendons can be found in about half of the surveyed people's hearts at autopsy. Despite the fact that it took more than 100 years since their first description, the functional significance of these structures remains largely unexplored. It has been suggested that they may inhibit left ventricular remodeling. Some studies have shown that false tendons may reduce severity of the functional mitral regurgitation. False tendons can promote subaortic stenosis and may constitute a morphological substrate of the arrhythmias.

Key words: false tendons, left ventricle, remodeling, echocardiography.

УДК 577.1

Цитрулін як маркер функціонального стану органів за умов патологічних станів

Л.С. Мхітарян, О.Б. Кучменко, І.Н. Євстратова, Н.Г. Ліпкан,
Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботько

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цитрулін, маркер, серцево-судинні захворювання, нирки, кишечник

Один із важливих регуляторів проміжного обміну в організмі – амінокислота цитрулін. Свою назву вона отримала від *Citrullus vulgaris* (кавун звичайний), із соку якого її вперше було виділено і досліджено в 40-х роках ХХ ст. Цитрулін – це потужний антиоксидант, особливо виражена його активність щодо нейтралізації гідроксильних радикалів. Найбільш реакційноздатний залишок у молекулі цитруліну – його α -аміногрупа (рис. 1). Константа реакції взаємодії цитруліну з гідроксильним радикалом дорівнює $3,9 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Це дозволяє йому ефективно захищати різні макромолекули і, в першу чергу, ДНК від окисних пошкоджень [4, 9, 21].

Основна кількість цитруліну синтезується в кишечнику із амінокислоти глутаміну, який надходить з їжею. Частково він може синтезуватися в самому кишечнику із амінокислоти аргініну за участі ферментних систем аргінази II (ЕС 3.5.3.1) і орнітин-карбамоїл-трансферази (ЕС 2.1.3.3) [9, 10, 20, 21]. Проте в ентероцитах цитрулін не може використовуватися через дуже низьку активність ферментів, які забезпечують його подальші перетворення в ентероцитах, зокрема аргініносукцинат-синтетази (ЕС 6.3.4.5) й аргініносукцинат-ліази (ЕС 4.3.2.1). У зв'язку з цим цитрулін, що утворився, із кишечника вивільнюється в кров, що циркулює, звідки посилено захоплюється нирками. В них і відбувається його перетворення на амінокислоту аргінін. Отже, синтез цитруліну в кишечнику вважається важливим регулятором синтезу аргініну в нирках. Існування такого міжорганного циклу аргінін – цитрулін – аргінін дозволяє захищати аргі-

нін, який надходить із їжею, від надмірної деградації його в печінці, де під впливом аргінази печінки синтезується сечовина (рис. 2, 3).

Таким шляхом регулюється і підтримується синтез сечовини відповідно до надходження білка до організму. Аргінін при цьому є основним регулятором синтезу сечовини, а цитрулін відіграє роль важливого регулятора білкового обміну, особливо за умов обмеженого надходження білків до організму [11].

За умов обмеженого надходження білка із їжею, як показали дослідження [11], відбувається зростання експресії гена, який кодує орнітин-карбамоїл-трансферазу (ЕС 2.1.3.3) в кишечнику, і утворення цитруліну, що може привести до

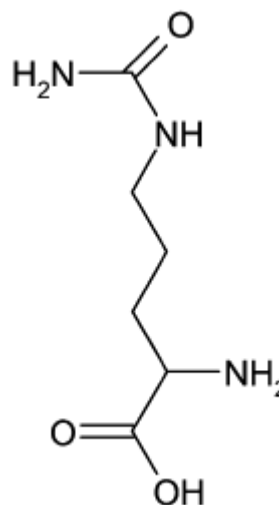


Рис. 1. Структура молекули цитруліну ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$).

Кучменко Олена Борисівна, д. біол. н., проф., пров. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
E-mail: kuchmeh@yahoo.com

© Л.С. Мхітарян, О.Б. Кучменко, І.Н. Євстратова, Н.Г. Ліпкан, Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботько, 2016

зниження інтенсивності синтезу сечовини в печінці.

Показана важлива роль цитруліну разом із лейцином у підтриманні білкового обміну у м'язовій тканині залежно від фізіологічних умов в організмі. Так, після прийому їжі лейцин стимулює секрецію інсуліну і біосинтез білка за наявності достатньої кількості необхідних амінокислот. За умов малого надходження білка з їжею саме зростання рівня цитруліну забезпечує підтримання секреції інсуліну і біосинтез білка на базальному рівні [16, 21].

Показано, що вплив цитруліну та лейцину на процес білкового синтезу частково опосередковується через mTOR-сигнальний шлях [4, 11, 21].

Оскільки нирки – це основний орган, де відбувається метаболізм цитруліну, визначення його рівня в крові може бути використано як специфічний біохімічний маркер для оцінки функціонального стану проксимальних каналців нирок, ступеня пошкодження нирок і наяв-

ності ниркової недостатності за різних патологічних станів [4, 9, 21].

Особливий інтерес становить цей показник у діагностиці серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією визначення вмісту цитруліну може бути використано як специфічний маркер пошкодження одного з важливих органів-мішеней – нирок [4, 16, 18].

Доведено, що в людини рівень цитруліну зростає із прогресуванням ниркової недостатності. Зміни величини цього показника прямо корелюють із вмістом креатиніну в плазмі крові. Встановлено, що рівень цитруліну в плазмі крові зростає вже на початкових стадіях розвитку помірної ниркової недостатності, ще до вірогідних змін вмісту креатиніну і сечовини крові [10, 16, 18, 21, 28].

У власних дослідженнях, проведених разом із відділом гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, у пацієнтів з гіпертонічною хворобою без уражен-

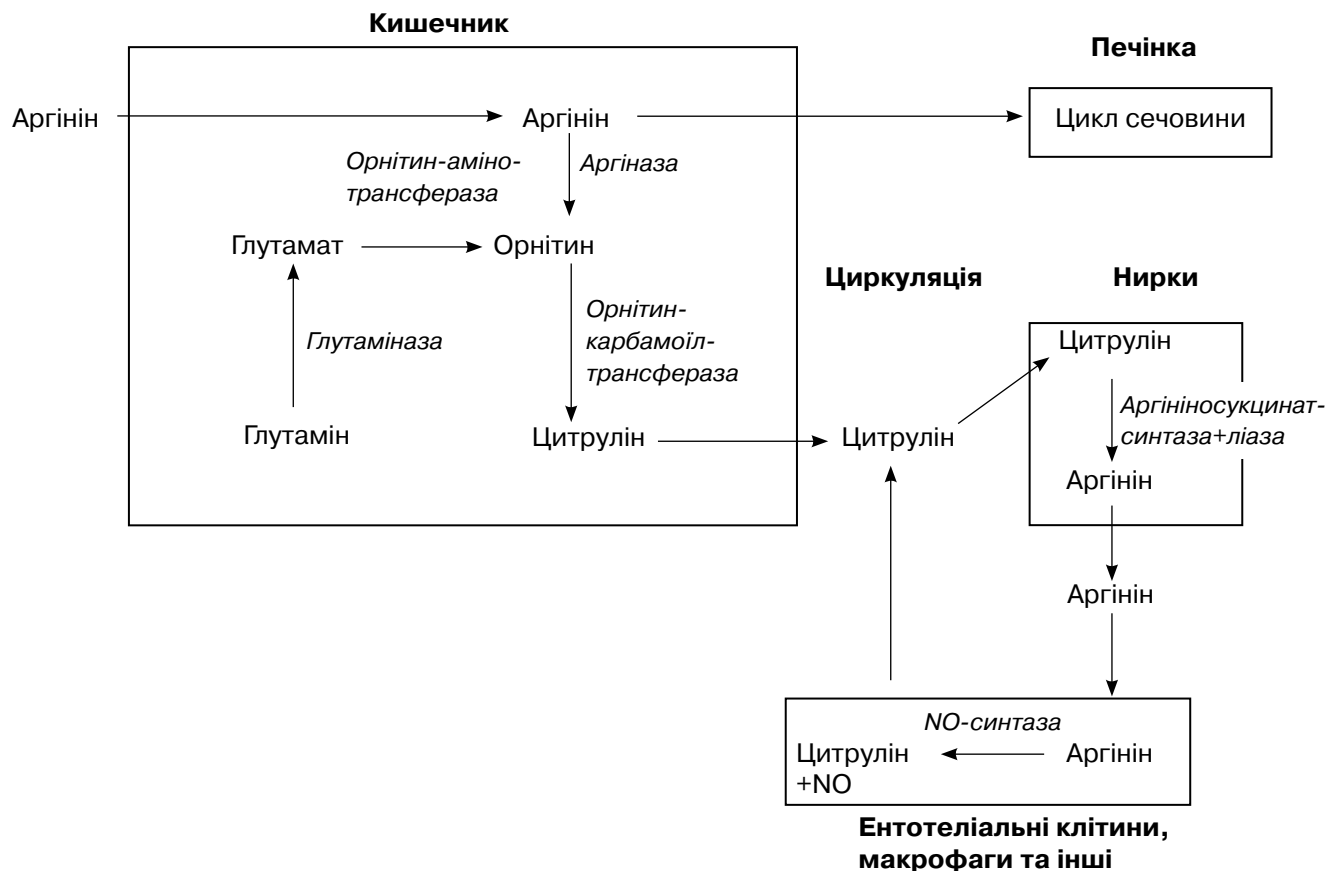


Рис. 2. Міжорганний цикл аргінін – цитрулін – аргінін в організмі [21, з модифікацією].

ня нирок вміст цитруліну в крові був вищий за нормальні величини на 65 % ($92,2 \pm 4,4$) проти ($56,0 \pm 6,1$) мкмоль/л). У групі пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ураженням нирок цей показник був ще вищий – ($113,60 \pm 7,07$) мкмоль/л. При цьому пацієнти з ураженням нирок мали вірогідно вищий рівень маркера системного запалення С-реактивного білка порівняно з групою пацієнтів з гіпертонічною хворобою без ураження нирок ($4,35 \pm 0,27$) проти ($3,50 \pm 0,16$) мг/л), хоча ці значення залишалися в межах фізіологічно допустимих значень.

При обстеженні пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю (дослідження проведені разом із відділом атеросклерозу та хронічної ішемічної хвороби серця і відділом серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України) вміст цитруліну в сироватці крові становив відповідно ($77,37 \pm 1,61$) та ($116,25 \pm 6,03$) мкмоль/л, що на 40 і 110 % перевищує величини показника в контрольній групі.

Отримані результати дозволили запропонувати можливість використання рівня цитруліну в

крові як маркера порушень обмінних процесів і визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи [2].

Ще одним важливим джерелом утворення цитруліну в організмі є система, що забезпечує біосинтез важливого регулятора судинного тону – NO. Відомо, що із молекули амінокислоти аргініну під впливом ферментної системи NO-синтази (NOS) (EC 1.14.13.39) утворюються два кінцевих продукти – NO і цитрулін у співвідношенні 1 : 1. NO-синтазна система, як відомо, в організмі представлена у вигляді трьох ізоферментів: ендотеліальної NOS (NOS3) (клітини ендотелію), індукцйбельної NOS (NOS2) (клітини імунної та серцево-судинної системи), нейрональної NOS (NOS1) (клітини нервової системи, клітини скелетних м'язів) [12, 27].

Нами показана можливість використання визначення функціональної активності однієї з ізоформ NOS – індукцйбельної NOS, що представлена переважно в лейкоцитах і моноцитах крові, шляхом вимірювання рівня цитруліну в поживному середовищі, що містить популяцію

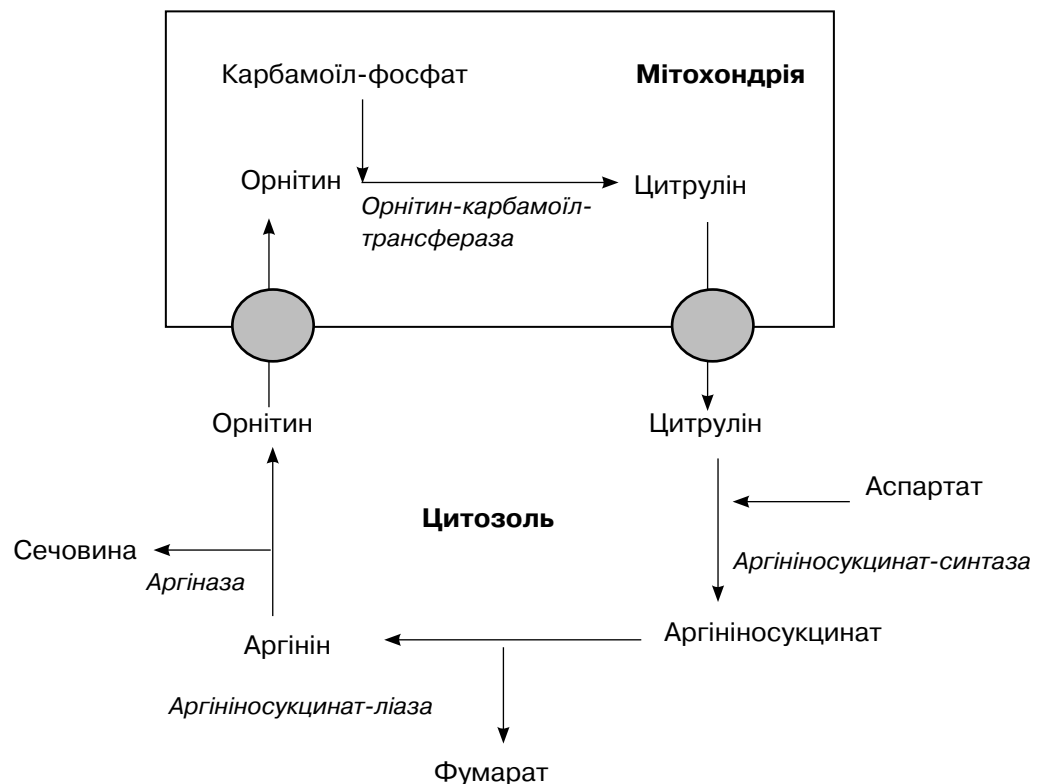


Рис. 3. Схема перетворень у циклі сечовини в клітинах печінки [1].

клітин, які досліджуються, до і після інкубації за відповідних умов [3]. Результати такої постановки досліджень активності індукцибельної NOS можуть бути широко і успішно використані в діагностиці тяжкості патологічного процесу, наявності запальної реакції, «нітрозативного» стресу, а також для оцінки ефективності лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією.

У фізіологічному сенсі рівень цитруліну в плазмі крові демонструє різницю між його продукцією в кишечнику і подальшим його метаболізмом у нирках. Тому цитрулін може вдало відігравати роль маркера функціональної активності кишечника [4, 6, 9, 16, 31, 34, 35]. Так, доведено можливість використання рівня цитруліну як показника маси ентероцитів тонкого кишечника [31], наявності синдрому «короткого кишечника» в дітей [26, 33], визначення ступеня атрофії ворсинок слизової оболонки кишечника [5, 25]. Показано, що в цілому, всі ситуації, які супроводжуються зменшенням активності й маси ентероцитів, можуть призводити до гіпоцитрулінемії, яка пропорційна до тяжкості захворювання. Таким чином, дослідження рівня цитруліну може мати велику діагностичну і прогностичну цінність у разі захворювань шлунково-кишкового тракту [16, 21, 31, 33, 35]. Зниження рівня цитруліну разом зі зростанням активності ферменту діаміноксидази (ЕС 1.4.3.6) спостерігається в ранній період розвитку ішемії брижової артерії; інтенсивність змін величин цих показників залежатиме від тривалості ішемії [8].

Відомо, що в нативному вигляді сам цитрулін не використовується в процесах біосинтезу білка. Водночас існують білки, до складу яких він входить у результаті посттрансляційних модифікацій [4, 13, 17]. При цьому залишок цитруліну, що утворюється під дією ферментів пептидил-аргінін-деїмінази (ЕС 3.5.3.15) із аргініну, приєднується до білкової молекули. За фізіологічних умов залишок цитруліну міститься в таких білках, як основний білок мієліну, філагрин, деякі гістонові білки тощо. Білки фібрин та віментин піддаються модифікації цитруліном за умов розвитку запальної реакції або в процесі клітинної загибелі [4, 9, 17].

Посттрансляційна модифікація гістонових білків, зокрема деїмінування/цитрулінування, змінює їх структуру та функції. Ця модифікація гістонових білків за допомогою ферменту аргінін-деїмінази 4 може бути індукована ліпополісахаридами та є ранньою відповіддю на запальні

стимули в нейтрофілах. Більше того, модифікований цитруліном гістон H3 (Cit H3) ідентифіковано як компонент так званої маси, що виділяється дегранульованими нейтрофілами у позаклітинний простір (NETs – Neutrophil Extracellular Traps). Відомо три стратегії відповіді нейтрофілів на дію подразників: фагоцитоз (протягом ~10 хв), дегрануляція (протягом ~30 хв) та NET (потребує близько 2–3 год для секреції ядерних білків). Показано, що деїмінування/цитрулінування – це важливий молекулярний механізм формування NET. Нейтрофіли експресують значну кількість ферменту аргінін-деїмінази 4, яка у відповідь на різні стимули, включаючи інфекційні агенти та запальну відповідь, каталізує швидкий гідроліз гуанідинової групи залишку аргініну в гістоновому білку з утворенням уреїдної групи та аміаку, що призводить до модифікації гістонового білка. Це стимулює деконденсацію хроматину та формування NET. Рівень Cit H3 асоціюється із тяжкістю запального процесу та може бути використаний як ефективний біомаркер розвитку сепсису [17, 37].

Дуже часто антитіла до білків, що містять залишок цитруліну, визначаються у пацієнтів з автоімунними запальними захворюваннями, особливо з ревматоїдним артритом. Тому цитрулін відіграє важливу роль як біомаркер у ранній діагностиці ревматоїдного артриту. При цьому вимірюється рівень антитіл до циклічного цитрулін-вмісного пептиду [4, 13, 16, 19]. За експериментальних умов продемонстровано зростання рівня білків, модифікованих цитруліном, у суглобах тварин з експериментальним артритом. При цьому їх рівень корелює зі ступенем запалення [13, 19]. При цьому показано наявність асоціації між високим рівнем цих антитіл і зменшенням маси міокарда і об'єму лівого шлуночка серця у пацієнтів із ревматоїдним артритом, у яких не діагностували захворювань серцево-судинної системи [13].

Процес посттрансляційної модифікації білків цитруліном може посилюватися за різних патологічних станів, а також з віком. Наприклад, це спостерігається у м'язах пацієнтів, хворих на міозит, мієлінових оболонках нервових закінчень за розсіяного склерозу, в слизовій оболонці кишечника в пацієнтів із запальними захворюваннями слизової оболонки кишечника тощо [4, 9, 17, 19].

Зниження рівня цитруліну встановлено за гострого респіраторного дистрес-синдрому, що

може бути пов'язано зі зменшенням доступності цитруліну, або зростанням його використання для синтезу NO, або дефіцитом амінокислоти аргініну в організмі [10, 36].

Цитрулін як попередник у синтезі NO може виступати як ефективний біохімічний маркер для скринінгу наявності легеневої гіпертензії у передчасно народжених немовлят з бронхолегеневою дисплазією, в яких його рівень знижений [22].

За умов експерименту на тваринних моделях показано, що зростання рівня цитруліну в плазмі крові може асоціюватися з розвитком ожиріння та виступати предиктором розвитку метаболічного синдрому [29]. Водночас зниження рівня цитруліну спостерігається за умов гіпоксії та хімічного пошкодження печінки [24].

Зростання рівня цитруліну може спостерігатися також за порушень циклу сечовини. Залежно від причини виникнення розрізняють цитрулінемію типу I (за дефіциту аргініносукцинат-синтетази (EC 6.3.4.5)), цитрулінемію типу II (за мутації в гені SLC25A8, що відповідає за синтез білка цитрину, який у нормі забезпечує транспорт молекул через мітохондріальну мембрану) та аргініносукцинат-ацидурию (за дефіциту аргініносукцинат-ліази (EC 4.3.2.1)) (див. рис. 3) [1, 9].

Крім того, рівень цитруліну зменшується в результаті складних оперативних втручань [15].

Вищевикладені дані стали основою патогенетично обґрунтованого підходу використання цитруліну як терапевтичного засобу в комплексному лікуванні таких патологічних станів, як синдром короткого кишечника, еректильна дисфункція, серповидноклітинна анемія, для відновлення балансу нітрогену, гіперліпідемія, гіпероксичне пошкодження легенів, порушення циклу сечовини, хвороба Альцгеймера, мультиінфарктна деменція, розсіяний склероз, а також як імунomodulatory і при хіміотерапії онкологічних захворювань [7, 16, 23]. На культурі гладеньком'язових клітин продемонстровано протективний ефект L-цитруліну, що є незалежним від L-аргініну та опосередкованим через індукцію iNOS [14].

Тривале споживання багатой на цитрулін їжі ефективно щодо зростання вмісту аргініну в плазмі крові здорових осіб. Показано, що вживання цитрулін-вмісних продуктів призводить до зменшення прогресування атеросклерозу в кролів, яких утримували на холестеринозбагаченій

дієті, очевидно, через eNOS-залежний механізм [4, 23]. Крім того, продемонстровано зростання під дією цитруліну стабільності мРНК ABCA1 і ABCG1 (ATP-binding cassette transporters) у макрофагах, що сприяє стимуляції транспорту холестерину з макрофагів [32].

Враховуючи потужні антиоксидантні властивості цитруліну, його вживання в якості препаратів може призводити до зменшення кількості окиснених ліпопротеїнів низької густини та лігандів LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor 1), що було продемонстровано в пацієнтів із вазопастичною стенокардією [23].

У дітей із природженими вадами серця після оперативного втручання застосування цитруліну приводило до зростання в крові концентрації цитруліну та аргініну, а також до збільшення утворення NO. Крім того, підвищений рівень цитруліну в цих пацієнтів асоціювався зі зменшенням ризику розвитку післяопераційної легеневої гіпертензії [30].

У цілому застосування препаратів цитруліну є більш безпечним, на відміну від препаратів аргініну та орнітину, при застосуванні яких у великих дозах можуть спостерігатися побічні ефекти, зокрема з боку кишково-шлункового тракту [4, 16].

Таким чином, вміст цитруліну в крові є інтегральним біохімічним маркером характеристики стану системи травлення, проміжного обміну та забезпеченості організму аргініном. Рівень цитруліну в крові може бути використаний як маркер порушень функціонального стану нирок у пацієнтів із серцево-судинними та іншими внутрішніми захворюваннями. Аналіз даних літератури та власні отримані результати дозволяють запропонувати можливість використання визначення рівня цитруліну в крові як маркера порушень обмінних процесів, визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності в пацієнтів з патологією серцево-судинної системи, а також ефективності та безпечності застосування лікарських засобів.

Література

1. Мари Р., Гренер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. – М.: Мир, 1993. – Т. 1. – 384 с.
2. Патент 71737A, Україна, А61К31/215 Процес визначення ступеня тяжкості серцевої недостатності у хворих на серцево-судинну патологію / Євстратова І.Н., Ліпкан Н.Г., Мхітарян Л.С., Орлова Н.М., Дроботько Т.Ф.; заявл. 21.11.2003, опубл. 15.12.2004. Бюл. № 12, 6 с.
3. Патент 57878, Україна, А61К31/215 Спосіб визначення

- функціонального стану індуцибельної NO-синтазної системи у хворих з серцево-судинною патологією / Мхітарян Л.С., Євстратова І.Н., Якушко Л.В., Ліпкан Н.Г., Гавриленко Т.І.; заявл. 06.10.2010, опубл. 10.03.2011.
4. Bahri S., Zerrouk N., Aussel C. et al. Citrulline: from metabolism to therapeutic use // *Nutrition*. – 2013. – Vol. 29, No. 3. – P. 479–484.
 5. Barzal J.A., Szczylik C., Rzepecki P. et al. Plasma citrulline level as a biomarker for cancer therapy-induced small bowel mucosal damage // *Acta Biochimica Polonica*. – 2014. – Vol. 61 (4). – P. 615–631.
 6. Berkeverd M., Langendijk P., Verheijden J.H.M. et al. Citrulline and intestinal fatty acid-binding protein: Longitudinal markers of postweaning small intestinal function in pigs? // *J. Anim. Sci.* – 2008. – Vol. 86. – P. 3440–3449.
 7. Brunini T.M., da Silva C.D., Siqueira M.A. et al. Uremia, atherothrombosis and malnutrition: the role of L-arginine-nitric oxide pathway // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. – 2006. – Vol. 6 (2). – P. 133–140.
 8. Cakmaz R., Buyukasik O., Kahramansoy N. et al. A combination of plasma DAO and citrulline levels as a potential marker for acute mesenteric ischemia // *Libyan J. Med.* – 2013. – Vol. 8. – P. 20596.
 9. Curis E., Nicolis I., Moinard C. et al. Almost all about citrulline in mammals // *Amino Acids*. – 2005. – Vol. 29. – P. 177–205.
 10. Cynober L. Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmacconutrient in critically ill patients? // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17 (2). – P. 122.
 11. Cynober L., de Bandt J.P., Moinard C. Leucine and citrulline: two major regulators of protein turnover // *World Rev. Nutr. Diet.* – 2013. – Vol. 105. – P. 97–105.
 12. de Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C. et al. Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2011. – Vol. 38 (10). – P. 705–710.
 13. Giles J.T., Fert-Bober J., Park J.K. et al. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study // *Arthritis Research and Therapy*. – 2012. – Vol. 14. – P. R39.
 14. Ham D.J., Gleeson B.G., Chee A. et al. L-Citrulline protects skeletal muscle cells from cachectic stimuli through an iNOS-dependent mechanism // *PLoS*. – 2015. – Vol. 10 (10). – P. e0141572.
 15. Hol J.W., van Lier F., Valk M. et al. Effect of Major and Minor Surgery on Plasma Levels of Arginine, Citrulline, Nitric Oxide Metabolites, and Ornithine in Humans // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 258 (6). – P. 1072–1078.
 16. Kaore S.N., Amane H.S., Kaore N.M. Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 27 (1). – P. 35–50.
 17. Li Y., Liu B., Fukudome E.Y. et al. Identification of CitH3 as a potential serum protein biomarkers in a lethal model of LPS-induced shock // *Surgery*. – 2011. – Vol. 150 (3). – P. 442–451.
 18. Lin I.C., Hsu C.N., Lo M.H. et al. Low urinary citrulline/arginine ratio associated with blood pressure abnormalities and arterial stiffness in childhood chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2016. – Vol. 10 (2). – P. 115–123.
 19. Makrygiannakis D., af Klint E., Lundberg I.E. et al. Citrullination is an inflammation-dependent process // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1219–1222.
 20. Marini J.C. Interrelationships between glutamine and citrulline metabolism // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2016. – Vol. 19 (1). – P. 62–66.
 21. Moinard C., Cynober L. Citrulline: a new player in the control of nitrogen homeostasis // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137. – P. 1621S–1625S.
 22. Montgomery A.M., Bazy-Asaad A., Asnes J.D. et al. Biochemical screening for pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia // *Neonatology*. – 2016. – Vol. 109 (3). – P. 190–194.
 23. Morita M., Sakurada M., Watanabe F. Effect of oral L-citrulline supplementation on lipoprotein oxidation and endothelial dysfunction in humans with vasospastic angina // *Immun. Endocr. And Metab. Agents in Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13. – P. 214–220.
 24. Muratsubaki H., Yamaki A. Profile of plasma amino acid levels in rats exposed to acute hypoxic hypoxia // *Ind. J. Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 26 (4). – P. 416–419.
 25. Piton G., Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2016. – Jan. 22.
 26. Prasad M., Miller M., Bhutada A., Rastogi S. Citrulline: is it ready for primetime. Its uses and limitations in neonatal medicine // *J. Neonatal. Biol.* – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 147.
 27. Rath M., Muller I., Kropf P. et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol. 5. – Article 532.
 28. Reddy Y.S., Kiranmayi V.S., Bitla A.R. et al. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease // *Indian J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 25 (5). – P. 287–291.
 29. Sailer M., Dahlhoff C., Giesbertz P. et al. Increased plasma citrulline in mice marks diet-induced obesity and may predict the development of the metabolic syndrome // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8 (5). – P. e63950.
 30. Smith H.A., Canter J.A., Christian K.G. et al. Nitric oxide precursors and congenital heart surgery: a randomized controlled trial of oral citrulline // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 136. – P. 58–65.
 31. Suzuki K., Kanamori Y., Sugiyama M. et al. Plasma citrulline may be a good marker of intestinal functions in intestinal dysfunction // *Pediatr. Int.* – 2012. – Vol. 54 (6). – P. 899–904.
 32. Uto-Kondo H., Ayaori M., Nakaya K. et al. Citrulline increases cholesterol efflux from macrophages in vitro and ex vivo via ATP-binding cassette transporters // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2014. – Vol. 55 (1). – P. 32–39.
 33. Vecino López R., Andrés Moreno A.M., Ramos Boluda E. et al. Plasma citrulline concentration as a biomarker of intestinal function in short bowel syndrome and in intestinal transplant // *An Pediatr (Barc)*. – 2013. – Vol. 79 (4). – P. 218–223.
 34. Velden M.G.M., Rinaldo P., Elvers B. et al. The proline/citrulline ratio as a biomarker for OAT deficiency in early infancy // *JIMD Reports*. – 2012. – Vol. 6. – P. 95–99.
 35. Vokurka S., Svoboda T., Rajdl D. et al. Serum citrulline levels as a marker of enterocyte function in patients after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation – a pilot study // *Med. Sci. Monit.* – 2013. – Vol. 19. – P. 81–85.
 36. Ware L.B., Magarik J.A., Wickersham N. et al. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17 (1). – P. R10.
 37. Wijnands K.P., Castermans T.M.R., Hommen M.P.J. et al. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7. – P. 1426–1463.

Цитруллин как маркер функционального состояния органов при патологических состояниях

Л.С. Мхитарян, Е.Б. Кучменко, И.Н. Евстратова, Н.Г. Липкан, Н.Н. Василянчук,
Т.Ф. Дроботько

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

Аминокислота цитруллин является одним из важных регуляторов промежуточного обмена в организме. Основное количество цитруллина синтезируется в кишечнике из аминокислоты глутамин. Частично он может синтезироваться из аминокислоты аргинин. Одним из важных источников цитруллина являются NO-синтазы. Но вследствие очень низкой активности ферментов катаболизма цитруллин не может утилизироваться энтероцитами и выделяется в циркуляцию крови, откуда усиленно захватывается почками. Почки являются основным органом, где происходит метаболизм цитруллина. Уровень цитруллина в плазме крови демонстрирует разницу между его продукцией в кишечнике и дальнейшим метаболизмом в почках. Уровень цитруллина является маркером функциональной активности кишечника, функционального состояния проксимальных канальцев почек, степени повреждения почек и развития почечной недостаточности. Уровень цитруллина в плазме крови возрастает уже на начальных стадиях развития почечной недостаточности, еще до достоверных изменений содержания креатинина и мочевины в крови. Уровень цитруллина в крови может быть суррогатным маркером синтеза NO. Особый интерес представляет этот показатель в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с гипертонической болезнью определение содержания цитруллина может быть использовано как специфический маркер повреждения одного из органов мишеней – почек. Уровень цитруллина в крови может использоваться как маркер нарушения обменных процессов и определения степени тяжести сердечной недостаточности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: цитруллин, маркер, сердечно-сосудистые заболевания, почки, кишечник.

Citrulline as a marker of the functional state of organs under pathological conditions

L.S. Mkhitaryan, O.B. Kuchmenko, I.N. Ievstratova, N.G. Lipkan, N.M. Vasylynychuk, T.F. Drobotko

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

Citrulline is an amino acid that is a common molecule in intermediary metabolism. The small intestine releases large amount of citrulline that is an end product of the intestinal glutamine metabolism. Moreover, citrulline can also be synthesized from arginine. NOSs are an important sources of citrulline. The activity of the intestinal enzymes that catabolize citrulline is very low. Therefore, citrulline can not be used in situ, and it is released into circulation. Citrulline is mainly taken up and metabolized by the kidneys. The plasma concentration of citrulline reflects difference between intestinal production and its metabolism by the kidney. Citrulline is a good marker of the functional state of intestine and kidneys. Citrulline level could be used to estimate the degree of renal damage, to detect acute and chronic renal failure. Citrulline concentration is increased in mild renal failure without any changes in uremia and creatininemia. Citrulline level is a surrogate marker for the NO synthesis. It may be also used as a marker of metabolic disorders and for estimation of the severity of heart failure.

Key words: citrulline, marker, cardiovascular disease, kidney, intestine.

УДК 616-072:378.046.4

Післядипломне навчання лікарів з методів функціональної діагностики

О.Й. Жарінов¹, В.О. Куць¹, О.А. Єпанчинцева^{1,2}, Г.П. Вережнікова¹,
Л.О. Ткаченко¹, Н.О. Мохначова¹, Н.Ю. Васильєва¹

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

² ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: післядипломна освіта, функціональна діагностика

Спеціальність «функціональна діагностика» входить до номенклатури лікарських спеціальностей в Україні. Вона охоплює неінвазивні методи інструментальної діагностики хвороб серцево-судинної системи, нервової системи і легень. В Україні первинну підготовку спеціалістів з функціональної діагностики (4 місяці) та передатестаційні цикли проводять кафедри у Києві, Харкові, Львові, Запоріжжі, Кривому Розі та Чернівцях. Водночас у країнах Євросоюзу навчання з методів функціональної діагностики серцево-судинних хвороб здійснюється в рамках резидентури з кардіології (для цього виділено достатньо часу), а з функціональної діагностики в неврології та пульмонології – входить до програми підготовки спеціалістів з відповідних спеціальностей. Крім того, в Євросоюзі окремо здійснюється підготовка за субспеціальностями «клінічна електрофізіологія серця», «нейрофізіологія» тощо.

На цей час у всіх обласних, міських і районних багатопрофільних лікарнях України, спеціалізованих клініках працюють відділення/кабінети функціональної діагностики, де концентруються інструментальні методи дослідження та працює відповідно підготовлений персонал. Крім того, у кожній області організовано діагностичні центри, в яких є відділення функціональної діагностики. Всього в Україні понад 1200 штатних посад лікарів з функціональної діагностики. При МОЗ України створена робоча група із вдосконалення нормативних документів з функціональної діагностики, розроблено проекти Наказів МОЗ України «Про внесення змін до Довідника кваліфікаційних ха-

рактеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я» і «Про вдосконалення організації і роботи системи функціональної діагностики у закладах охорони здоров'я України», готуються стандарти щодо застосування низки методів функціональної діагностики.

Потреба в підготовці та вдосконаленні спеціалістів очевидна. Водночас існує необхідність підвищення рівня підготовки з функціональної діагностики для лікарів суміжних спеціальностей, передусім кардіологів, неврологів і пульмонологів, а також терапевтів і лікарів загальної практики. Можливий шлях вирішення вказаної проблеми, який використовується у країнах Євросоюзу та відповідає принципам Болонського процесу, – істотне збільшення терміну підготовки з відповідних базових спеціальностей, що дозволяє ввести у програми резидентури/спеціалізації повноцінну підготовку з методів функціональної діагностики. Крім того, потрібно більше впроваджувати одно- або двотижневі цикли тематичного вдосконалення з окремих методів дослідження хворих.

Підготовка лікарів у НМАПО ім. П.Л. Шупика здійснюється на кафедрі функціональної діагностики (раніше – в складі кафедри кардіології і функціональної діагностики, а з 2014 р. – на окремій кафедрі), яка є опорною в Україні. Підготовка лікарів проходить на клінічній базі кафедри в Інституті серця МОЗ України (директор – член-кореспондент НАМН України, професор Б.М. Тодуров). Співробітники кафедри працюють на базі консультативно-діагностичного відділення центру, де здійснюються ехокардіо-

Жарінов Олег Йосипович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
02660, м. Київ, вул. Братиславська, 5а
Тел. +380 (44) 291-61-30. E-mail: oleg_zharinov@hotmail.com

графічні дослідження (зокрема черезстравохідна ехокардіографія, доплер-ехокардіографія, стрес-ехокардіографія), дуплексне сканування периферичних судин, холтерівське моніторування ЕКГ, добове моніторування артеріального тиску, навантажувальні проби на велоергометрі та тредмілі, електроенцефалографія, спірографія. На базі відділення лікування порушень серцевого ритму здійснюються електрофізіологічні дослідження. Спільно зі співробітниками Інституту серця кафедра регулярно проводить науково-практичні конференції, на яких розглядаються аспекти діагностики та лікування серцево-судинних хвороб.

На кафедрі регулярно проводяться цикли тематичного вдосконалення «Функціональна діагностика в кардіології», «Холтерівське моніторування ЕКГ», «Ехокардіографія», «Черезстравохідна ехокардіографія», «Клінічна електрокардіографія», «Основи електроенцефалографії» та інші. У 2015 р. видано оновлені тести з функціональної діагностики із залученням співробітників профільних кафедр Харківської медичної академії післядипломної освіти та Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; видано навчальні посібники з навантажувальних проб, холтерівського моніторування ЕКГ, електрокардіографії, атлас для практичних занять «Практикум з електрокардіографії». Постійно

ведеться робота з оновлення навчальних програм циклів спеціалізації та передатестаційних циклів з урахуванням зміни пріоритетів у викладанні функціональної діагностики. Зокрема останнім часом на кафедрі суттєво розширено викладання методів ультразвукового дослідження судинного русла, ехокардіографії, черезстравохідної ехокардіографії, холтерівського та фрагментарного моніторування ЕКГ, тредмілєргометрії, електроенцефалографії.

Існує очевидна потреба у якнайшвидшому підписанні наказів МОЗ України з організації системи функціональної діагностики, підготовці стандартів основних методів дослідження, а також у подальшому вдосконаленні викладання функціональної діагностики в системі післядипломної медичної освіти. Очевидно, його перспективи залежать від загального розвитку післядипломної освіти, зокрема можливості кількарізового збільшення терміну навчання з базових спеціальностей (кардіології, неврології, пульмонології), що дало б змогу інтегрувати у відповідні програми спеціалізації/резидентури викладання методів функціональної діагностики. Втім, незалежно від темпу цієї еволюції, гостра потреба в підготовці вузьких спеціалістів, які досконало володіють методами неінвазивного інструментального обстеження при серцево-судинній та неврологічній патології, зберігатиметься й надалі.

Надійшла 31.05.2016 р.

Последипломное обучение врачей методам функциональной диагностики

О.И. Жаринов¹, В.А. Куць¹, О.А. Епанчинцева^{1,2}, А.П. Вережникова¹, Л.А. Ткаченко¹, Н.А. Мохначева¹, Н.Ю. Васильева¹

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев*

² *ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев*

Статья посвящена вопросам первичной подготовки и повышения профессионального уровня специалистов по функциональной диагностике в Украине. Подчеркивается необходимость повышения качества подготовки врачей смежных специальностей и модернизации системы функциональной диагностики в Украине. Предлагаются возможные пути решения проблемы с учетом опыта других стран.

Ключевые слова: последипломное образование, функциональная диагностика.

Postgraduate education of physicians on functional diagnostics methods

O.J. Zharinov¹, V.O. Kuts¹, O.A. Yepanchintseva^{1,2}, G.P. Verezhnikova¹, L.O. Tkachenko¹, N.O. Mokhnachova¹, N.Yu. Vasilyeva¹

¹ *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

² *Heart Institute of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

The article is devoted to the issues of the primary and postgraduate education of the functional diagnostics physicians in Ukraine. It emphasizes the need to improve the quality of training of physicians and allied health professions and functional diagnostics system modernization in Ukraine. Possible solutions to the problem taking into account the experience of other countries are proposed.

Key words: postgraduate education, functional diagnostics.

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, англійською 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. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на проведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо (напр. «А написав проект роботи. А, В і С здійснили критичний огляд матеріалу щодо змісту. Усі три автори зробили значний внесок у написання цієї статті та схвалили її остаточну версію»).

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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, для оригінальних досліджень воно повинно

містити такі розділи: мета, матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 20 джерел, в оглядах літератури – не більше 50 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.

12. **Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури**, який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься **відповідно до вимог міжнародних баз даних**. А саме: для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, необхідно виконати транслітерацію, а назву видання, в якому її опубліковано, необхідно перекласти англійською. Крім того, якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, у цьому списку необхідно зазначати **прізвища всіх авторів без винятку**. Тобто, структура посилання має виглядати так: всі автори (*транс-*

літерація), 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 із зарубіжними бібліографічними стандартами.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. 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 літератури¹

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 17.06.2016 р.
Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica
Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 11

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