

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

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Ukrainian Journal of Cardiology



4/2016

ISSN 1608-635X

Науково-практичний журнал
Видається із січня 1994 року

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

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

Редакційна колегія:

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

Редакційна рада:

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

Редакція журналу

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

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

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

www.ukrcardio.org

Видавець

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

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження / Original articles

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРИУМФ

М.І. Лутай від імені учасників дослідження ТРИУМФ

17 Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study

M.I. Lutay, on behalf of the TRIUMF multicenter study group

Мета – оцінити результати досягнення контролю артеріального тиску в загальній популяції осіб з артеріальною гіпертензією під час амбулаторного спостереження залежно від кількості застосовуваних антигіпертензивних препаратів, а також вивчити профіль артеріального тиску в пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, які одночасно приймають два або три антигіпертензивні засоби. Мультицентрове проспективне дослідження ТРИУМФ (Антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску в Фокусі) проводили з 14.12.2015 р. до 02.04.2016 р. Перша частина дослідження – скринінг пацієнтів. До другої частини дослідження залучили 1213 осіб (48 % чоловіків і 52 % жінок), у яких на етапі скринінгу, незважаючи на прийом 2–3 препаратів, артеріальний тиск перевищував цільовий рівень – менше 140/90 мм рт. ст. Хворим проводили корекцію антигіпертензивної терапії. При цьому 1213 пацієнтам рекомендували перехід на прийом потрібної фіксованої комбінації. Як потрібну фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів у 1207 (99 %) осіб було обрано периндоприл / індапамід / амлодипін (Трипліксам), у 143 (11,8 %) пацієнтів рекомендовано прийом зазначеної фіксованої комбінації та іншої антигіпертензивної терапії. Через 2 міс прийому досліджуваного препарату зареєстровано статистично значуще зниження офісного артеріального тиску: систолічного – на 36,12 мм рт. ст. ($P < 0,001$), діастолічного – на 15,09 мм рт. ст. ($P < 0,001$). Цільового рівня артеріального тиску ($< 140/90$ мм рт. ст.) досягнуто в 1120 (94,04 %) осіб. Перехід на оригінальну потрібну фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів (периндоприлу, амлодипіну та індапаміду (Трипліксам)) значно підвищує ефективність антигіпертензивної терапії і дозволяє досягти контролю артеріального тиску в 94 % хворих на артеріальну гіпертензію, у яких раніше не досягали його під час прийому 2–3 антигіпертензивних препаратів. Статистично значуще зниження рівня артеріального тиску під час прийому фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну спостерігали в усіх підгрупах хворих, незалежно від початкової терапії і рівня артеріального тиску.

Співвідношення рівнів офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією на різних етапах алгоритмізованого антигіпертензивного лікування в реальній клінічній практиці

К.М. Амосова, Ю.В. Руденко

29 Interrelation of office and home blood pressure levels in patients with uncomplicated hypertension under algorithmic antihypertensive treatment in real clinical practice

K.M. Amosova, Yu.V. Rudenko

Мета – оцінити віддалені результати антигіпертензивного лікування за спрощеним покроковим алгоритмом щодо співвідношення рівнів офісного і домашнього артеріального тиску (АТ) залежно від такого через 1 міс терапії у хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією (АГ) в амбулаторній практиці лікаря-кардіолога. Проаналізували дані 440 хворих на неускладнену неконтрольовану есенціальну АГ, покроковий алгоритм лікування котрих передбачав від початку призначення фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну і послідовне призначення у разі потреби індапаміду-ретард, спіронолактону, моксонідину або доксазозину до досягнення цільового офісного АТ. Серед хворих на АГ, що лікуються, частота маскованої неконтрольованої АГ через 1 міс терапії становить 16,6 %, а серед пацієнтів із цільовим офісним АТ – 37 %. Хворі із маскованою АГ, порівняно із пацієнтами із неконтрольованим офісним та домашнім АТ, через 6 міс частіше досягають як цільового офісного, так і рекомендованого рівня домашнього АТ, а також одночасного контролю їх обох. Відсутність контролю офісного і домашнього АТ наприкінці першого місяця алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, попри її більшу інтенсивність і зіставну прихильність пацієнтів до лікування, порівняно з їх оптимальним контролем у зазначений термін, асоціюється з меншою на 26,8 % частотою досягнення через 6 міс цільового офісного АТ, на 40,7 % домашнього АТ $< 135/85$ мм рт. ст. та на 44,4 % – контролю їх обох. Гірший контроль АТ у таких пацієнтів асоціюється із більшим представництвом чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, вищим вихідним рівнем АТ та частоти скорочень серця у спокої.

Підвищення вмісту ендотеліального моноцитактивуального пептиду II в сироватці крові у хворих на артеріальну гіпертензію

Л.А. Могильницька, О.І. Стельмашенко, Б.М. Маньковський

Мета – оцінити вміст ендотеліального моноцитактивуального пептиду II у сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) як маркера ендотеліальної дисфункції, а також взаємозв'язок рівня ендотеліального моноцитактивуального пептиду II (ЕМАП-II) з показником ендотеліальної вазодилатації та іншими чинниками ризику серцево-судинної патології. Обстежено 86 осіб: 68 хворих на АГ (основна група) та 18 учасників без АГ (контрольна група). Групи були зіставними за співвідношенням статей та віком обстежених. Рівень ЕМАП-II визначали за допомогою імуноферментного методу. Ендотеліальної дилатації оцінювали за стандартною методикою D.S. Celermajer. Виявлено підвищення вмісту ЕМАП-II в сироватці крові пацієнтів з АГ порівняно з контролем ((4,01±2,23) та (1,03±0,53) нг/мл, відповідно, P<0,05). Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем ЕМАП-II та ендотеліальною дилатацією, інсуліном та індексом НОМА, основними показниками ліпідного та вуглеводного обміну, індексом маси тіла (P<0,05). АГ супроводжується підвищенням вмісту ЕМАП-II в сироватці крові. Порушення ендотеліальної вазодилатації, інсулінорезистентність, дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння пов'язані з підвищенням вмісту ЕМАП-II у хворих на АГ. Підвищення рівня ЕМАП-II може бути виявом ендотеліальної дисфункції при АГ.

40 An elevation of endothelial monocyte activating peptide II serum level in patients with arterial hypertension

L.A. Mogylnytska, O.I. Stelmashenko, B.M. Mankovsky

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Зміни фракції викиду лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією після аортокоронарного шунтування

Н.Б. Іванюк, О.Й. Жарінов, К.О. Міхалєв, О.А. Єпанчинцева, Б.М. Тодуров

Мета – встановити чинники, які дозволяють передбачити поліпшення систолічної функції лівого шлуночка після операції аортокоронарного шунтування (АКШ) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). У зрізовому одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при обстеженні 111 пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, зниженою (менше 45 %) ФВ ЛШ і клінічними ознаками серцевої недостатності, послідовно відібраних для операції АКШ. Тривалість періоду спостереження становила 6–12 міс. У залучених у дослідження пацієнтів середня ФВ ЛШ збільшилася з 35 % (30–39 %) до 42 % (35–45 %), в середньому – на 18,9 % (5,3–32,4 %). Поділ пацієнтів на групи здійснювали ретроспективно, залежно від динаміки показника ФВ ЛШ. У 1-й групі (n=22) спостерігали від'ємний приріст або відсутність динаміки ФВ ЛШ, у 2-й (n=58) – збільшення ФВ ЛШ на 1–19 %, у 3-й (n=31) – збільшення ФВ ЛШ на 20 і більше %. Підвищення ФВ ЛШ після операції АКШ виявилось найбільш відчутним у пацієнтів з найнижчими вихідними показниками ФВ ЛШ, ураженням стовбура лівої вінцевої артерії та клінічними виявами застійної серцевої недостатності. Важливими предикторами поліпшення насосної функції серця стали імплантація трьох і більше шунтів та виконання супутньої пластики тристулкового клапана.

45 Changes of left ventricular ejection fraction in patients with ischemic cardiomyopathy after coronary artery bypass grafting

N.B. Ivanyuk, O.J. Zharinov, K.O. Mikhalev, O.A. Epanchintseva, B.M. Todurov

Якісний стан ліпідних факторів атерогенезу та активність запальної реакції в пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда

Л.С. Мхитарян, О.Б. Кучменко, В.О. Шумаков, І.Е. Малиновська, І.Н. Євстратова, Н.М. Терещенко, Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботко

Мета – вивчити якісний стан основних класів ліпопротеїнів, активність асоційованих з ними білків-ферментів, лейкоцитарної еластази і матричної металопротеїнази 12 у крові пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які перенесли гострий інфаркт міокарда (ІМ) з ургентним стентуванням інфарктзалежної вінцевої артерії. Біохімічне дослідження крові проводили у 32 хворих віком у середньому (53,1±1,6) року через 4–6 тиж після ІМ. У пацієнтів, які перенесли ІМ, зберігається інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення білків, що супроводжується переокисненням ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої густини зі збільшенням їх індексу перекисної модифікації й атерогенного потенціалу крові. Також спостерігається зростання активності мієлопероксидази, лейкоцитарної і макрофагальної еластази на тлі зниження активності антиоксидантних ферментів – параоксонази-1, каталази і супероксиддисмутази. Зміна активності мієлопероксидази і параоксонази-1 і, особливо, їх відношення мієлопероксидаза/параоксоназа-1, яке в обстежених пацієнтів у 6,7 разу перевищило значення в практично здорових осіб, можуть бути використані як маркер активності запальної реакції за участі нейтрофілних лейкоцитів і прогресування атеросклеротичного процесу, а також для оцінки ефективності лікування. Зростання активності мієлопероксидази, лейкоцитарної та макрофагальної еластази може відігравати певну роль у процесі дестабілізації атеросклеротичних бляшок і бути біохімічним маркером для прогнозування можливого виникнення цього ускладнення. Для оцінки якісного стану ліпопротеїнів крові та ступеня їх атерогенності інформативними показниками слід вважати рівень активності ліпопротеїн-асоційованих білків-ферментів (параоксонази-1 і мієлопероксидази), а не тільки вміст холестерину в них.

55 Qualitative status of lipid factors of atherogenesis and intensity of inflammatory reaction in patients after acute myocardial infarction

L.S. Mkhitaryan, O.B. Kuchmenko, V.O. Shumakov, I.E. Malynovska, I.N. Ievstratova, N.M. Tereshchenko, N.M. Vasylynychuk, T.F. Drobotko

Уровень фракталкина и его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения венечных сосудов

Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина

Цель – оценить уровень фракталкина у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения венечных артерий (ВА), а также его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения венечных сосудов. Обследован 131 пациент с ИБС (89 мужчин, 42 женщин) в возрасте в среднем (59,60±9,11) года. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на две группы. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводили коронарографию. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без него уровни фракталкина статистически значимо повышены по сравнению с группой контроля ($P < 0,05$). У лиц с диффузным поражением ВА, как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без него, уровни фракталкина были статистически значимо выше, чем у лиц без диффузного поражения ВА ($P < 0,05$). Прогностическая значимость для наличия атеросклероза ВА установлена для уровня фракталкина выше 466 пг/мл, чувствительность и специфичность метода высокие – соответственно 85,5 и 95,5 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,909±0,0237 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,852–0,950; $P < 0,0001$). Прогностическая значимость для наличия гемодинамически значимого стеноза ВА установлена для уровня фракталкина выше 468 пг/мл, чувствительность и специфичность метода – соответственно 88,8 и 56,6 %, AUC 0,742±0,0431 (95 % ДИ 0,665–0,810; $P < 0,0001$). Прогностическая значимость для прогнозирования наличия диффузного поражения ВА установлена для уровня фракталкина выше 596 пг/мл, чувствительность и специфичность метода – соответственно 56 и 96,3 %, AUC 0,802±0,0396 (95 % ДИ 0,724–0,867; $P < 0,0001$). Определение уровня фракталкина имеет большое значение как для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения венечных сосудов, так для диагностики гемодинамически значимого стеноза ВА, диффузного поражения венечного русла.

62 Fractalkine level and its importance in forecasting presence and severity of coronary atherosclerosis

L.V. Zhuravlyova, N.A. Lopina

Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в жителів гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття з незмінними та незначно зміненими за даними коронароангіографії вінцевими артеріями

М.В. Рішко, О.В. Устич

Мета – порівняти показники, що характеризують стан серцево-судинної системи, у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), котрі мешкають у гірських та рівнинних регіонах Закарпаття, в яких під час коронароангіографії виявлено незмінні та незначно змінні вінцеві артерії. У дослідження залучили 246 пацієнтів, що перебували на лікуванні в Закарпатському обласному клінічному кардіологічному диспансері з діагнозом ІХС. Хворі з гірських населених пунктів становили 1-шу групу ($n=112$), а пацієнти з населених пунктів, які не мають гірського статусу, – 2-гу групу ($n=134$). При аналізі враховували такі показники: вік, стать, місце проживання (гірська або рівнинна зона), клінічні особливості захворювання, лабораторні дані, результати ехокардіографії, холтеровського моніторингу ЕКГ і коронароангіографії. За даними проведених досліджень, групи пацієнтів були однорідними, однак виявлені відмінності при порівнянні окремих підгруп жителів гірських і рівнинних населених пунктів (залежно від віку (до 50 років і старших), прогресування стенокардії, величини фракції викиду лівого шлуночка (менше і більше 50 %), наявності гіпертонічної хвороби в анамнезі, супутньої патології, інфаркту міокарда із зубцем Q в анамнезі та ін.). У пацієнтів з ІХС виявлено статистично значущі відмінності залежно від висоти проживання, статусу населеного пункту, віку, статі, наявності гіпертонічної хвороби та супутньої патології. У мешканців гірських населених пунктів з правим типом кровопостачання тривалість виявів стенокардії була статистично значуще вищою, ніж у рівнинних мешканців. У пацієнтів з гірських населених пунктів, що мали збалансований тип кровопостачання, частіше виявляли незмінні вінцеві артерії. У мешканців рівнини з правим типом кровопостачання частіше виявляли ознаки дрібновогнищцевого інфаркту міокарда.

68 Clinical course of the ischemic heart disease in persons from mountain and plain areas of the Transcarpathian region with intact coronary arteries and their minimal changes

M.V. Rishko, O.V. Ustych

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Особливості імунного статусу та структурних змін серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Т.І. Гавриленко, С.В. Федьків, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, О.О. Даниленко

74 Features of the immune status and heart structure changes in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, T.I. Gavrilenko, S.V. Fedkiv, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, O.O. Danylenko

Мета – вивчити відмінності імунного статусу та структурних змін серця у пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП). Обстежено 82 пацієнтів, розділених на дві групи. Першу групу становили 54 особи з міокардитом, до другої групи увійшли 28 пацієнтів з ДКМП, до контрольної – 20 практично здорових осіб. Усі досліджувані пацієнти мали систолічну дисфункцію лівого шлуночка (фракція викиду становила $\leq 45\%$). Проведеними дослідженнями встановлено, що в пацієнтів з міокардитом дилатація і систолічна дисфункція лівого шлуночка асоціюються з активним запальним процесом у міокарді, який характеризується вираженою активацією імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального імунітету та підтверджується набряком і гіперемією, виявленими при магнітно-резонансній візуалізації серця. Водночас у хворих з ДКМП порівняно з пацієнтами з міокардитом відзначено меншу активність імунопатологічних реакцій, особливо клітинного типу. Дилатація і систолічна дисфункція лівого шлуночка у хворих з ДКМП не були пов'язані з активністю імунозапальної відповіді, при цьому доведена їх асоціація з наявністю дифузних фібротичних змін міокарда при магнітно-резонансній візуалізації серця.

Уровень галектина-3 и показатели холтеровского мониторинга электрокардиограммы у больных гипертрофической кардиомиопатией **80** Galectin-3 level and Holter ECG monitoring results in patients with hypertrophic cardiomyopathy
V.Y. Tseluyko, S. Daghar
В.И. Целуйко, С. Дагхар

Цель – оценить связь между уровнем галектина-3 и развитием нарушений ритма по данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Обследовано 90 пациентов с ГКМП: 43 женщины и 47 мужчин в возрасте в среднем ($50,2 \pm 16,2$) года. У 84 пациентов выявлена асимметричная форма гипертрофии, у 6 – гипертрофия носила симметричный характер. Большинство ($64,4\%$) пациентов имели значимую гипертрофию миокарда – более 20 мм. Обструктивная форма ГКМП отмечена у 26 больных. Всем пациентам, наряду с физикальным обследованием, проведены ХМ ЭКГ, эхокардиография, определение уровня галектина-3. Результаты ХМ ЭКГ свидетельствуют о высокой частоте нарушений ритма: желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) выявлены у 70 ($80,0\%$) больных с ГКМП, при этом частота их была очень вариабельна: от одиночных до 6291 экстрасистолы. Парные ЖЭС регистрировали у 27 ($30,0\%$) больных, у 17 ($18,9\%$) пациентов во время суточного мониторинга ЭКГ зарегистрированы пробежки. Пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии выявлены у 22 ($24,4\%$) больных. Для больных ГКМП характерна высокая распространенность как суправентрикулярных, так и желудочковых нарушений ритма. По результатам ХМ ЭКГ, желудочковая аритмия встречается у 80% больных, парные ЖЭС – у 30% , бигеминия – у 29% , пробежки желудочковой тахикардии – у $18,9\%$ больных. Установлена корреляционная связь между уровнем галектина-3 и количеством желудочковых экстрасистол, наличием парных суправентрикулярных экстрасистол и эпизодами депрессии сегмента ST. Кроме того, выявлена связь между содержанием галектина-3 и наличием эпизодов удлинённого интервала QT.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Применение ривароксабана при восстановлении синусового ритма у больных с трепетанием предсердий **87** The use of rivaroxaban in restoring sinus rhythm in patients with atrial flutter
Ю.В. Зинченко, М.Р. Икоркин
Yu.V. Zinchenko, M.R. Ikorkin

Цель – разработать алгоритм применения антикоагулянтной терапии (АКТ) с использованием нового перорального антикоагулянта ривароксабана для восстановления синусового ритма у больных с трепетанием предсердий (ТП) I типа неклапанного генеза по клиническим данным, показателям трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ). Обследовано 88 пациентов в возрасте в среднем ($58,9 \pm 0,8$) года с ТП. Всем больным проводили ЧПЭхоКГ. Кардиоверсию осуществляли с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции. При АКТ использовали ривароксабан в дозе 20 мг/сут, который назначали в течение первых суток после выявления аритмии. У больных с ТП I типа неклапанного генеза продолжительностью от 3 сут до 5 лет (в среднем ($143,8 \pm 25,4$) сут) частота выявления феномена спонтанного контрастирования 3–4+ в ушке левого предсердия (УЛП) составила 8% , тромбов – $1,1\%$, а средняя скорость изгнания крови из УЛП – в среднем ($47,7 \pm 2,4$) см/с. В группе больных с феноменом спонтанного контрастирования 3–4+ скоростные показатели изгнания и наполнения кровью УЛП, максимальная скорость волны S пульмонального кровотока были статистически значимо ниже; чаще регистрировали увеличение всех полостей сердца; отмечали увеличение продолжительности цикла тахикардии и реверсивной волны А пульмонального кровотока; выявляли сопутствующую фибрилляцию предсердий. Предложен оригинальный алгоритм применения ривароксабана при восстановлении синусового ритма у больных с трепетанием предсердий I типа неклапанного генеза, позволяющий существенно сократить не только сроки проведения антикоагулянтной терапии, но и материальные затраты на лечение.

Валідація російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження **97** Validation of the Russian version of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life questionnaire in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter
О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай, П.Б. Романюк, Т.В. Михалева, О.В. Срібна
O.S. Sychov, A.O. Borodai, E.S. Borodai, P.B. Romanyuk, T.V. Mikhaleva, O.V. Sribna

Мета – продемонструвати надійність, валідність і силу відгуку російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) для можливості його використання в популяції пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь (ФП–ТП). У проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 274 пацієнти з ФП–ТП неклапанного походження Середній вік становив (61,4±9,7) року. Персистентну форму виявлено у 160 (58,4 %), тривало персистентну – у 20 (7,3 %), постійну – у 61 (22,3 %), а пароксизмальну – у 33 (12 %). Всі пацієнти заповнювали AFEQT на початку дослідження, 69 хворих – через 1 місяць. Внутрішня надійність становила > 0,85 для всіх компонентів. Статистично значуще нижчий результат за AFEQT спостерігали в пацієнтів з вищим класом за EHRA та вищим функціональним класом за NYHA. На відміну від групи з рецидивом ФП, у яких не спостерігали змін загального показника AFEQT (58,1±20,9 проти 60,4±20,9; $P \geq 0,6$), у групі зі збереженим синусовим ритмом реєстрували статистично значуще кращий результат: 50,8±19,6, проти 65,8±23,5 ($P=0,005$). Статистично значущі зміни відбулися щодо кожного із компонентів AFEQT і відповідали помірній та великій силі відгуку, що демонструвалося величиною ефекту 0,50–0,87. Результати початкової валідації російськомовного варіанта підтримують його використання як інструменту визначення кінцевої точки в клінічних дослідженнях і для ведення пацієнтів з ФП–ТП як потенційного маркера якості лікування. Він зарекомендував себе надійним, валідним інструментом з добрим відгуком щодо лікування.

Клінічна фармакологія / *Clinical pharmacology*

Персоніфікований підхід до профілактики та лікування 109 Personified approach to the prevention and treatment of the thromboembolic complications in patients with cardiovascular diseases

В.М. Коваленко, О.М. Пархоменко, Л.Г. Воронков, Л.А. Дзяк, О.С. Сичов, Ю.І. Карпенко, А.І. Ячник, Л.М. Чернуха, О.І. Іркін

V.M. Kovalenko, O.M. Parkhomenko, L.G. Voronkov, L.A. Dziak, O.S. Sychov, Yu.I. Karpenko, A.I. Yachnik, L.M. Chernukha, O.I. Irkin

Статтю присвячено питанням діагностики, лікування та вторинної профілактики тромбоемболій з позицій фахівців різного профілю – кардіологів, неврологів, судинних хірургів, пульмонологів. Охарактеризовано особливості застосування антикоагулянтної терапії в лікуванні та профілактиці тромбоемболій. Представлено доказову базу щодо використання нових пероральних антикоагулянтів у хворих з тромбоемболією легеневої артерії, ішемічним інсультом, тромбозом глибоких вен, які часто мають поєднану патологію, зокрема фібриляцію передсердь, серцеву недостатність тощо. Наголошено на важливості спостереження за хворими з успішно пролікованими тромбоемболіями після виписування зі стаціонару.

Спостереження з практики / *Case report*

Патогістологія внутрішньокоронарних тромбів у па- 121 Pathohistology of the intracoronary thrombi in the patient with acute myocardial infarction

Д.І. Беш

D.I. Besh

Представлено клінічний випадок гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST. У лікуванні використовували, окрім стандартної медикаментозної терапії, черезшкірну ревазуляризацію із застосуванням мануальної аспірації тромбів. Отриманий при цьому матеріал дослідили гістологічно. При цьому виявили, що формування тромбу в представленого пацієнта розпочалося задовго до виникнення гострого інфаркту міокарда. Продемонстровано, що на початковому етапі формування тромбу в цьому випадку важливу роль відіграв запальний процес. Задовго до розвитку інфаркту міокарда артерії були пошкоджені ксенобіотиками.

Інформація / *Information*

Резолюція наради експертів «Персоніфікована анти- 125 Final Document of the Expert Panel «Personified anti-thrombotic therapy as multidisciplinary problem»

Некролог / *Obituary*

Генріх Сергійович Воронков
(1939–2016)

129 Henrikh Sergiiovich Voronkov
(1939–2016)

УДК 616.12-008

Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ

М.І. Лутай від імені учасників дослідження ТРІУМФ¹

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, контроль артеріального тиску, антигіпертензивна терапія, потрійна фіксована медикаментозна комбінація, периндоприл, індапамід, амлодипін

Останніми десятиліттями артеріальна гіпертензія (АГ) набула у світі масштабу великої медичної та соціальної проблеми. Особливе значення слід приділяти серцево-судинним (ССУ) і мозковим ускладненням, пов'язаним з АГ, які є однією з головних причин смертності та втрати працездатності населення в Україні.

Сучасна діагностика АГ, чинників ризику, супутньої серцево-судинної патології та адекватне лікування захворювання визначають не тільки якість життя, а й можливість зменшення кількості серцево-судинних ускладнень, а отже, і прогноз пацієнта.

За даними офіційної статистики, в країні зареєстровано близько 12 млн хворих на АГ, і на сьогодні серед захворювань системи кровообігу цей показник серед дорослого населення становить 46,8 % [2]. З практичної точки зору велике значення має поєднання АГ з ішемічною хворобою серця (ІХС) та/або атеросклерозом іншої локалізації. У цих випадках прогноз захворювання найбільш несприятливий, а потреба в проведенні адекватної терапії особливо актуальна.

За даними офіційної статистики, близько 8 млн осіб в Україні страждають на ІХС, і 75 % із них мають підвищений артеріальний тиск (АТ) [3]. Показник поширеності ІХС у нашій країні, як мінімум, удвічі завищений, якщо орієнтуватися на дані епідеміологічних досліджень, проведе-

них в Україні [1], або на відповідний показник у європейських країнах. Пояснюється це гіпердіагностикою ІХС у нашій країні, часто пов'язаною з незастосуванням відповідних методів для об'єктивізації діагнозу (стрес-тесту, коронароангіографії) [5].

Цереброваскулярні захворювання, поширеність яких серед дорослого населення в країні становить 8219,3 на 100 тис. населення, є третьою причиною смертності [2]. Дані епідеміологічних досліджень, проведених в Україні, свідчать про те, що більшість (близько 81 %) хворих на АГ мають неконтрольований АТ, незважаючи на призначені лікарем препарати [4], що пов'язано з відсутністю певного контролю за терапією лікарем та недостатньою прихильністю пацієнтів до лікування.

Підвищення АТ – це наслідок взаємодії множинних механізмів, відповідальних за регуляцію його рівня (нейроендокринна і гуморальна системи, серцевий викид, периферичний опір, об'єм крові, що циркулює, тощо). З огляду на це застосування комбінацій антигіпертензивних препаратів, що діють на різні ланки патологічного процесу, нині вважають найбільш перспективним.

Зменшення частоти серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з АГ, в основному асоціюють зі ступенем зниження АТ у результаті засто-

¹Список лікарів – учасників дослідження наведено в кінці статті.

совуваної терапії. Проте відомо, що блокатори кальцієвих каналів (БКК) запобігають виникненню інсультів більшою мірою, ніж інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), навпаки, ІАПФ ефективніше, ніж БКК, зменшують кількість коронарних ускладнень [17]. БКК переважно розширюють еферентні артеріоли ниркових клубочків, ІАПФ знижують також опір аферентних артеріол. Синергізм цих груп препаратів чинить позитивний вплив на кровообіг у нефроні і може бути корисним для профілактики дисфункції нирок або її збереження при порушенні [16, 18].

Із безлічі комбінацій шести груп рекомендованих антигіпертензивних препаратів нині однією з найбільш ефективних і обґрунтованих вважають поєднання ІАПФ і БКК [8, 10]. У випадках ускладненої АГ, у пацієнтів з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком, у разі коморбідності, резистентної АГ обов'язковим компонентом комбінованої антигіпертензивної терапії є приєднання до лікування діуретичного препарату [4]. Одним із кращих діуретиків у таких клінічних ситуаціях є індапамід, що має відносно нейтральний вплив на метаболічний профіль пацієнтів з метаболічним синдромом, цукровим діабетом (ЦД) і дисліпідемією, а також доведений позитивний вплив на прогноз захворювання [13], особливо в поєднанні з ІАПФ [7, 12, 15]. Відомо, що поєднання АГ з іншими хворобами (ІХС, ЦД, церебральні захворювання) зумовлює поліпрагмазію, і в цих випадках особливо важливо використовувати фіксовані комбінації препаратів, які зменшують кількість застосовуваних таблеток і підвищують прихильність пацієнтів до лікування [6, 9], його ефективність і в результаті – поліпшують клінічні наслідки захворювання [11, 14, 20]. Так, застосування потрібної комбінованої антигіпертензивної терапії у вигляді однієї таблетки статистично значуще підвищує прихильність пацієнтів до лікування на 22,7 % порівняно з прийомом трьох окремих препаратів і на 15 % порівняно з прийомом двох таблеток (першої – з двома діючими речовинами, другої – з однією діючою речовиною) [19].

Мета роботи – оцінити результати досягнення контролю артеріального тиску в загальній популяції осіб з артеріальною гіпертензією під час амбулаторного спостереження залежно від кількості застосовуваних антигіпертензивних

препаратів, а також вивчити профіль пацієнтів із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, які одночасно приймають два або три антигіпертензивні засоби.

Матеріал і методи

Мультицентрове проспективне дослідження ТРИУМФ (АнтигіперТензивна теРапія в Україні – оптиМізація артеріального тиску в Фокусі) проводили з 14.12.2015 р. до 02.04.2016 р. У дослідженні брали участь 50 лікарів загальної практики із 41 центру України, які залучали пацієнтів на амбулаторному прийомі відповідно до критеріїв залучення.

Критерії залучення в першу частину дослідження – скринінг

Пацієнти з АГ незалежно від рівня АТ і кількості застосовуваних препаратів.

Критерії залучення в другу частину дослідження

Пацієнти з АГ з рівнем АТ > 140/90 мм рт. ст. під час прийому 2–3 антигіпертензивних препаратів в умовах реальної амбулаторної практики в Україні.

Критерії вилучення

Судинно-мозкові явища або інфаркт міокарда протягом останніх 6 міс, неконтрольовані порушення серцевого ритму, ЦД 2-го типу в стадії декомпенсації (глікозильований гемоглобін > 7,5 %), ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв), онкологічні захворювання, психічні захворювання, алкогольна або наркотична залежність, печінкова недостатність (підвищення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази більш ніж утричі), клінічні вияви застійної серцевої недостатності (СН).

Первинна кінцева точка

Відносна кількість пацієнтів з неконтрольованою АГ, які приймають 2–3 антигіпертензивних препарати в амбулаторній клінічній практиці в Україні.

Вторинні кінцеві точки:

– профіль пацієнтів з АГ і АТ > 140/90 мм рт. ст. під час прийому 2–3 антигіпертензивних препаратів;

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за рівнем АТ, нижчим і вищим за цільовий (АТ < 140/90 мм рт. ст.), залежно від кількості застосовуваних антигіпертензивних препаратів

Показник	Кількість застосовуваних антигіпертензивних препаратів					
	Не приймає	1 препарат	2 препарати	3 препарати	4 препарати	5 препаратів
САТ < 140 мм рт. ст. та ДАТ < 90 мм рт. ст.	6 (2,6 %)	70 (8,5 %)	381 (19,2 %)	120 (15,2 %)	10 (8,1 %)	0
САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.	228 (97,4 %)	749 (91,5 %)	1602 (80,8 %)	669 (84,8 %)	114 (91,9 %)	4 (100 %)
Всього	234 (100 %)	819 (100 %)	1983 (100 %)	789 (100 %)	124 (100 %)	4 (100 %)

– рівні систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску через 2 міс прийому рекомендованої терапії;

– відносна кількість пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ < 140/90 мм рт. ст. через 2 міс застосування рекомендованої терапії.

Перша частина дослідження (скринінг)

На цьому етапі лікарям необхідно було зареєструвати кожного пацієнта з АГ, який прийшов на амбулаторний прийом, протягом 2 тиж дослідження і занести його дані в «Реєстраційну форму прийнятих хворих».

Протягом 2 тиж скринінгу пацієнтів з АГ і АТ > 140/90 мм рт. ст., що приймають 2–3 антигіпертензивних препарати, необхідно заповнити на них спеціальну форму – «Карту пацієнта» (рис. 1).

Друга частина дослідження (терапія)

У другій частині дослідження лікар виконував корекцію антигіпертензивної терапії. При цьому здійснювали вільний вибір комбінованого лікування (вільна або фіксована комбінація будь-яких антигіпертензивних препаратів). Повторний візит проводили через 2 міс терапії. На цьому візиті обов'язково з'ясувалося: чи приймав хворий призначення лікаря і як регулярно, чи задоволений він рівнем АТ і проведеним лікуванням.

Отримані дані обробляли за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.0. Застосовували методи описової статистики. Для кількісних змінних обчислювали показники, середнє арифметичне, медіану, стандартне відхилення, мінімум і максимум, а для категоріальних – частоту і частку у відсотках. Використовували графічні методи, методи інтервального оцінювання

(довірчі інтервали (ДІ) для середніх арифметичних або медіан залежно від узгодження даних з нормальним законом розподілу). Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним законом розподілу застосовували критерій Шапіро – Вілка або Колмогорова – Смирнова (за неможливості застосування критерію Шапіро – Вілка в силу занадто великої вибірки) при рівні значущості 0,01.

Результати та їх обговорення

У першу частину дослідження (скринінг) в аналіз було залучено 3953 пацієнтів. Середній САТ у групі становив (155,77±15,87) мм рт. ст. (максимальний – 210 мм рт. ст., мінімальний – 120 мм рт. ст.; нижній кuartиль – 145 мм рт. ст., верхній кuartиль – 165 мм рт. ст.), середній ДАТ – (91,87±10,15) мм рт. ст. (максимальний – 115 мм рт. ст., мінімальний – 65 мм рт. ст.; нижній кuartиль – 85 мм рт. ст., верхній кuartиль – 100 мм рт. ст.). Оскільки показники описової статистики в групі скринінгу були розподілені невідповідно, більш адекватним заходом центральної тенденції для опису цих даних було значення медіани, що становила для САТ 150 і для ДАТ 90 мм рт. ст. При цьому тільки у 587 (15 %) пацієнтів рівень АТ був менше 140/90 мм рт. ст., а у 3366 (85 %) – вище від зазначених величин. АТ 140–159/90–99 мм рт. ст. відзначено у 928 (23,5 %) пацієнтів; АТ 160–179/100–109 мм рт. ст. – у 1500 (37,9 %); АТ понад 180/110 мм рт. ст. – у 938 (23,7 %).

На етапі скринінгу з усіх пацієнтів не приймали антигіпертензивну терапію 234 (5,92 %; 95 % ДІ 5,2–6,7 %) особи. Один антигіпертензивний препарат приймали 819 (20,72 %; 95 % ДІ 19,5–22 %) пацієнтів, два – 1983 (50,16 %; 95 % ДІ 48,6–51,7 %) хворих, три препарати – 789

Частина 2. «КАРТА ПАЦІЄНТА».
Оформляється на тих пацієнтів, які не досягають контролю АТ
на комбінації 2 чи 3 препаратів.

П. І. Б. пацієнта: _____ Дата візиту: _____ 20__
 Тел. пацієнта: _____ Стать: Ж Ч
 Вік: _____

Тривалість артеріальної гіпертензії (АГ), роки: ____

Чи знав пацієнт, що він має АГ? Так Ні

Яку комбінацію антигіпертензивних препаратів приймає пацієнт?

Фіксована комбінація

Міжнародна непатентована назва препарату: _____

Торгова назва препарату: _____

Доза: _____

Вільна комбінація (напишіть назву)

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

САТ/ДАТ (мм. рт. ст.):

ФАКТОРИ РИЗИКУ:

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

СС–смертність у сімейному анамнезі (чоловіки до 55 років, жінки до 65 років):

Так Ні

Ожиріння (ІМТ \geq 30 кг/м²): Так Ні

Дані за останні 6 місяців (якщо є):

Загальний холестерин: _____ ммоль/л

Тригліцериди: _____ ммоль/л

ХС ЛПВЩ: _____ ммоль/л

ХС ЛПНЩ: _____ ммоль/л

Глюкоза плазми натще: _____ ммоль/л

Креатинін плазми: _____ мл/хв

СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ:

- Цукровий діабет
- Стенокардія
- Інфаркт міокарда в анамнезі
- Ураження периферичних артерій
- Гіпертрофія лівого шлуночка
- Фібриляція передсердь
- Серцева недостатність
- Інсульт чи транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі
- Захворювання нирок

Інші супутні захворювання (будь-ласка, вкажіть): _____

* іАПФ – інгібітор ангіотензин–перетворюючого ферменту, БРА – блокатор рецепторів ангіотензину II, БКК– блокатор кальцієвих каналів

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

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

- Покращення прихильності Краще попередження СС-ризиків
 Покращення контролю АТ Інше:

Вкажіть, яку комбіновану терапію Ви порекомендуєте:

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

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

ПОВТОРНИЙ ВІЗИТ (через 2 міс.)

1. Чи продовжує пацієнт призначену на останньому візиті антигіпертензивну терапію?

- Так Ні

1а. Якщо ні, вкажіть причину: _____

1б. Вкажіть, яку терапію Ви призначили?

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

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

2. Чи досягає пацієнт контролю АТ?

- Так Ні

3. Чи задоволений пацієнт призначеним лікуванням?

(виберіть наскільки пацієнт задоволений призначеним лікуванням згідно зі шкалою від 1 до 10, де 1 – не задоволений, а 10 – дуже задоволений)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Рис. 1. Карта пацієнта.

(19,96 %; 95 % ДІ 18,7–21,2 %) осіб. Дані про кількість пацієнтів, які досягли / не досягли цільового рівня АТ залежно від кількості призначених препаратів (дані анамнезу) на етапі скринінгу, представлено в табл. 1.

Таким чином, під час скринінгу два або три антигіпертензивних препарати приймали 2772 особи, що становило більше 2/3 (70,1 %) усієї групи (n=3953) пацієнтів. При цьому у 82 % (n=2271) цих пацієнтів АТ під час амбулаторного лікування перевищував цільові рівні. Доречно зазначити, що в цьому випадку йдеться тільки про призначену раніше терапію (дані анамнезу), але не про контрольований прийом пацієнтами препаратів, оскільки прихильність до терапії на цьому етапі дослідження не аналізували.

У пацієнтів, які не приймали антигіпертензивну терапію (n=234), на етапі скринінгу рівень САТ становив (162,36±21,43) мм рт. ст., ДАТ – (95,06±10,59) мм рт. ст. Максимальний рівень зареєстрованого АТ: САТ – 240 мм рт. ст., ДАТ – 120 мм рт. ст.

У пацієнтів, які приймали антигіпертензивну терапію, відзначено нижчі показники АТ порівняно з особами, які не застосовували препарати. Так, в осіб, які приймали один антигіпертензивний препарат (n=819), АТ становив (158,8±20,46)/(92,4±11,27) мм рт. ст. і був нижчим, ніж у групі пацієнтів, які не приймали лікування: САТ у середньому нижче на 3,56 мм рт. ст. (P=0,041), ДАТ – на 2,66 мм рт. ст. (P=0,001). Ще нижчі значення АТ виявлено в пацієнтів, що лікувалися двома або трьома антигіпертензивними засобами (n=2772). У середньому АТ становив: САТ – (156,43±20,19) мм рт. ст., ДАТ – (91,10±12,25) мм рт. ст., що було нижче порівняно з пацієнтами, які не приймали терапію, відповідно на 5,93 мм рт. ст. (P=0,002) і 3,96 мм рт. ст. (P<0,001).

У лікарів-практиків склалася думка, згідно з якою ДАТ коригується гірше, ніж САТ. Як відомо, на сьогодні немає антигіпертензивних препаратів, що знижують переважно САТ або переважно ДАТ. У першій частині нашого дослідження (скринінг) виявлено нижчі показники АТ в осіб, які приймали антигіпертензивне лікування, порівняно з пацієнтами, які не застосовували препарати. При цьому зниження як САТ, так і ДАТ прямо залежало від кількості призначених раніше препаратів.

Аналіз лікування осіб, які не досягли цільового рівня АТ (> 140/90 мм рт. ст.), приймаючи два

препарати (n=1602), показав, що найбільш часто застосовуваними в Україні комбінаціями (вільна або фіксована) є такі: інгібітор ІАПФ з діуретиком (26,15 %), ІАПФ з БКК – 24,97 %; рідше використовують комбінацію блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) та діуретика (9,49 %), БРА та БКК (7,99 %); ще рідше – комбінації БКК та діуретика (6,18 %), β-адреноблокатора (β-АБ) та діуретика (3,62 %); інші комбінації застосовували в 9,24 % випадків.

Комбінацію ІАПФ та β-АБ призначали у 12,36 % випадків. Нині така комбінація препаратів під час лікування АГ не оптимальна. Однак слід врахувати, що в таких випадках більшість лікарських призначень здійснювали під час лікування АГ у хворих на ІХС, у яких β-АБ є препаратами вибору. У середньому рівень АТ у цій підгрупі пацієнтів (n=198) становив: САТ – (163,06±19,78) мм рт. ст., ДАТ – (94,72±12,94) мм рт. ст.

В амбулаторній практиці лікарі однаково часто призначали фіксовані (48 %) і вільні (52 %) комбінації двох антигіпертензивних засобів.

Слід зазначити, що на етапі скринінгу серед пацієнтів з АТ > 140/90 мм рт. ст., які приймали два препарати (n=1602), в групі осіб, які застосовували фіксовану комбінацію, спостерігали нижчі рівні САТ порівняно з такими в пацієнтів, котрі приймали вільну комбінацію у вигляді двох окремих препаратів (відповідно (161,53±17,90) і (164,79±17,33) мм рт. ст., P<0,001).

Три антигіпертензивних лікарських засоби на етапі скринінгу за даними анамнезу приймали 789 пацієнтів. Нормалізацію АТ спостерігали тільки у 120 (15,2 %) осіб. Серед комбінацій із трьох препаратів найчастіше (32,1 %) застосовували поєднання ІАПФ, БКК та діуретика.

Із пацієнтів з АТ понад 140/90 мм рт. ст., які приймали три препарати (n=669), більшість (85 %, n=567) застосовували вільну комбінацію, у вигляді кількох таблеток і тільки 102 (15 %) – фіксовану у вигляді однієї таблетки. У вільній комбінації 52,8 % пацієнтів приймали 1 таблетку з двома діючими речовинами та 1 – з однією діючою речовиною, інші приймали 3 таблетки з однією діючою речовиною.

Виявлено, що в осіб, які застосовували потрібну фіксовану комбінацію, АТ був нижчим, ніж у групі вільної комбінації (відповідно 163,4/91,5 і 164/94,19 мм рт. ст.). Відмінності між підгрупами щодо ДАТ були статистично значущими (P=0,031).

На етапі скринінгу не проводили аналіз прихильності до лікування, проте виявлена різниця щодо АТ у хворих, які приймали фіксовану і вільну комбінації, ймовірно, може бути пов'язана зі зручністю прийому меншої кількості таблеток для пацієнта під час застосування фіксованої комбінації.

До другої частини дослідження залучили 1213 пацієнтів – 48 % чоловіків і 52 % жінок, у яких на етапі скринінгу, незважаючи на прийом 2–3 препаратів (у середньому – 2,4), АТ перевищував цільовий рівень. Середній рівень САТ становив (169,27±15,41) мм рт. ст., ДАТ – (97,72±10,15) мм рт. ст. Середній вік пацієнтів становив 61,6 року, тривалість захворювання на АГ – 12 років, 96 % осіб знали про наявність у них АГ.

Курили 226 (18,63 %) пацієнтів, тривалість куріння становила (24,19±11,76) року, випадки передчасної серцево-судинної смертності у родичів спостерігали у 33,4 %, ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²) – у 535 (44,11 %), рівень глюкози крові ≥ 7,0 ммоль/л виявлено у 116 (12,4 %) осіб (табл. 2).

Якщо до категорії осіб з дисліпідемією відносити пацієнтів з відхиленням від норми хоча б одного із зазначених показників – рівня загального холестерину (ХС) > 5 ммоль/л; холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) > 3 ммоль/л; холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) < 1 ммоль/л для чоловіків і < 1,2 ммоль/л для жінок, то в цю категорію потрапляє 84 % осіб, залучених до другої частини дослідження. Підвищення рівня загального ХС > 5 ммоль/л спостерігали у 687 (71,5 %) пацієнтів.

Стенокардію напруження діагностовано у 32,07 % пацієнтів, ЦД – у 21,35 %, інфаркт міокарда в анамнезі відзначено у 12,45 %, інсульт – у 8 %, СН – у 20,36 %, захворювання нирок – у 6,68 %, атеросклеротичне ураження периферичних артерій – у 8,41 %, фібриляцію передсердь – у 8,9 %.

У другій частині дослідження лікарі проводили корекцію антигіпертензивної терапії. При цьому 1213 хворим з АГ і АТ > 140/90 мм рт. ст., котрі приймали 2–3 препарати, рекомендували перехід на прийом потрібної фіксованої комбінації. Метою призначення потрібної терапії лікарі амбулаторної практики на перше місце висунули поліпшення контролю АТ у 1138 (93,82 %) пацієнтів, краще запобігання серцево-судинному ри-

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів, залучених у другу частину дослідження (n=1213)

Показник	Значення
Середній вік, роки	61,64±9,80
Тривалість АГ, роки	12,47±8,60
САТ, мм рт. ст.	169,27±15,41
ДАТ, мм рт. ст.	97,72±10,15
АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.	126 (10,39 %)
АТ 160–179/100–109 мм рт. ст.	683 (56,31 %)
АТ > 180/110 мм рт. ст.	404 (33,31 %)
Кількість застосовуваних АГП	2,40±0,66
Два АГП на момент залучення	770 (63,5 %)
Три АГП на момент залучення	443 (36,5 %)
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	535 (44,11 %)
Куріння	226 (18,63 %)
Тривалість куріння, роки	24,19±11,76
Глюкоза крові, ммоль/л	5,57±1,47
Глюкоза крові ≥ 7,0 ммоль/л	116 (12,4 %)
Загальний ХС, ммоль/л	5,65±1,14
Загальний ХС > 5 ммоль/л	687 (71,5 %)
Тригліцериди, ммоль/л	1,99±1,27
Креатинін, ммоль/л	91,0±18,6
Стенокардія напруження	389 (32,07 %)
Інфаркт міокарда	151 (12,45)
Цукровий діабет	259 (21,35 %)
СН (без клінічних ознак застійної СН)	247 (20,36 %)
Фібриляція передсердь	108 (8,90 %)
Ураження периферичних артерій	102 (8,415)
Інсульт	97 (8 %)
Захворювання нирок	81 (6,7 %)

Примітка АГП – антигіпертензивний препарат.

зику у 1123 (92,58 %) пацієнтів і потім поліпшення прихильності пацієнтів до призначеної терапії у 949 (78,24 %) пацієнтів. Як потрібну фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів у 1207 (99 %) пацієнтів було обрано оригінальну комбінацію периндоприл / індапамід / амлодипін (Трипліksam, Servier, Франція), у 143 (11,8 %) пацієнтів рекомендовано прийом зазначеної фіксованої комбінації та продовження прийому β-АБ без зміни дозування. У 6 (0,5 %) пацієнтів рекомендовано прийом фіксованої комбінації індапаміду та амлодипіну.

Такий однотайний вибір лікарів щодо переважного призначення фіксованої комбінації периндоприлу/індапаміду/амлодипіну, незважаючи на передбачену протоколом можливість використання будь-якої з комбінацій, можна пояснити двома обставинами: 1) невеликою кількістю трикомпонентних антигіпертензивних лікарсь-

ких засобів, зареєстрованих в Україні на момент проведення дослідження; 2) широким діапазоном доз діючих речовин, представленим у препараті Трипліксам.

Слід зазначити, що на момент проведення дослідження в Україні зареєстровано лише три фіксовані комбінації, які містять три антигіпертензивних препарати: периндоприл / індапамід / амлодипін (Трипліксам), валсартан / гідрохлортиазид / амлодипін (Ексфорж Н), атенолол / хлорталідон / ніфедипін (Тонорма).

Як відомо, певним недоліком фіксованих комбінацій в одній таблетці порівняно з вільними, у вигляді прийому декількох таблеток, є фіксовані дози кожної з діючих речовин у конкретній лікарській формі. Тому особливо важливо, щоб фіксована комбінація препарату мала широкий спектр поєднання різних доз діючих складових. З цієї позиції Трипліксам (4 варіанти поєднання доз) має незаперечну перевагу перед іншими зареєстрованими в Україні препаратами. Препарат зареєстровано в таких фіксованих комбінаціях: периндоприл / індапамід / амлодипін відповідно: 5/1,25/5 мг; 5/1,25/10 мг; 10/2,5/5 мг і 10/2,5/10 мг. Це відкриває можливість індивідуального підбору доз зазначеної потрібної фіксованої комбінації кожному конкретному пацієнту. У другій частині дослідження 359 (29,8 %) пацієнтам лікарі рекомендували прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприл / індапамід / амлодипін (Трипліксам) у дозі 5/1,25/5 мг, 47 (3,9 %) – 5/1,25/10 мг, 430 (35,6 %) – у дозі 10/2,5/5 мг, 371 (30,1 %) – у дозі 10/2,5/10 мг на добу.

Через 2 міс прийому рекомендованої терапії 1191 пацієнт прийшов на повторний огляд, 22 пацієнти не прийшли і були вилучені з дослідження. 1172 (98,4 %) пацієнти повідомили, що приймають рекомендовану антигіпертензивну терапію і бажають застосовувати її надалі.

Через 2 міс прийому досліджуваного препарату зареєстровано статистично значуще зниження офісного АТ: САТ знизився з $(169,27 \pm 15,42)$ до $(133,15 \pm 9,06)$ мм рт. ст., середнє зниження САТ – $(36,12 \pm 14,98)$ мм рт. ст. ($P < 0,001$), ДАТ знизився з $(97,87 \pm 10,12)$ до $(82,78 \pm 6,98)$ мм рт. ст., середнє зниження ДАТ – $(15,09 \pm 10,59)$ мм рт. ст. ($P < 0,001$).

Серед пацієнтів з неконтрольованою АГ, які приймали 2–3 антигіпертензивні препарати, після корекції лікування в другій частині дослі-

дження – переходу на потрібну фіксовану комбінацію (периндоприл / індапамід / амлодипін (Трипліксам) – у 99 % хворих), цільового рівня АТ (АТ $< 140/90$ мм рт. ст.) досягнуто в 1120 (94,04 %) осіб. У 71 (5,96 %) пацієнта, незважаючи на зниження АТ, цього зробити не вдалося.

Значне зниження АТ порівняно з вихідним спостерігали незалежно від рівня АТ на момент залучення в дослідження: САТ/ДАТ знизився на $(23,74 \pm 8,70)/(10,37 \pm 7,10)$ мм рт. ст. у пацієнтів з вихідним АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.; на $(30,94 \pm 9,23/12,43 \pm 8,60)$ мм рт. ст. у хворих з вихідним АТ 160–179/100–109 мм рт. ст. і на $(48,6 \pm 16,0)/(21,01 \pm 11,90)$ мм рт. ст. у пацієнтів з вихідним АТ $> 180/110$ мм рт. ст. (для всіх змін $P < 0,0001$) (рис. 2).

Аналіз ефективності оригінальної фіксованої комбінації периндоприл / індапамід / амлодипін (Трипліксам) у групах хворих залежно від прийому двох або трьох антигіпертензивних препаратів показав статистично значуще зниження рівня АТ. Так, у групі хворих із неконтрольованою АГ під час прийому двох засобів перехід на оригінальний досліджуваний препарат забезпечив зниження АТ зі $(169,47 \pm 15,97)/(97,90 \pm 10,49)$ до $(132,57 \pm 9,47)/(82,35 \pm 7,02)$ мм рт. ст., середнє зниження становило $(36,9 \pm 15,09)/(15,54 \pm 10,82)$ мм рт. ст. (для всіх змін $P < 0,0001$). У групі хворих із неконтрольованою АГ під час прийому трьох препаратів перехід на оригінальну фіксовану комбінацію периндоприл / індапамід / амлодипін забезпечив

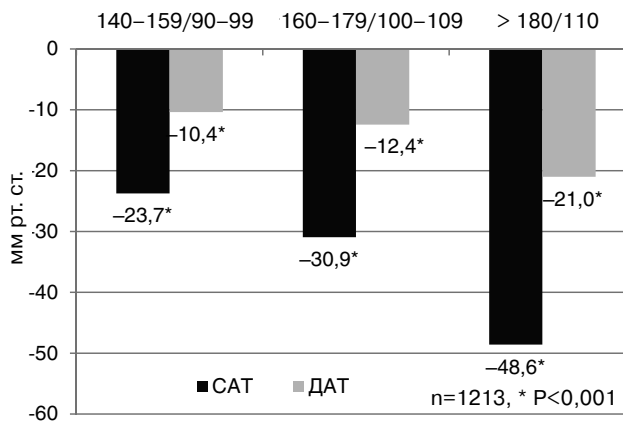


Рис. 2. АТ у хворих на артеріальну гіпертензію з АТ $> 140/90$ мм рт. ст. під час прийому 2–3 антигіпертензивних препаратів після переведення на прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну залежно від початкового рівня АТ.

Таблиця 3

Динаміка рівнів САТ і ДАТ під впливом переведення на прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну залежно від комбінованої терапії двома або трьома препаратами на момент залучення в дослідження

АГ терапія на момент залучення в дослідження	Кількість хворих	Показник	АТ, мм рт. ст.		P	Δ, мм рт. ст.
			Залучення в дослідження	Через 2 міс		
ІАПФ та діуретик	249	САТ	171,80±18,38	131,98±10,75	< 0,001	-39,82±16,67
		ДАТ	98,02±10,63	81,88±8,00	< 0,001	-16,14±11,38
ІАПФ та БКК	207	САТ	166,53±11,49	132,00±9,34	< 0,001	-34,52±11,42
		ДАТ	96,72±8,71	82,11±6,86	< 0,001	-14,61±8,77
БРА та діуретик	85	САТ	170,86±16,77	135,44±8,59	< 0,001	-35,42±15,75
		ДАТ	99,24±11,48	82,24±6,05	< 0,001	-17,00±10,18
БРА та БКК	83	САТ	165,78±10,19	131,10±7,57	< 0,001	-34,68±10,28
		ДАТ	98,36±9,22	82,81±6,50	< 0,001	-15,58±8,38
ІАПФ, діуретик та БКК	118	САТ	167,40±13,66	134,65±6,91	< 0,001	-32,75±14,25
		ДАТ	96,85±9,55	83,06±6,63	< 0,001	-13,76±10,65
БРА, діуретик та БКК	37	САТ	169,19±14,74	134,84±9,63	< 0,001	-34,35±15,93
		ДАТ	100,70±10,80	83,32±8,90	< 0,001	-17,38±11,03

зниження АТ з (168,92±14,43)/ 97,8±9,43 до (134,18±8,18)/(83,52±6,86) мм рт. ст., середнє зниження становило (34,74±14,70)/(14,29±10,12) мм рт. ст. (для всіх змін P<0,0001).

Крім того, терапія фіксованою комбінацією забезпечила ефективне зниження АТ порівняно з початковими значеннями незалежно від попереднього антигіпертензивного лікування. Динаміку САТ і ДАТ на тлі лікування в групах пацієнтів залежно від вихідної терапії представлено в табл. 3.

Таким чином, переведення на потрібну фіксовану комбінацію (периндоприл / індапамід / амлодипін (Трипліксам) – у 99 %) пацієнтів із неконтрольованою АГ під час прийому 2–3 антигіпертензивних препаратів статистично значуще знижувало офісний АТ, що приводило до досягнення контролю АТ (АТ < 140/90 мм рт. ст.) у 94 % пацієнтів. Статистично значуще зниження АТ спостерігали у всіх підгрупах хворих незалежно від початкової терапії і рівня АТ.

Пацієнти оцінили за візуально аналоговою шкалою (вища оцінка – 10 балів) свою задоволеність застосовуваною терапією. Оцінка пацієнтів становила 9,21 бала, що свідчить про високий рівень задоволеності хворих ефективністю терапії.

Після оцінки ефективності рекомендованої терапії через 2 міс прийому лікарі – учасники дослідження порекомендували хворим продовжити застосовувану терапію. При цьому дозу потрібної фіксованої комбінації для подальшого прийому не змінили у 1039 (87,98 %) пацієнтів, збільшили – у 74 (6,27 %), зменшили – у 56 (4,74). Тільки 22 (1,9 %) хворим для корекції АТ, крім фіксованої комбінації периндоприл / інда-

памід / амлодипін, додатково призначено інші антигіпертензивні засоби.

Прийом досліджуваної фіксованої комбінації було скасовано у 12 (1,0 %) хворих у зв'язку з розвитком побічних ефектів: гіпотензії (6 (0,5 %)), набряку гомілки (4 (0,3 %)), сухого кашлю (2 (0,16 %)). Низький відсоток побічної дії лікування зумовлений тим, що пацієнти до призначення потрібної фіксованої комбінації вже приймали 2 або 3 антигіпертензивних препарати.

Таким чином, потрібна фіксована комбінація периндоприл / індапамід / амлодипін (Трипліксам) є ефективним і безпечним вибором для лікування пацієнтів із неконтрольованою АГ під час прийому 2–3 антигіпертензивних препаратів.

Висновки

1. В амбулаторній практиці в Україні 2/3 (70 %) пацієнтів з артеріальною гіпертензією призначається 2–3 антигіпертензивних препарати, при цьому у 82 % із них під час контролю артеріального тиску його рівень перевищував цільові значення.

2. Пацієнти з неконтрольованим артеріальним тиском, які за даними анамнезу приймали 2–3 антигіпертензивних препарати, – це особи з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком, хворі з коморбідними станами: артеріальна гіпертензія в поєднанні зі стенокардією напруження (32 %), цукровим діабетом (21,35 %), інфарктом міокарда в анамнезі

(12,45 %), інсультом (8 %), серцевою недостатністю (20,36 %), захворюванням нирок (6,68 %), фібриляцією передсердь (8,9 %), які потребують корекції антигіпертензивної терапії для ефективного зниження артеріального тиску, зменшення серцево-судинного ризику і поліпшення прихильності.

3. Перехід на оригінальну потрійну фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів (периндоприлу, амлодипіну та індапаміду) значно підвищує ефективність антигіпертензивної терапії і дозволяє досягти контролю артеріального тиску в 94 % хворих на артеріальну гіпертензію, у яких раніше не досягали його під час прийому 2–3 антигіпертензивних препаратів. Статистично значуще зниження рівня артеріального тиску під час прийому оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну спостерігали в усіх підгрупах хворих, незалежно від початкової терапії і рівня артеріального тиску.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження ТРИУМФ (Антигіпертензивна терапія в Україні – оптимізація артеріального тиску в Фокусі).

Література

1. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України.– 2009.– № 3.– С. 34–35.
2. Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С. та ін. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Аналітично-статистичний посібник.– К.: СПД ФО «Коломіцин В. Ю.», 2012.– 211 с.
3. Лутай М.И., Пархоменко А.Н., Лысенко А.Ф. и др. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 3.– С. 13–21.
4. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. – К., 2012. – 107 с.
5. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016. – К., 2012. – 107 с.
6. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // Am. J. Med.– 2007.– Vol. 120.– P. 713–719.
7. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al., and the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // New Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 358.– P. 1887–1898.
8. Dolan E., Stanton A.V., Thom S. et al., on behalf of the ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy // J. Hypertens.– 2009.– Vol. 27.– P. 876–885.
9. Gupta A., Arshad S., Poulter N. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis // Hypertension.– 2010.– Vol. 55.– P. 399–407.
10. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al., and the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // New Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 359.– P. 2417–2428.
11. Lynch W., Markosyan K., Melkonian A.K. et al. Effect of antihypertensive medication adherence among employees with hypertension // Am. J. Manag. Care.– 2009.– Vol. 15.– P. 871–880.
12. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al., and the ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet.– 2007.– Vol. 370.– P. 829–840.
13. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result // Chin. Med. J. (Engl).– 1995.– Vol. 108.– P. 710–717.
14. Pittman D., Tao Z., Chen W., Stettin G. Antihypertensive medication adherence and subsequent healthcare utilization and costs // Am. J. Manag. Care.– 2010.– Vol. 16.– P. 568–576.
15. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet.– 2001.– Vol. 358.– P. 1033–1041.
16. Valentino V.A., Wilson M.D., Weart W., Bakris G.L. A perspective on converting enzyme inhibitors and calcium channel antagonists in diabetic renal disease // Arch. Intern. Med.– 1991.– Vol. 151.– P. 2367–2372.
17. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // Hypertension.– 2005.– Vol. 46.– P. 386–392.
18. Vivian E.M., Goebig M.L. Slowing the progression of renal disease in diabetic patients // Ann. Pharmacother.– 2001.– Vol. 35.– P. 452–463.
19. Xie L., Frech-Tamas F., Marrett E., Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy // Curr. Med. Res. Opin.– 2014.– Vol. 30 (12).– P. 2415–2422.
20. Yang W., Chang J., Kahler K. et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives // Curr. Med. Res. Opin.– 2010.– Vol. 26.– P. 2065–2076.

Надійшла 1.08.2016 р.

Список лікарів – учасників дослідження ТРИУМФ

Артеменко Н.Г. (Запоріжжя), Батанова І.В. (Харків), Безсмертна Г.О. (Одеса), Бережна Т.П. (Харків), Бессмертна О.В. (Одеса), Биковська Л.Ю. (Дніпро), Білоус Н.М. (Харків), Бланкман І.В. (Київ), Бонар О.О. (Хмельницький), Бондаренко Т.І. (Харків), Глуговський О.Л. (Київ), Гнезділова З.М. (Київ), Головата В.А. (Київ), Грива А.В. (Київ), Залізняк О.В. (Харків), Козловська І.Д. (Київ), Кравців В.В. (Львів), Крамаренко В.В. (Дніпро), Кривякіна В.Т. (Дніпро), Ктітарєва В.І. (Київ), Лазаренко Л.В. (Київ), Магдаліц Т.І. (Харків), Максим Г.Я. (Львів), Медведик С.М. (Дніпро), Мец В.А. (Запоріжжя), Мінаєва С.О. (Львів), Мірошник Т.Д. (Харків), Назарова І.Л. (Запоріжжя), Находнова М.М. (Одеса), Носова Н.М. (Київ), Пешко І.П. (Львів), Погрібна О.М. (Одеса), Пророченко І.В. (Київ), Розанова В.П. (Київ), Саввова Г.В. (Одеса), Савранчук О.В. (Київ), Самоликін О.Ф. (Київ), Сергєєва Л.В. (Київ), Степаненко О.С. (Харків), Суєвалова Л.В. (Дніпро), Тищенко О.В. (Київ), Трубич І.М. (Львів), Химко Н.Р. (Львів), Ціва Т.А. (Київ), Чепка І.М. (Львів), Чушак С.С. (Львів), Шарупіч Ю.П. (Київ), Шевченко Т.І. (Харків), Шпак К.О. (Дніпро), Щепіна Н.В. (Хмельницький).

Эффективность комбинированной терапии артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования ТРИУМФ

М.И. Лутай от имени участников исследования ТРИУМФ

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

Цель работы – оценить результаты достижения контроля артериального давления (АД) в общей популяции лиц с артериальной гипертензией (АГ) при амбулаторном наблюдении в зависимости от количества применяемых антигипертензивных препаратов, а также изучить профиль пациентов с неконтролируемой АГ, которые одновременно принимают два или три антигипертензивных средства.

Материал и методы. Мультицентровое проспективное исследование ТРИУМФ (АнтигиперТензивная теРаПИя в Украине – оптимизация артериального давления в Фокусе) проводили с 14.12.2015 г. по 02.04.2016 г. В первой части исследования, во время скрининга 3953 пациентов с АГ, установлено, что два или три антигипертензивных препарата принимали, по данным анамнеза, 2772 больных, это составляло более 2/3 (70,1 %) всей группы пациентов. При этом у 82 % (n=2271) этих пациентов АД во время амбулаторного лечения превышало целевые уровни. Во вторую часть исследования включили 1213 лиц, у которых на этапе скрининга, несмотря на прием 2–3 препаратов, АД превышало целевой уровень – менее 140/90 мм рт. ст. Во второй части исследования врачи проводили коррекцию антигипертензивной терапии и рекомендовали 1213 больным переход на прием тройной фиксированной комбинации. У 1207 (99 %) пациентов была выбрана оригинальная комбинация периндоприл / индапамид / амлодипин (Трипликсам, Servier, Франция), у 143 (11,8 %) пациентов рекомендован прием указанной фиксированной комбинации и продолжение приема β-адреноблокаторы без изменения дозировки.

Результаты. Через 2 мес приема рекомендованной терапии зарегистрировано статистически значимое снижение офисного АД: САД снизилось с 169,27 до 133,15 мм рт. ст., среднее снижение САД – 36,12 мм рт. ст. (P<0,001), ДАД снизилось с 97,87 до 82,78 мм рт. ст., среднее снижение ДАД – 15,09 мм рт. ст. (P<0,001). Среди пациентов с неконтролируемой АГ, принимавших 2–3 антигипертензивных препарата, после коррекции лечения во второй части исследования – перехода на оригинальную тройную фиксированную комбинацию (периндоприл / индапамид / амлодипин (Трипликсам) – у 99 % больных), целевого уровня АД достигнуто у 1120 (94,04 %) лиц. Значительное снижение АД по сравнению с исходным наблюдали независимо от уровня АД на момент включения в исследование: САД/ДАД снизилось на (23,74±8,70)/(10,37±7,10) мм рт. ст. у пациентов с исходным АД 140–159/90–99 мм рт. ст.; на (30,94±9,23/12,43±8,60) мм рт. ст. у больных с исходным АД 160–179/100–109 мм рт. ст. и на (48,6±16,0)/(21,01±11,90) мм рт. ст. у пациентов с исходным АД > 180/110 мм рт. ст. (для всех изменений P<0,0001). Статистически значимое снижение АД наблюдали во всех подгруппах больных независимо от начальной терапии. У 12 (1,0 %) лиц терапию отменили в связи с развитием побочных эффектов: гипотензии (0,5 %), отека голени (0,3 %), сухого кашля (0,16 %). В целом пациенты оценили свою удовлетворенность эффективностью применяемой терапии как 9,2 балла, что соответствует высокому уровню (высшая оценка – 10 баллов). 1172 (98,4 %) пациента сообщили, что желают применять рекомендованную антигипертензивную терапию и в дальнейшем.

Выводы. Переход на оригинальную тройную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов (периндоприла, амлодипина и индапамида) значительно повышает эффективность антигипертензивной терапии и позволяет достичь контроля АД у 94 % больных АГ, которые ранее не достигали его во время приема 2–3 антигипертензивных препаратов. Статистически значимое снижение АД во время приема фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина наблюдали во всех подгруппах больных, независимо от начальной терапии и АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контроль артериального давления, антигипертензивная терапия, тройная фиксированная медикаментозная комбинация, периндоприл, индапамид, амлодипин.

Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study

M.I. Lutay, on behalf of the TRIUMF multicenter study group

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

The aim of investigation – to evaluate blood pressure (BP) control in the general population of patients with arterial hypertension (AH) during outpatient follow-up depending on number of antihypertensive drugs, to study the profile of patients with AH receiving two or three antihypertensive drugs.

Material and methods. Multicenter prospective study TRIUMF (Antihypertensive therapy in Ukraine – optimization of blood pressure in focus) was performed since 14.12.2015 to 02.04.2016. Among 3953 screened patients, 2772 received two or three antihypertensive drugs (70.1 %) by anamnesis data. In 82 % (n=2271) of them BP was higher than target. In 1213 patients triple fixed combination perindopril/indapamide/amlodipine was recommended, 143 (11.8 %) patients in addition to mentioned triple combination continued receiving β -blocker without change of the dosage.

Results. In 2 months of the recommended treatment systolic BP decreased from 169.27 to 133.15 mm Hg, diastolic BP – from 97.87 to 82.78 mm Hg ($P<0.001$). After transfer to triple fixed combination target BP was achieved in 1120 (94.04 %) patients. Decrease of BP didn't depend on initial BP, was statistically significant in all subgroups, independent on the initial therapy. The therapy was interrupted in 12 (1 %) patients due to side effects. The patients evaluated their satisfaction with treatment at 9.2 points (the highest score is 10 points).

Conclusions. Switching to original triple combination of perindopril, amlodipine and indapamide significantly increases efficiency of antihypertensive therapy, making possible to achieve BP control in 94 % patients previously uncontrolled on two or three antihypertensive agents. Decrease of BP was achieved in all subgroups of patients, independent on the initial BP level.

Key words: arterial hypertension, control of blood pressure, antihypertensive therapy, fixed triple drug combination, perindopril, indapamide, amlodipine.

УДК 616.12-008.31.1-085

Співвідношення рівнів офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією на різних етапах алгоритмізованого антигіпертензивного лікування в реальній клінічній практиці

К.М. Амосова, Ю.В. Руденко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, офісний артеріальний тиск, домашній артеріальний тиск, антигіпертензивна терапія, маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія

За сучасними рекомендаціями, основним методом діагностики артеріальної гіпертензії (АГ) визнано офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), а досягнення його цільового рівня < 140/90 мм рт. ст. вважають основним критерієм якісного лікування [16]. Проте майже в 15 % осіб у загальній популяції та у 30–40 % пацієнтів, яким призначено антигіпертензивну терапію, АТ, визначений у результаті добового амбулаторного моніторингу або домашнього самостійного вимірювання, перевищує рекомендовані рівні (135/85 мм рт. ст.), попри оптимальний контроль офісного АТ [9]. Такий феномен отримав назву маскованої АГ, а у хворих, котрі вже лікують АГ, – маскованої неконтрольованої АГ [9].

Маскована неконтрольована АГ у хворих, що лікуються, за даними домашнього вимірювання АТ, асоціюється з ризиком смерті від серцево-судинних причин – вищим порівняно з таким у нелікованих пацієнтів з гіпертензією «білого халата» та зіставним із таким у хворих з неконтрольованим офісним і домашнім АТ [23]. Сучасні дослідження повідомляють також про асоціацію маскованої АГ із ураженням органів-мішеней [8, 24]. Згідно з даними літератури, маскована АГ, за відсутності лікування, у найближчій перспективі перетворюється на неконтрольовану –

з підвищенням також і офісного АТ. Так, за даними канадського популяційного дослідження із залученням 1669 чоловіків і жінок без серцево-судинних захворювань, через 3 і 5 років спостереження маскована АГ збереглася відповідно в 38 та 18,5 % осіб, а в 26 та 37 % випадках прогресувала до неконтрольованої АГ [26]. Проте даних щодо стійкості цього феномену під впливом систематичного медикаментозного лікування АГ та терапевтичних можливостей щодо запобігання її конвертації в АГ із підвищеним як офісним, так і домашнім АТ наразі немає.

Мета роботи – оцінити віддалені результати антигіпертензивного лікування за спрощеним покроковим алгоритмом щодо співвідношення рівнів офісного і домашнього артеріального тиску залежно від такого через 1 місяць терапії у хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

Матеріал і методи

До відкритого проспективного дослідження впродовж березня – травня 2012 р. 54 амбулаторні кардіологи м. Києва залучили 501 особу віком 35–75 років (середній вік (58,0±9,5) року, 221 (44,1 %) чоловік) із неускладненою есенці-

альною АГ з АТ, що перевищував 160/100 мм рт. ст. в осіб, які раніше не лікувалися, або 140/90 мм рт. ст. у таких, кому антигіпертензивна терапія була призначена раніше. Докладні дані щодо протоколу дослідження та критеріїв незалучення до нього опубліковано раніше [1].

Офісний АТ лікарі визначали автоматичним приладом Microlife BPW200 з універсальною манжетою. Для самостійного вимірювання АТ усі хворі застосовували осцилометричні автоматичні прилади Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифіковані для використання в домашніх умовах [7]. Пацієнтам надавали усні та письмові інструкції щодо самостійного вимірювання АТ, який вони визначали не менш ніж двічі на добу перед сніданком та перед сном протягом принаймні 7 послідовних днів перед візитом до лікаря із фіксацією результатів вимірювань у щоденнику [18].

Контрольовану АГ у хворого діагностували в разі офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. та домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст., гіпертензію «білого халата» – у разі офісного систолічного АТ (САТ) \geq 140 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) \geq 90 мм рт. ст. і домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст., масковану неконтрольовану АГ – у разі офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. та домашнього САТ \geq 135 мм рт. ст. та/або ДАТ \geq 85 мм рт. ст., неконтрольовану АГ – у разі офісного САТ \geq 140 мм рт. ст. та/або ДАТ \geq 90 мм рт. ст. і домашнього САТ \geq 135 мм рт. ст. та/або ДАТ \geq 85 мм рт. ст. [17].

Упродовж 6 міс проводили 6 візитів: початковий, через 7 діб, 1, 2, 3 і 6 міс. На 1-му візиті, після відміни попередньої антигіпертензивної терапії, якщо така була призначена (за винятком β -адреноблокаторів у хворих на ішемічну хворобу серця), усім хворим призначали фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну (бі-престаріум, «Серв'є», Франція) у дозах 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг 1 раз на добу за рішенням лікаря (крок 1), ацетилсаліцилову кислоту та статини. На кожному з наступних візитів лікарі, у разі недосягнення цільового офісного АТ (<140/90 мм рт. ст.), відповідно до покрокового уніфікованого алгоритму лікування підвищували дозу фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну до максимальної переносної (крок 2) та, за потребою, послідовно призначали індапамід-ретард (арифон-ретард, «Серв'є», Франція) у дозі 1,5 мг 1 раз на добу (крок 3), спіронолактон у дозі 25 мг двічі на добу (крок 4), моксонідин

у дозі 0,2–0,6 мг на добу або доксазозин у дозі 4–8 мг на добу (крок 5).

У хворих, які отримували антигіпертензивну терапію до залучення в дослідження, на 1-му візиті та в усіх хворих на останньому візиті визначали прихильність до лікування за допомогою анкети [12].

Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Для порівняння категорійних змінних використовували тест χ^2 . Для визначення статистичної значущості відмінностей середніх величин показників у разі нормального розподілу даних у вибірці використовували парний та непарний t-критерій Стьюдента, у разі ненормального розподілу даних у вибірці – непараметричні критерії Вілкоксона для зв'язаних сукупностей, критерії Манна – Уїтні та Колмогорова – Смірнова для незалежних сукупностей.

Результати та їх обговорення

Через 1 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії були доступні дані вимірювання офісного та домашнього АТ у 440 (87,8 %) пацієнтів з 501 залученого в дослідження. За співвідношенням досягнутих рівнів офісного та домашнього АТ у зазначений термін їх поділили на чотири групи: 120 (27,3 %) хворих із контрольованою АГ (1-ша група), 73 (16,6 %) – із маскованою неконтрольованою АГ (2-га група), 17 (3,8 %) – із гіпертензією «білого халата» (3-тя група) та 230 (52,3 %) – з неконтрольованою АГ (4-та група). На 5-му та 6-му візитах, тобто через 3 та 6 міс спостереження, були доступні дані 425 (96,7 %) хворих, зокрема 70 (95,9 %) пацієнтів 1-ї групи, 118 (98,3 %) – 2-ї, 17 (100 %) – 3-ї та 220 (95,7 %) – 4-ї групи.

Аналіз вихідних клінічних, антропометричних та демографічних даних хворих показав, що всі чотири групи були зіставними за віком пацієнтів, середніми показниками індексу маси тіла (ІМТ), швидкості клубочкової фільтрації, глюкози крові та загального холестерину, а також кількістю курців та осіб зі спадковістю, обтяженою щодо серцево-судинних захворювань (усі $P < 0,05$; табл. 1).

У хворих з неконтрольованою АГ, порівняно з пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, середні величини вихідних офісних САТ, ДАТ та ЧСС були статистично значуще більшими, так само, як і частка осіб з вихідним рівнем САТ \geq 180 мм рт. ст. та

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів залежно від співвідношення рівнів домашнього і офісного АТ через 1 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії

Показник	1-ша група (n=120)	2-га група (n=73)	3-тя група (n=17)	4-та група (n=230)
Вік \geq 70 років	16 (13,3 %)	11 (15,1 %)	1 (5,9 %)	26 (11,3 %)
Середній вік, роки	58,1 \pm 9,4	58,4 \pm 10,6	57,7 \pm 8,8	57,6 \pm 9,3
Чоловіки	37 (30,8 %)	36 (49,3 %)*	7 (41,2 %)	116 (50,4 %)**
ІМТ \geq 30 кг/м ²	44 (36,7 %)	37 (50,7 %)	9 (52,9 %)	112 (48,7 %)
Середній ІМТ, кг/м ²	29,5 \pm 4,2	30,9 \pm 5,0	30,0 \pm 3,5	30,8 \pm 4,7
Вихідний САТ \geq 180 мм рт. ст.	9 (7,5 %)	5 (6,8 %)	1 (5,9 %)	60 (26,1 %)**
Вихідна ЧСС у спокої \geq 75 за 1 хв	41 (34,2 %)	30 (41,1 %)	6 (35,3 %)	135 (58,7 %)**
Середня вихідна ЧСС у спокої, за 1 хв	71,7 \pm 7,8	73,4 \pm 8,8	71,6 \pm 11,8	77,3 \pm 10,0**
Стабільна стенокардія I-II ФК	28 (23,3 %)	20 (27,4 %)	6 (35,3 %)	77 (33,5 %)*
Цукровий діабет 2-го типу	13 (10,8 %)	13 (17,8 %)	3 (17,6 %)	46 (20,0 %)*
Загальний холестерин, ммоль/л	5,7 \pm 1,3	5,8 \pm 1,2	5,4 \pm 1,0	6,1 \pm 1,2
Глюкоза натще, ммоль/л	5,1 \pm 0,8	5,3 \pm 1,0	5,0 \pm 0,8	5,4 \pm 1,2
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/(хв \cdot 1,73 м ²)	90,4 \pm 22,7	97,5 \pm 26,2	93,2 \pm 20,7	98,9 \pm 26,5
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	41 (34,2 %)	24 (32,9 %)	4 (23,5 %)	77 (33,5 %)
Куріння	17 (14,2 %)	15 (20,5 %)	2 (11,8 %)	50 (21,7 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, **** $P < 0,0001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 2-ї групи: ° $P < 0,001$. ЧСС – частота скорочень серця; ФК – функціональний клас; ССЗ – серцево-судинні захворювання.

ЧСС \geq 75 за 1 хв (див. табл. 1). У них частіше, ніж у пацієнтів з контрольованим офісним та домашнім АТ, виявляли цукровий діабет 2-го типу та стабільну стенокардію I-II ФК ($P < 0,05$). Частка чоловіків у 1-й групі була меншою, ніж у 2-й ($P < 0,05$) та 4-й ($P < 0,001$). Кількість медикаментозних засобів для зниження АТ у пацієнтів, які лікувалися до залучення в дослідження, була зіставною у хворих усіх груп (табл. 2). Проте пацієнтів 4-ї групи частіше, ніж хворих 1-ї, лікували β -адреноблокаторами, що ймовірно, пояснюється більшою кількістю осіб зі стабільною стенокардією напруження I-II ФК у цій групі.

У хворих 4-ї групи, в яких терапевтичних цілей не було досягнуто попри антигіпертензивне лікування упродовж 1 міс, середні величини як офісного, так і домашнього САТ і ДАТ перевищували такі в пацієнтів 1-ї та 2-ї груп не тільки на час залу-

чення в дослідження, а і впродовж усього терміну лікування незважаючи на більшу інтенсивність терапевтичної інтервенції (табл. 3–5).

Порівняння середніх рівнів офісного АТ у хворих з контрольованою та маскованою неконтрольованою АГ показало, що, попри його зіставний вихідний рівень, в останніх САТ упродовж усього терміну, а ДАТ упродовж 2 міс лікування був статистично значуще вищим (див. табл. 3). Аналіз даних домашнього вимірювання АТ виявив подібну закономірність щодо зіставлення середніх рівнів АТ у пацієнтів досліджуваних груп (див. табл. 4).

Пацієнтам 4-ї групи порівняно з хворими 1-ї і 2-ї як через 1 міс, так і на завершальному етапі дослідження зі статистично значуще більшою частотою призначали три препарати та максимальну дозу фіксованої комбінації периндоприлу

Таблиця 2

Антигіпертензивна терапія до залучення в дослідження

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
Не лікувалися раніше	25 (20,8 %)	19 (26,0 %)	1 (5,9 %)	33 (14,3 %)
Монотерапія	26 (21,7 %)	11 (15,1 %)	5 (29,4 %)	46 (20,0 %)
Два препарати	46 (38,3 %)	25 (34,2 %)	8 (47,1 %)	90 (39,1 %)
Три препарати і більше	23 (19,2 %)	18 (24,7 %)	3 (17,6 %)	60 (26,1 %)
Бета-адреноблокатори	39 (32,5 %)	32 (43,8 %)	7 (41,2 %)	117 (50,9 %)*

Примітка. * Різниця щодо показника у хворих 1-ї групи статистично значуща ($P < 0,02$).

Таблиця 3

Динаміка середніх рівнів офісного САТ та ДАТ упродовж періоду дослідження

Візит	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Початковий	159,2±12,5**	94,8±9,7**	160,3±12,5**	95,6±10,4*	160,4±10,9	93,0±8,4	170,8±12,9	98,6±9,3
Через 7 днів	138,5±14,0**	83,0±8,8**	143,3±10,2 ^{ooo}	86,0±9,0 ^o *	149,1±10,4	86,2±6,6	160,4±13,7	93,5±8,4
Через 1 місяць	127,7±7,3**	77,0±5,8**	133,3±5,4 ^{oooo}	79,4±6,9 ^o *	144,8±8,4	80,8±4,9	152,0±10,6	88,8±7,2
Через 2 місяці	125,6±8,4**	76,3±6,8**	132,1±7,0 ^{oooo}	78,9±7,0 ^o *	136,3±6,9	77,6±5,4	143,4±9,7	85,7±7,8
Через 3 місяці	125,8±8,3*	76,1±6,2*	130,8±10,4 ^{oooo}	77,5±9,6*	132,2±10,2	76,5±4,6	137,9±9,0	82,7±6,9
Через 6 місяців	125,3±7,0*	75,9±6,2*	128,5±8,2 ^{ooo}	77,3±7,5*	136,8±12,3	80,0±5,5	134,4±8,5	81,5±6,7

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в той самий термін у пацієнтів 4-ї групи: * $P < 0,001$; ** $P < 0,0001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в той самий термін у пацієнтів 1-ї групи: ^o $P < 0,02$; ^{oo} $P < 0,01$; ^{ooo} $P < 0,001$.

Таблиця 4

Динаміка середніх рівнів домашнього САТ та ДАТ упродовж періоду дослідження

Візит	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
Через 7 днів	137,6±13,7**	81,6±8,7**	143,0±10,7***	85,3±9,6***	137,3±13,7	81,4±6,3	157,9±12,3	92,6±8,6
Через 1 місяць	124,9±6,5**	74,7±5,5**	135,4±6,0 ^{oooo}	80,8±7,8 ^{ooo}	128,8±4,3	76,6±4,7	149,1±10,6	88,0±7,7
Через 2 місяці	124,9±7,7**	75,1±6,7**	131,5±7,1 ^{oooo}	78,1±7,5 ^{ooo}	131,4±9,3	76,4±4,8	140,7±9,8	84,4±8,0
Через 3 місяці	123,4±7,8**	74,8±6,1**	129,7±7,7 ^{oooo}	76,4±6,9**	129,1±8,0	75,3±4,9	136,2±9,3	82,1±7,6
Через 6 місяців	124,5±6,2**	74,9±6,3**	128,1±7,5 ^{ooo}	76,2±7,6*	128,6±6,7	76,0±3,9	132,5±7,9	79,9±7,1

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в той самий термін у пацієнтів 4-ї групи: * $P < 0,001$; ** $P < 0,0001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в той самий термін у пацієнтів 1-ї групи: ^o $P < 0,01$; ^{oo} $P < 0,001$.

Таблиця 5

Антигіпертензивна терапія через 1 та 6 місяців алгоритмізованого лікування

Терапія	Термін	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
2 препарати (фіксована комбінація периндоприлу та амлодипіну)	1 місяць	106 (88,3 %) ^{***}	57 (78,1 %) ^{***}	16 (94,1 %)	102 (44,3 %)
	6 місяців ¹	100 (84,7 %) ^{***}	52 (74,3 %) ^{***}	15 (88,2 %)	95 (43,2 %)
3 препарати	1 місяць	12 (10 %) ^{***}	13 (17,8 %) ^{***}	0	106 (46,1 %)
	6 місяців ¹	14 (11,9 %) ^{***}	13 (18,6 %) ^{**}	1 (5,9 %)	91 (41,4 %)
≥ 4 препаратів	1 місяць	2 (1,7 %) [*]	3 (4,1 %)	1 (5,9 %)	22 (9,6 %)
	6 місяців ¹	4 (3,4 %) [*]	5 (7,1 %)	1 (5,9 %)	34 (15,5 %)
Фіксована комбінація периндоприлу та амлодипіну в дозі 10/10 мг	1 місяць	22 (18,3 %) ^{***}	14 (19,2 %) ^{**}	3 (17,6 %)	121 (52,6 %)
	6 місяців ¹	21 (17,8 %) ^{***}	14 (20,0 %) ^{**}	3 (17,6 %)	129 (58,6 %)

Примітка. ¹ Кількість пацієнтів на завершальному візиті у 1-й, 2-й, 3-й та 4-й групах становила відповідно 118, 70, 17 та 220 осіб. Різниця показників порівняно з такими у хворих 4-ї групи статистично значуща: * $P < 0,02$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

й амлодипіну (див. табл. 5). Режими лікування пацієнтів з груп контрольованої та маскованої АГ у зазначені терміни не відрізнялися.

Частка пацієнтів з цільовим офісним АТ у 2-й групі через 2 місяці антигіпертензивної алгоритмізованої терапії, порівняно з такою через 1 місяць, статистично значуще зменшилася, а з рекомендованим домашнім АТ – зросла. Проте в зазначений термін досягти контролю як офісного, так і домашнього АТ вдалося в меншій кількості хво-

рих 2-ї групи, ніж 1-ї ($P < 0,01$ та $P < 0,0001$ відповідно; рис. 1, 2).

Частка пацієнтів з цільовим рівнем офісного АТ у 1-й групі через 2, 3 та 6 місяців лікування перевищувала таку в 4-й групі, а з домашнім АТ $< 135/85$ мм рт. ст. та з одночасним контролем офісного та домашнього АТ – 2-й та 4-й. У 4-й групі рівень контролю офісного та домашнього АТ на подальших етапах лікування зростав, однак упродовж усього терміну спостереження

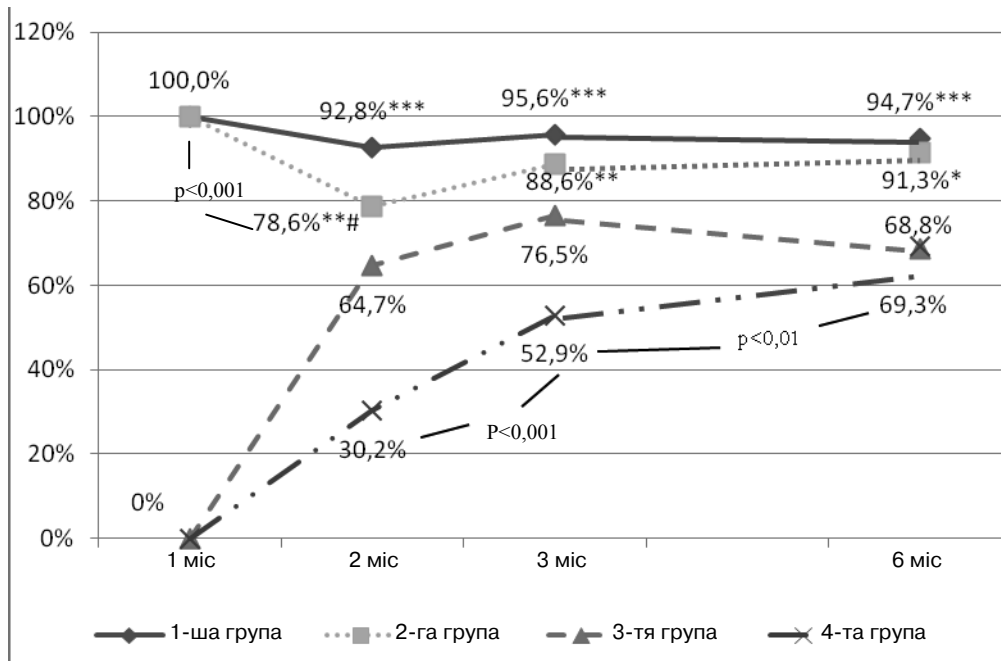


Рис. 1. Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ у динаміці спостереження. Різниця щодо показників у хворих 4-ї групи в той самий термін статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$. Різниця щодо показників у хворих 1-ї групи в той самий термін статистично значуща: # $P < 0,01$.

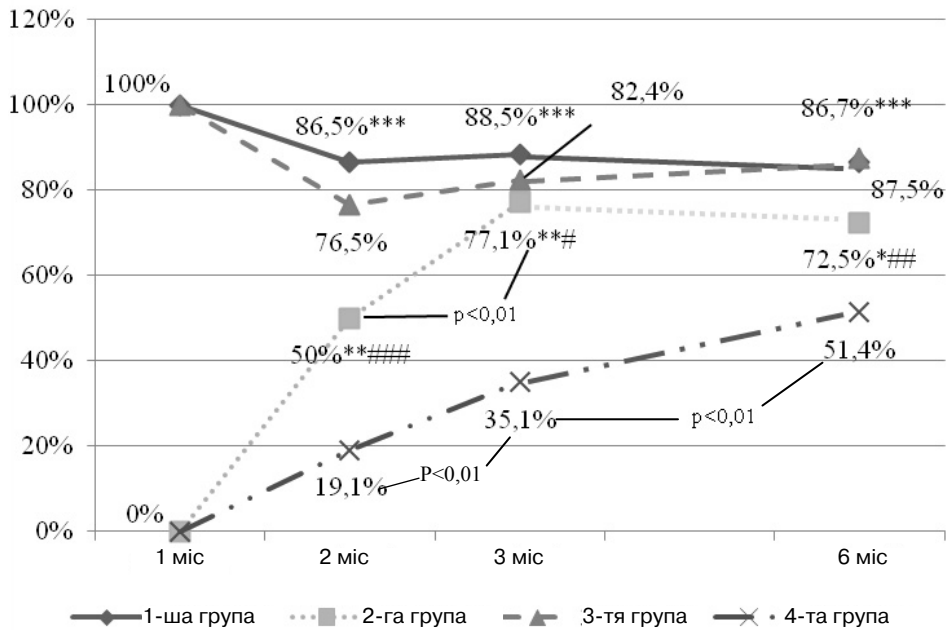


Рис. 2. Частка хворих з рівнем домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст. у динаміці спостереження. Різниця щодо показників у хворих 4-ї групи в той самий термін статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$. Різниця щодо показників у хворих 1-ї групи в той самий термін статистично значуща: # $P < 0,04$; ## $P < 0,03$; ### $P < 0,001$.

Таблиця 6

Розподіл хворих за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного й рекомендованого домашнього АТ через 6 міс

Офісний АТ, мм рт. ст.	Домашній АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n=118)	2-га група (n=70)	3-тя група (n=17)	4-та група (n=220)
< 140/90	< 135/85	97 (82,2 %) ^{***}	48 (68,6 %) ^{°°°}	11 (64,7 %)	102 (46,4 %)
< 140/90	≥ 135/85	13 (11,0 %) [*]	16 (22,9 %) ^{°°}	1 (5,9 %)	51 (23,2 %)
≥ 140/90	< 135/85	5 (4,2 %) [§]	2 (2,9 %) [§]	4 (23,5 %) ^{**}	10 (4,5 %)
≥ 140/90	≥ 135/85	3 (2,5 %) ^{***}	4 (5,7 %) ^{**}	1 (5,9 %)	57 (25,9 %)

Примітка. Різниця щодо показників у хворих 4-ї групи статистично значуща: * $P < 0,02$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,0001$. Різниця щодо показників у хворих 1-ї групи статистично значуща: ° $P < 0,03$; °° $P < 0,01$. Різниця щодо показників у хворих 3-ї групи статистично значуща: § $P < 0,01$.

Таблиця 7

Динаміка прихильності хворих до лікування

Прихильність	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	Початок дослідження (n=95)	Завершення дослідження (n=118)	Початок дослідження (n=54)	Завершення дослідження (n=70)	Початок дослідження (n=16)	Завершення дослідження (n=17)	Початок дослідження (n=196)	Завершення дослідження (n=220)
Висока	15 (15,8 %)	54 (45,8 %) ^{***}	9 (16,7 %)	35 (50 %) ^{**}	3 (18,8 %)	9 (52,9 %) [*]	38 (19,4 %)	117 (53,2 %) ^{***}
Помірна	31 (32,6 %)	54 (45,8 %) [*]	12 (22,2 %)	31 (44,3 %) [*]	5 (31,3 %)	8 (47,1 %)	52 (26,5 %)	88 (40 %) ^{**}
Низька	49 (51,6 %)	10 (8,5 %) ^{***}	33 (61,1 %)	4 (5,7 %) ^{***}	8 (50,0 %)	0	106 (54,1 %)	15 (6,8 %) ^{***}

Примітка. Різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

залишався статистично значуще нижчим порівняно з 1-ю та 2-ю групами. Частота виявлення маскованої неконтрольованої АГ у хворих 2-ї та 4-ї груп через 6 міс була зіставною та в обох групах перевищувала таку в пацієнтів 1-ї групи (табл. 6).

Через 6 міс лікування частка пацієнтів із маскованою неконтрольованою АГ від загальної кількості осіб, залучених у дослідження, порівняно з такою через 1 міс, статистично значуще не змінилася та становила 73 (16,6 %) та 81 (19,1 %) через 1 та 6 міс ($P > 0,05$; рис. 3). Проте в зазначені терміни до пацієнтів, в яких домашній АТ перевищував рекомендовані рівні попри досягнення цільового офісного АТ, належали різні особи. Слід підкреслити, що серед хворих із маскованою АГ через 1 міс лікування на завершальному етапі дослідження вона персистувала в 16 (22,9 %) із 70 осіб, які його завершили (див. рис. 3).

Через 6 міс лікування дані як щодо офісного, так і домашнього АТ були доступні в 425 хворих, з яких масковану неконтрольовану АГ виявлено у 81 (19,1 %), контрольований домашній і офісний АТ – у 258 (60,7 %), гіпертензію «білого халата» – у 21 (4,9 %), неконтрольовану АГ – у 65 (15,3 %) осіб (див. табл. 6, рис. 3). Більшість хворих з маскованою АГ (а саме 49 (60,5 %) з 81) та з неконтрольованою АГ (57 (87,9 %) із 65) на

завершальному етапі дослідження становили пацієнти 4-ї групи, тобто ті, в кого через 1 міс антигіпертензивного лікування не було досягнуто контролю ані офісного, ані домашнього АТ.

Прихильність до лікування на 1-му візиті визначали в 95 (79,2 %) пацієнтів 1-ї, 54 (73,9 %) – 2-ї, 16 (94,1 %) – 3-ї та 196 (85,2 %) пацієнтів 4-ї групи, які отримували терапію до залучення в дослідження, та в усіх хворих через 6 міс антигіпертензивної терапії (табл. 7). Частка осіб з високим рівнем комплаєнсу статистично значуще зросла в усіх групах хворих, так само, як і сукупна кількість хворих з його високим та помірним рівнем (з 48,4 до 91,6 % ($P < 0,0001$); з 38,9 до 94,3 % ($P < 0,0001$), з 50 до 100 % ($P < 0,01$) та з 45,9 до 93,2 % ($P < 0,0001$) відповідно). Відмінностей щодо прихильності до лікування між хворими усіх груп не виявлено як на початковому, так і на завершальному етапі дослідження (усі $P > 0,05$, див. табл. 7).

Беззаперечною перевагою контролю не лише офісного, а й домашнього АТ є можливість виявляти групи пацієнтів з маскованою АГ та гіпертензією «білого халата». Поширеність цих станів варіює залежно від контингенту обстежуваних осіб, методу контролю АТ (амбулаторне 24-годинне моніторування або самостійне домашнє вимірювання) та застосування/незастосування антигіпертензивної терапії. Так, за

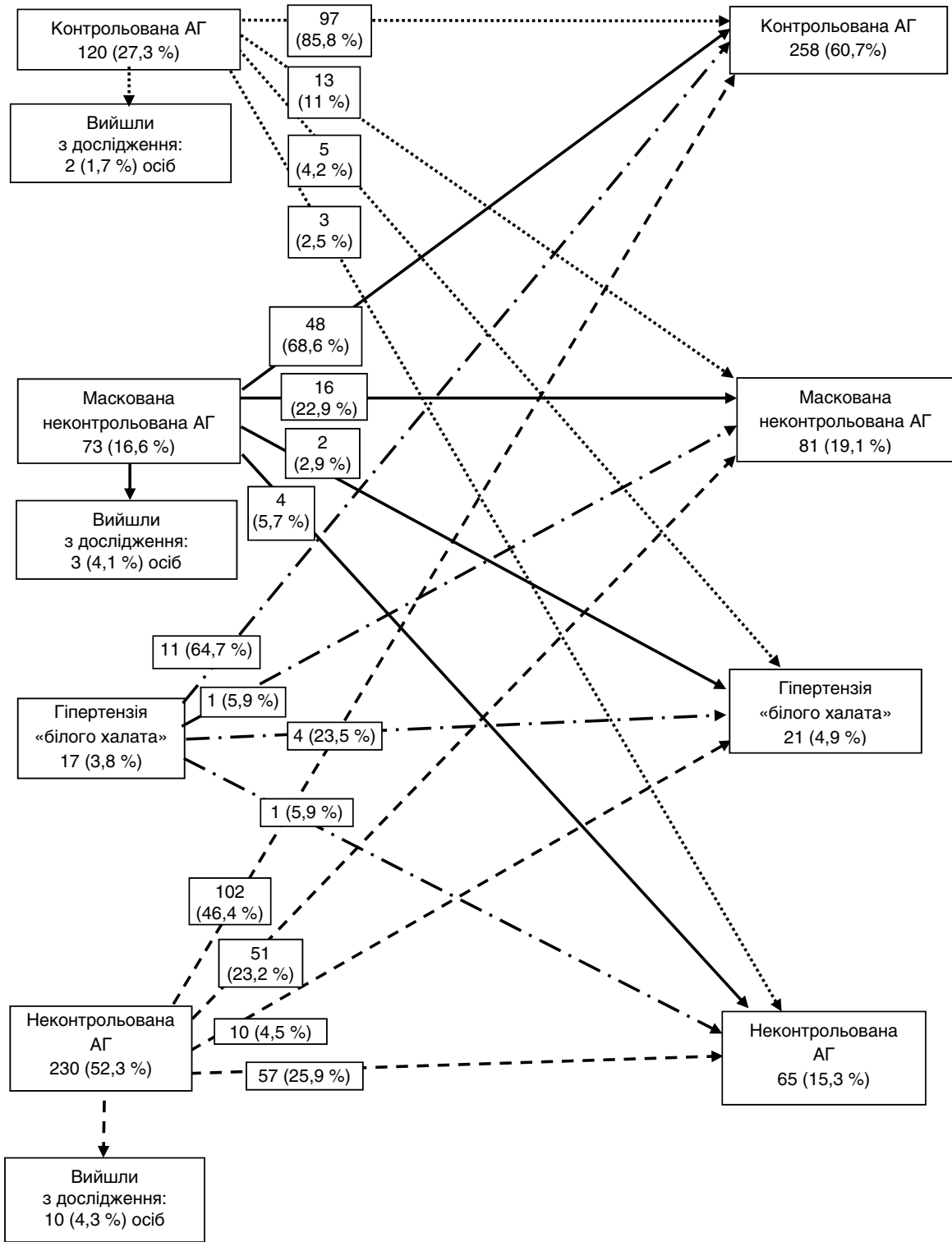


Рис. 3. Розподіл хворих за співвідношенням офісного і домашнього АТ через 1 та 6 міс лікування.

даними, отриманими переважно за допомогою одноразового визначення домашнього АТ, масковану гіпертензію виявляли у 8,5–15,8 % осіб у загальній популяції [2, 20] та в 30,5–42,5 % хворих із цільовим рівнем офісного АТ, з тих кому призначено антигіпертензивну терапію [3, 11]. У нашому дослідженні за результатами систематичного контролю домашнього АТ із застосуванням стандартизованих осцилометричних приладів масковану неконтрольовану АГ через 1 міс алгоритмізованого лікування виявлено в 16,6 % з усіх пацієнтів, залучених у дослідження, або в 37,8 % хворих із цільовим офісним АТ. Через 1 міс лікування у нашому дослідженні до групи пацієнтів з неконтрольованою АГ, тобто з рівнем офісного та домашнього АТ, що перевищував терапевтичні цілі, належали 52,3 % пацієнтів. За результатами порівняльного аналізу клінічних даних саме ця група хворих відрізнялася вищими, порівняно з пацієнтами інших груп, показниками АТ та ЧСС, більшою частотою виявлення ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, що узгоджується з даними епідеміологічних досліджень [24]. Наші результати підтверджують думку, що однією з імовірних причин субоптимальних результатів лікування в зазначеній категорії хворих можуть бути ті ж самі чинники, що сприяють зростанню серцево-судинного ризику. Так, упродовж усього періоду спостереження рівні офісного й домашнього АТ у них залишалися вищими, а частота досягнення терапевтичних цілей – меншою, ніж в інших групах. За підсумками 6 міс алгоритмізованого лікування одночасний контроль офісного і домашнього АТ, попри інтенсивнішу антигіпертензивну терапію та зіставні рівні прихильності до лікування, встановлений менш ніж у половини хворих цієї групи порівняно з 62–84 % в інших трьох групах.

Серед чинників, що асоціюються з маскованою АГ, називають похилий вік [5], цукровий діабет [10], хронічну хворобу нирок [4], куріння [21], зловживання алкоголем [19], ментальний стрес [14]. Однак у нещодавньому систематичному огляді та метааналізі J.P. Sheppard та співавторів, присвяченому вивченню впливу 60 різних чинників на відмінності між офісним та позаофісним АТ у різних популяціях, за результатами аналізу даних 70 досліджень із залученням 86 167 осіб, предикторами маскованої АГ визнані чоловіча стать, підвищення величини ІМТ та рівня систолічного АТ і куріння [22]. Згідно з

нашими даними, пацієнти, в яких через 1 міс лікування було визначено масковану неконтрольовану АГ, статистично значуще відрізнялися від пацієнтів з цільовим рівнем офісного АТ та домашнім АТ $\leq 135/85$ мм рт. ст. тільки більшою часткою чоловіків у групі.

Слід зауважити, що в групі пацієнтів, в яких попри антигіпертензивну терапію впродовж 1 міс виявлено масковану неконтрольовану АГ порівняно з хворими із контрольованими офісним і домашнім АТ на тому ж етапі дослідження, впродовж усього терміну спостереження при зіставному комплаєнсі результати лікування щодо зниження величини домашнього АТ і частоти досягнення його рекомендованого рівня ($<135/85$ мм рт. ст.) були статистично значуще гіршими. Одним із пояснень цього факту може бути висока активність симпатичної нервової системи, що, за даними літератури, притаманна пацієнтам із маскованою АГ [9, 13, 16].

За даними літератури, для хворих із маскованою АГ, що не лікуються, ймовірність розвитку стійкої АГ значно перевищує таку в пацієнтів з оптимальним контролем офісного і позаофісного АТ [15, 23]. Дані літератури стосовно прогресування статусу АГ у пацієнтів, котрим призначено антигіпертензивну терапію, обмежені. Так, С. Cacciolati та співавтори повідомляють, що маскована АГ у хворих похилого віку, що лікувалися, також асоціювалася зі зростанням ризику прогресування АГ упродовж року, проте меншим, ніж в осіб, яким терапію не призначали [6]. Наше дослідження продемонструвало, що через 6 міс застосування алгоритмізованої антигіпертензивної терапії частка хворих із підвищеними рівнями домашнього та офісного АТ, тобто з неконтрольованою АГ, не перевищувала 6 %, що може бути свідченням ефективності алгоритмізованого підходу до антигіпертензивного лікування в пацієнтів з неускладненою АГ.

На думку деяких дослідників, маскована АГ у пацієнтів, яким не призначена антигіпертензивна терапія, є досить стійким явищем з високим рівнем відтворюваності, як за даними домашнього вимірювання АТ, так і за результатами добового амбулаторного моніторингу [26, 27, 28]. Наші результати демонструють, що стійке підвищення домашнього АТ, при нормальному рівні офісного, притаманне і хворим, які лікуються. На завершальному етапі дослідження статус «маскованої неконтрольованої АГ» зберігався більш ніж у кожного 5-го пацієнта 2-ї групи, а

частка осіб із маскованою АГ була зіставною із такою в групі пацієнтів, в котрих через 1 міс лікування була виявлена стійка неконтрольована АГ.

Оскільки за наявними рекомендаціями призначення антигіпертензивної терапії відбувається за рівнем офісного АТ, частота застосування максимальної дози фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, а також додавання до терапії 3-го та 4-го препарату в пацієнтів із маскованою АГ статистично значуще не відрізнялася від такої у хворих з нормальним рівнем АТ. Результати нашого дослідження свідчать на користь того, що результати домашнього вимірювання АТ слід брати до уваги при прийнятті рішення щодо необхідності інтенсифікації медикаментозної терапії в таких пацієнтів.

Висновки

1. Серед хворих на артеріальну гіпертензію, що лікуються, частота маскованої неконтрольованої артеріальної гіпертензії через 1 місяць терапії становить 16,6 %, а серед пацієнтів із цільовим офісним артеріальним тиском – 37 %. Подальша терапія цієї групи хворих, порівняно з пацієнтами з контрольованою артеріальною гіпертензією у зазначений термін, асоціюється із зіставним рівнем контролю офісного артеріального тиску.

2. Хворі з маскованою неконтрольованою артеріальною гіпертензією, порівняно з пацієнтами із неконтрольованим офісним та домашнім артеріальним тиском через 6 місяців частіше досягають як цільового офісного, так і рекомендованого рівня домашнього артеріального тиску, а також одночасного контролю їх обох, незважаючи на меншу інтенсивність застосованої антигіпертензивної терапії.

3. Відсутність контролю офісного і домашнього артеріального тиску наприкінці першого місяця алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, попри її більшу інтенсивність і зіставну прихильність пацієнтів до лікування, порівняно з їх оптимальним контролем у зазначений термін, асоціюється з меншою на 26,8 % частотою досягнення через 6 місяців цільового офісного артеріального тиску, на 40,7 % – домашнього артеріального тиску < 135/85 мм рт. ст. та на 44,4 % – контролю їх обох. Гірший контроль артеріального тиску в таких пацієнтів асоціюється з більшим представництвом чоловіків, пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, вищим вихід-

ним рівнем артеріального тиску та частоти скорочень серця у спокої.

4. Покрокова алгоритмізована антигіпертензивна терапія дозволяє через 1 місяць досягти одночасного контролю офісного і домашнього артеріального тиску в 27,3 % хворих зі стійким збереженням цього результату протягом 6 місяців.

Література

- Амосова К.М., Руденко Ю.В., Рокита О.І. та інші. Ефективність уніфікованого покрокового алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці: результати дослідження ПЕРФЕКТ // Серце і судини.– 2014.– № 1.– С. 34–46.
- Alwan H., Pruijm M., Ponte B. et al. Epidemiology of Masked and White-Coat Hypertension: The Family-Based SKIPOGH // Study. PLoS ONE.– 2014.– 9 (3).– P. e92522. doi:10.1371/journal.pone.0092522
- Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 3304–3312.
- Bangash F., Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.– 2009.– Vol. 4.– P. 656–664.
- Caccioliati C., Hanon O., Alperovitch A. et al. Masked hypertension in the elderly: cross-sectional analysis of a population-based sample // Am. J. Hypertens.– 2011.– Vol. 24.– P. 674–680.
- Caccioliati C., Hanon O., Alperovitch A. et al. Risk of sustained hypertension in masked and white coat hypertension: a follow up study of an elderly community based cohort // J. Hypertension.– 2011.– Vol. 29.– P. e294–e295.
- Cuckson A.C., Reinders A., Shabeeh H., Shennan A.H. Validation of the Microlife BP 3BTO-A oscillometric blood pressure monitoring device according to a modified British Hypertension Society protocol // Blood Press. Monit.– 2002.– Vol. 7.– P. 319–324.
- Cuspidia C., Paratia G. Masked hypertension: an independent predictor of organ damage // J. Hypertension.– 2007.– Vol. 25.– P. 275–279.
- Fgard R.H., Stolarz K., Kuznetsova T. et al. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension // J. Hypertension.– 2007.– Vol. 25.– P. 2280–2285.
- Franklin S.S., O'Brien E., Thijs L. et al. Masked Hypertension A Phenomenon of Measurement // Hypertension.– 2015.– Vol. 65.– P. 16–20.
- Franklin S.S., Thijs L., Li Y., et al; International Database on Ambulatory blood pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice // Hypertension.– 2013.– Vol. 61.– P. 964–971.
- Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens.– 2001.– Vol. 19.– P. 74.
- Grassi G., Seravalle G., Trevano F.Q. et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension // Hypertension.– 2007.– Vol. 50.– P. 537–542.
- Landsbergis P.A., Dobson M., Koutsouras G., Schnall P. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review // Am. J. Public. Health.– 2013.– Vol. 103.– P. e61–e71.

15. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension // *Hypertension*.– 2009.– Vol. 54.– P. 226–232.
16. Mancia G., Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension // *Circ Res*.– 2014.– Vol. 114.– P. 1804–1814.
17. Mancia G., R. Fagard, Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertension*.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
18. Niiranen T.J., Hanninen M.R., Johansson J. et al. Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home Study // *Hypertension*.– 2010.– Vol. 55.– P. 1346–1351.
19. Ohira T., Tanigawa T., Tabata M. et al. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men // *Hypertension*.– 2009.– Vol. 53.– P. 13–19.
20. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations in cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study) // *Circulation*.– 2001.– Vol. 104.– P. 1385.
21. Seki M., Inoue M., Ohkubo T. et al. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study // *J. Hypertension*.– 2010.– Vol. 28.– P. 1814–1820.
22. Sheppard J.P., Fletcher B., Gill P. et al. Predictors of the home-clinic blood pressure difference: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Hypertens*.– 2016.– Vol. 29 (5).– P. 614–625. doi: 10.1093/ajh/hpv157.
23. Sivén S.S.E., Niiranen T.J., Kantola I.M. et al. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study // *J. Hypertension*.– 2016.– Vol. 34.– P. 54–60.
24. Stergiou G.S., Asayama K, Thijs L. et al. Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome // *Hypertension*.– 2014.– Vol. 63.– P. 675–682.
25. Tientcheu D., Ayers C., Das S.R. et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 2015.– Vol. 66.– P. 2159–2169. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007.
26. Trudel X, Milot A, Brisson C. Persistence and progression of masked hypertension: a 5-year prospective study // *Int. J. Hypertens*.– 2013.– Vol. 2013.– P. 836–837.
27. Viera A.J., Lin F-C., Tuttle L.A. et al. Reproducibility of masked hypertension among adults 30 years or older // *Blood Pressure Monitoring*.– 2014.– Vol. 19.– P. 208–215.
28. Wei F-F, Li Y., Zhang Lu. et al. Persistence of Masked Hypertension in Chinese Patients // *Am. J. Hypertens*.– 2016.– Vol. 29.– P. 326–331.

Надійшла 10.05.2016 р.

Соотношение уровней офисного и домашнего артериального давления у больных с неосложненной артериальной гипертензией на разных этапах алгоритмизированного антигипертензивного лечения в реальной клинической практике

Е.М. Амосова, Ю.В. Руденко

Національний медичинський університет ім. А. А. Богомольця, Київ

Цель работы – оценить отдаленные результаты антигипертензивного лечения по упрощенному пошаговому алгоритму с точки зрения соотношения уровней офисного и домашнего артериального давления (АД) в зависимости от такового через 1 месяц терапии у больных с неосложненной артериальной гипертензией (АГ) в амбулаторной практике врача-кардиолога.

Материалы и методы. Проанализированы данные 440 больных с неосложненной неконтролируемой эссенциальной АГ, пошаговый алгоритм лечения которых предусматривал изначально назначение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина и последовательное назначение в случае необходимости индапамида-ретарда, спиронолактона, моксонидина или доксазозина до достижения целевого офисного АД. В течение 6 мес проводили 6 визитов: начальный, через 7 дней, 1, 2, 3 и 6 мес.

Результаты. По соотношению достигнутых уровней офисного и домашнего АД через 1 мес лечения больных разделили на четыре группы: 120 (27,3 %) больных с контролируемой АГ (1-я группа), 73 (16,6 %) – с маскированной неконтролируемой АГ (2-я группа), 17 (3,8 %) – с гипертензией «белого халата» (3-я группа) и 230 (52,3 %) – с неконтролируемой АГ (4-я группа). У больных 4-й группы, по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп, средние уровни исходных офисных систолического (САД), диастолического (ДАД) АД, частоты сокращений сердца (ЧСС) и доля лиц с исходным уровнем САД ≥ 180 мм рт. ст. и ЧСС ≥ 75 в 1 мин были статистически значимо больше; у них чаще, чем у пациентов 1-й группы, выявляли сахарный диабет 2-го типа и стабильную стенокардию I–II функционального класса ($P < 0,05$). У больных 4-й группы средние величины офисного и домашнего АД превышали таковые у пациентов 1-й и 2-й групп в течение всего срока лечения, несмотря на большую интенсивность терапевтической интервенции. В 4-й группе уровень контроля офисного и домашнего АД в течение всего срока наблюдения оставался статистически значимо ниже по сравнению с 1-й и 2-й группами. Частота выявления маскированной неконтролируемой АГ у больных 2-й и 4-й групп через 6 мес была сопоставимой и в обеих группах превышала таковую у пациентов 1-й.

Выводы. Среди больных, лечащихся от АГ, частота маскированной неконтролируемой АГ через 1 мес терапии составляет 16,6 %, а среди пациентов с целевым офисным АД – 37 %. Больные с маскированной АГ по сравнению с пациентами с неконтролируемым офисным и домашним АД через 6 мес чаще достигают как целевого офисного АД, так и рекомендуемого уровня домашнего АД, а также одновременного контроля их обоих.

Отсутствие контроля офисного и домашнего АД в конце первого месяца алгоритмизированной антигипертензивной терапии, несмотря на ее бóльшую интенсивность и сопоставимую приверженность пациентов к лечению, по сравнению с больными с оптимальным контролем АД в указанный срок, ассоциируется с меньшей на 26,8 % частотой достижения через 6 мес целевого офисного АД, на 40,7 % домашнего АД < 135/85 мм рт. ст. и на 44,4 % контроля их обоих. Худший контроль АД у таких пациентов ассоциируется с большим представительством мужчин, пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, более высоким исходным уровнем АД и ЧСС в покое.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, офисное артериальное давление, домашнее артериальное давление, антигипертензивная терапия, маскированная неконтролируемая артериальная гипертензия.

Interrelation of office and home blood pressure levels in patients with uncomplicated hypertension under algorithmic antihypertensive treatment in real clinical practice

К.М. Amosova, І.В. Rudenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate long-term results of antihypertensive treatment using simplified step-by-step algorithm for the control of office and home blood pressure (BP) depending on their interrelation after one month of therapy in patients with uncomplicated arterial hypertension (AH) in real clinical practice.

Material and methods. We analyzed data of 440 patients with uncomplicated uncontrolled AH. Step-by-step algorithmized treatment included initial appointment of the fixed drug combination of perindopril and amlodipine, and, if needed, additional indapamide-retard, spironolactone, moxonidine or doxazosin to achieve target office BP. Office and home BP was measured by certified automatic oscillometric device.

Results. According to the interrelation of office and home blood pressure control after 1 month of treatment all patients were divided into 4 groups: 120 (27.3 %) patients with controlled AH (group 1), 73 (16.6 %) with masked uncontrolled AH (group 2), 17 (3.8 %) with white-coat AH (group 3) and 230 (52.3 %) with uncontrolled AH (group 4). Patients of group 4 compared with patients of the 1st and 2nd groups had higher baseline office SBP, DBP, heart rate and more individuals with baseline SBP \geq 180 mm Hg and heart rate \geq 75 bpm, with concomitant diabetes and stable angina ($P < 0.05$). Patients of 4th group had higher office and home BP compared to the patients of the 1st and 2nd groups during entire period of treatment. After 2 months of therapy patients of 2nd group compared to 1st group had worse control of the office and home BP ($P < 0,01$; $P < 0,0001$, respectively). In the 4th group, the level of control of the office and home BP during the entire observation period remained lower compared to the 1st and 2nd groups.

Conclusions. Among patients treated for hypertension frequency of masked uncontrolled AH at 1 month of therapy was 16.6 %, and among patients with target office BP – 37 %. Patients with masked uncontrolled AH compared to patients with uncontrolled office and home BP at 6 months were more likely to attain target office and home BP.

Key words: arterial hypertension, office blood pressure, home blood pressure, antihypertensive therapy, masked uncontrolled hypertension.

УДК 616.12-008.331.1+616.153

Підвищення вмісту ендотеліального моноцитактивувального пептиду II в сироватці крові у хворих на артеріальну гіпертензію

Л.А. Могильницька¹, О.І. Стельмашенко¹, Б.М. Маньковський²¹ Хмельницька обласна лікарня² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ендотеліальний моноцитактивувальний пептид II, артеріальна гіпертензія, ендотелійзалежна вазодилатація, ендотеліальна дисфункція

Артеріальна гіпертензія (АГ) – один із основних чинників ризику розвитку серцево-судинної патології. Поширеність АГ невпинно зростає в усьому світі: у 2000 р. вона становила 25 %, у 2025-му прогнозують її збільшення до 40 % [19]. Згідно з останніми даними, ендотеліальна дисфункція відіграє важливу роль у розвитку атеросклеротичного процесу. Функціональний стан ендотелію характеризується, з одного боку, ендотелійзалежною вазодилатацією (ЕЗВД), з другого – вмістом ендотеліальних вазоактивних чинників у сироватці крові. Зміна концентрації ендотеліальних продуктів, що циркулюють, може вказувати на активацію та дисфункцію ендотелію на доклінічній стадії, ще до розвитку атеросклеротичного процесу.

Численні дослідження встановили, що ендотеліальна дисфункція – це важливий чинник прогресування атеросклеротичного ураження при серцево-судинній патології [2]. Зазвичай ризик розвитку серцево-судинних захворювань оцінюють на підставі традиційних факторів, хоча вони становлять близько 50 % у патогенезі атеросклерозу, що вказує на істотне значення невідомих чинників цього процесу [7]. Прогресування ендотеліальної дисфункції пов'язане з інтенсивністю та тривалістю впливу традиційних чинників ризику серцево-судинної патології [15]. Окрім того, ендотеліальна дисфункція – це незалежний предиктор серцево-судинних подій поряд із традиційними факторами [16].

Трансформація ендотеліальної дисфункції в атеросклеротичне ураження судин відбувається під впливом комплексу чинників. Унаслідок порушення функціонального стану ендотелію змінюється судинний гомеостаз, що призводить до зниження антиоксидантних та протизапальних ефектів, підвищення проникності судинної стінки для ліпопротеїнів, посилення експресії цитокінів та адгезивних молекул [14].

Ендотеліальний моноцитактивувальний пептид II (ЕМАП-II) – прозапальний цитокін, що виявляє антиангіогенну активність, індукуює апоптоз в ендотеліальних клітинах [12]. ЕМАП-II відіграє важливу роль у процесі ревазуляризації та відновленні тканини міокарда при інфаркті [17]. За іншими даними, блокада ЕМАП-II моноклональними антитілами сприяє ангіогенезу та поліпшує серцеву функцію після інфаркту міокарда внаслідок зменшення фіброзу та формування рубця, збільшення щільності капілярів та кількості моноцитів у ділянці інфаркту міокарда [20].

Оцінка ЕЗВД – неінвазивний ультразвуковий метод, що використовується для визначення функціонального стану ендотелію. Зниження рівня ЕЗВД відображає порушення функції ендотелію та є маркером підвищення ризику виникнення серцево-судинної патології, оскільки корелює з функцією ендотелію вінцевих артерій [9].

Вміст ЕМАП-II може бути одним із маркерів активації та дисфункції ендотелію. Проте роль

цього цитокіну та зв'язок його з ЕЗВД при такому соціально значущому захворюванні, як АГ, до кінця не з'ясовано.

Мета роботи – оцінити вміст ендотеліально-го моноцитакивувального пептиду II у сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію як маркера ендотеліальної дисфункції, а також взаємозв'язок рівня ендотеліального моноцитакивувального пептиду II з показником ендотеліальності вазодилатації та іншими чинниками ризику серцево-судинної патології.

Матеріал і методи

Обстежено 86 осіб: 68 хворих на АГ (основна група) та 18 учасників без АГ (контрольна група). Групи були зіставними за співвідношенням статей та віком обстежених.

Клініко-лабораторну характеристику учасників дослідження представлено в табл. 1.

В усіх пацієнтів основної групи діагностували гіпертонічну хворобу 2-ї стадії [6]. За рівнем АТ у 29 (42,64 %) хворих класифікували АГ 1-го ступеня, у 39 (57,35 %) пацієнтів – 2-го ступеня.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, встановлений за критеріями ВООЗ (1999), відзначено у 41 пацієнта основної групи. Хворі на АГ та ЦД отримували такі цукрознижувальні препарати: метформін (8 пацієнтів), похідні сульфанілсечовини (2), інсулінотерапію (4). Комбіновану терапію метформіном та похідними сульфанілсечовини застосовували у 16 пацієнтів, метформіну та інсуліну – в 11 осіб.

У 45 (66,17 %) пацієнтів з АГ була надлишкова маса тіла. Для встановлення діагнозу ожиріння визначали ІМТ та окружність талії. Ожиріння діагностували при ІМТ > 30 кг/м²: I ступеня (ІМТ 30–34 кг/м²) – у 14 хворих (31,11 % від загальної кількості осіб з ожирінням), II ступеня (ІМТ 35–39 кг/м²) – у 23 (51,11 %), III ступеня (ІМТ > 40 кг/м²) – у 8 (17,77 %) пацієнтів. При обстеженні осіб з ожирінням з метою заперечення ЦД та порушення толерантності до глюкози проводили стандартний тест на толерантність до глюкози.

Окружність талії в осіб з ожирінням становила понад 80 см у жінок та більше 94 см у чоловіків, а відношення окружності талії до окружності стегон – понад 0,9 у чоловіків та більше 0,85 у жінок, що дозволяє встановити центральний тип ожиріння в обстежених осіб.

Таблиця 1
Клініко-лабораторна характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Контрольна група (n=18)	Основна група (n=68)
Вік, роки	50,72±6,98	52,68±6,60
ІМТ, кг/м ²	24,71±4,88	32,52±7,24*
Глікозильований гемоглобін, %	5,26±0,42	8,19±2,75*
Глюкоза, ммоль/л	4,34±0,72	7,81±3,20*
Загальний холестерин, ммоль/л	4,21±0,99	6,26±1,79*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,41±0,29	1,04±0,20*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,69±0,67	3,53±1,06*
Тригліцериди, ммоль/л	1,68±0,30	2,66±0,85*
Інсулін, пмоль/л	56,96±30,67	114,62±32,85*
Індекс НОМА	11,21±7,00	41,65±23,93*
ЕЗВД, %	9,05±4,03	2,40±2,68*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,05$). ІМТ – індекс маси тіла; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

У дослідження не залучали пацієнтів, які отримують препарати, що потенційно здатні впливати на функціональний стан ендотелію, а саме: ліпідознижувальні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів, нітрати, гормональні контрацептивні засоби та замісну гормональну терапію. Прийом цих препаратів припиняли за 3 дні до початку обстеження пацієнтів.

ЕЗВД оцінювали за стандартною методикою [4]. Діаметр плечової артерії вимірювали за допомогою ультразвукового дослідження двічі: базальний та протягом реактивної гіперемії, базальний діаметр – після 10 хв спокою. Далі манжету тонометра накладали на передпліччя та нагнітали повітря до тиску 250 мм рт. ст. та утримували протягом 5 хв. Після цього повітря випускали та повторно вимірювали діаметр плечової артерії протягом 1 хв. Таким чином, виникала реактивна гіперемія та ЕЗВД. При цьому базовий діастолічний діаметр у групи з АГ не відрізнявся від контрольної ($P > 0,05$).

Рівень ЕМАП-II визначали імуноферментним методом із використанням сорбційних колонок Amprer (Amersham Lifesilence) та тест-систем Amersham pharmacia biotech (England). Дослідження проводили на площковому ELISA-аналізаторі Stat Fax-303 Plus (США).

Результати представлено як середнє та стандартне відхилення. Їх статистичну обробку проводили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичного розрахунку даних програми Microsoft Excel. Відмінності середніх значень оцінювали за t-критерієм Стюдента. Відмінність вважали статистично значущою при $P < 0,05$. Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували, використовуючи коефіцієнт Пірсона.

Результати та їх обговорення

Вміст ЕМАП-II у сироватці крові хворих на АГ становив $(4,01 \pm 2,23)$ нг/мл і перевищував такий в осіб контрольної групи $((1,03 \pm 0,5)$ нг/мл) у 3,85 рази ($P < 0,05$). За результатами кореляційного аналізу виявлено зворотний зв'язок між ЕЗВД та вмістом ЕМАП-II в сироватці крові у хворих з АГ ($P < 0,05$) (табл. 2).

В обстежених з АГ виявлено підвищення рівня інсуліну в сироватці крові та індексу НОМА порівняно з показниками осіб контрольної групи ($P < 0,05$; див. табл. 1), що свідчить про розвиток інсулінорезистентності у цих хворих. Тому доцільним було дослідити можливий вплив інсулінорезистентності на підвищення рівня ЕМАП-II. Результати кореляційного аналізу підтверджують ці припущення та свідчать про прямий зв'язок між рівнем інсуліну, індексом НОМА та вмістом ЕМАП-II в сироватці крові хворих на АГ (див. табл. 2).

Оскільки в обстежених був порушений ліпідний обмін, то потрібно було з'ясувати вплив дисліпідемії на вміст ЕМАП-II. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ЕМАП-II в сироватці крові та вмістом тригліцеридів, загального холестерину, ХС ЛПНЩ, а також зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II і ХС ЛПВЩ ($P < 0,05$; див. табл. 2).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II в сироватці крові та глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну ($P < 0,05$), що може вказувати на роль гіперглікемії у підвищенні рівня ЕМАП-II (див. табл. 2).

Прямий зв'язок зареєстровано між вмістом ЕМАП-II та ІМТ у обстежених пацієнтів ($P < 0,05$; див. табл. 2). Це може свідчити про вплив ожиріння на зростання концентрації ЕМАП-II.

Отже, виявлено підвищення вмісту ЕМАП-II в сироватці крові хворих на АГ, що може свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції у разі АГ.

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок ЕЗВД, показників ліпідного та вуглеводного обміну з вмістом ЕМАП-II в сироватці крові у хворих на артеріальну гіпертензію

Показник	r
ЕЗВД	-0,62
ІМТ	0,25
Глікозильований гемоглобін	0,66
Глюкоза крові	0,61
Загальний холестерин	0,56
ХС ЛПВЩ	-0,49
ХС ЛПНЩ	0,57
Тригліцериди	0,62
Інсулін	0,62
НОМА	0,72

Примітка. Для всіх показників $P < 0,05$.

Численні дослідження показали, що при серцево-судинних захворюваннях, а саме АГ, ішемічній хворобі серця, недостатності кровообігу, підвищується виділення прозапальних маркерів, таких як С-реактивний білок, інтерлейкіни 1 та 6, адгезивні молекули [18]. Зростання концентрації прозапальних цитокінів пов'язане також з підвищеним ризиком розвитку АГ [5].

ЕМАП-II – прозапальний цитокін, що посилює експресію E-, P-селектину та фактора некрозу пухлини α , впливає на міграцію моноцитів та нейтрофілів [12], а встановлене нами підвищення вмісту цього показника у хворих на АГ може бути одним із виявів ендотеліальної дисфункції при АГ. Такі припущення підтверджує зворотний кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II та ЕЗВД.

Численні дослідження встановили зв'язок між інсулінорезистентністю та розвитком ендотеліальної дисфункції. Механізм розвитку ендотеліальної дисфункції внаслідок інсулінорезистентності до кінця не з'ясований, проте є дані, що надмірне виділення вільних жирних кислот і запальних цитокінів сприяє розвитку оксидативного стресу, який своєю чергою призводить до ендотеліальної дисфункції [3]. З іншого боку, інсулінорезистентність зумовлює гіперактивність симпатичної нервової системи, активацію осі ренін-ангіотензин-альдостерон, підвищує внутрішньорічковий тиск, що сприяє затримці рідини, збільшенню внутрішньосудинного об'єму та системній вазоконстрикції та, як результат, розвитку АГ [10]. Можливий вплив інсулінорезистентності на підвищення рівня ЕМАП-II підтверджує кореляційний зв'язок між рівнем інсу-

ліну, індексом НОМА та вмістом ЕМАП-II в сироватці крові хворих з АГ.

Підвищення рівня ЕМАП-II в сироватці крові в осіб з АГ може бути пов'язане з наявною дисліпідемією, на що вказує кореляційний зв'язок між основними показниками ліпідного обміну та вмістом ЕМАП-II, адже порушення саме ліпідного обміну відіграє важливу роль в ініціюванні та прогресуванні атеросклерозу, підвищує ризик розвитку АГ та ендотеліальної дисфункції [8].

Серед обстежених були хворі на ЦД 2-го типу, тому доцільно дослідити вплив цієї патології на підвищення рівня ЕМАП-II. Кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II та глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну в сироватці крові може вказувати на роль гіперглікемії у зростанні концентрації ЕМАП-II.

Такі результати збігаються з даними наших попередніх досліджень, що виявили підвищення рівня ЕМАП-II в сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу з різною масою тіла [13]. Вміст ЕМАП-II збільшений і у хворих на ЦД 1-го типу [1].

Жирова тканина експресує всі компоненти ренін-ангіотензинової системи та велику кількість прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни-1 та -6, лептин, резистин тощо, які викликають прозапальні зміни судинної стінки та можуть призводити до розвитку ендотеліальної дисфункції [11]. Кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАП-II та ІМТ в обстежених пацієнтів може свідчити про вплив ожиріння на підвищення рівня ЕМАП-II.

Висновки

1. Артеріальна гіпертензія супроводжується підвищенням вмісту ендотеліального моноцитарного пептиду II в сироватці крові.

2. Порушення ендотеліальної вазодилатації, інсулінорезистентність, дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння пов'язані з підвищенням вмісту ендотеліального моноцитарного пептиду II у хворих на артеріальну гіпертензію.

3. Підвищення рівня ендотеліального моноцитарного пептиду II може бути виявом ендотеліальної дисфункції при артеріальній гіпертензії.

Література

1. Adly A.A., Ismail E.A., Tawfik L.M. et al. Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1

diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications // Cytokine.– 2015.– Vol. 76 (2).– P. 156–162.

2. Barton M., Baretella O., Meyer M.R. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction // Br. J. Pharmacol.– 2012.– Vol. 165 (3).– P. 591–602.

3. Bornfeldt K.E., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis // Cell. Metab.– 2011.– Vol. 14 (5).– P. 575–585.

4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340 (8828).– P. 1111–1115.

5. Cockcroft J., Mancia G. Vascular aging: shifting the paradigm of risk assessment and reduction in hypertension // J. Hypertens.– 2012.– Vol. 30.– P. 1–2.

6. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens.– 2013.– Vol. 31 (10).– P. 1925–1938.

7. Goff D.C.Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol.– 2014.– Vol. 63.– P. 2935–2959.

8. Grossman E., Messerli F.H. Hypertension and diabetes // Adv. Cardiol.– 2008.– 45.– P. 82–106. doi: 10.1159/000115189

9. Kaźmierski M., Michalewska-Włodarczyk A., Krzych L.J., Tendera M. Diagnostic value of flow mediated dilatation measurement for coronary artery lesions in men under 45 years of age // Cardiol. J.– 2010.– Vol. 17 (3).– P. 288–292.

10. Martín-Timón I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Cañizo-Gómez F.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? // World J. Diabetes.– 2014.– Vol. 5 (4).– P. 444–470.

11. Mauricio M.D., Aldasoro M., Ortega J., Vila J.M. Endothelial dysfunction in morbid obesity // Curr. Pharm. Des.– 2013.– Vol. 19.– P. 5718–5729.

12. Mogyl'nytska L.A. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II: properties, functions, and pathogenetic significance // Fiziol. Zh.– 2015.– Vol. 61 (1).– P. 102–111.

13. Mohyl'nytska L.A. Serum levels of endothelial monocyte-activating polypeptide-II in type 2 diabetes mellitus // Fiziol. Zh.– 2014.– Vol. 60 (1).– P. 84–90.

14. Palem S.P., Abraham P. A Study on the Level of Oxidative Stress and Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Different Treatment Modalities // J. Clin. Diagn. Res.– 2015.– Vol. 9 (9).– P. 4–7.

15. Reriani M.K., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors // Biomark. Med.– 2010.– Vol. 4.– P. 351–360.

16. Rubinshtein R., Kuvyn J.T., Soffler M. et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events // Eur. Heart. J.– 2010.– Vol. 31.– P. 1142–1148.

17. Thompson J.L., Ryan J.A., Barr M.L. et al. Potential role for antiangiogenic proteins in the myocardial infarction repair process // J. Surg. Res.– 2004.– Vol. 116 (1).– P. 156–164.

18. Tocci G., Ferrucci A., Guida P. et al. An analysis of the management of cardiovascular risk factors in routine clinical practice in Italy: an overview of the main findings of the EFFECTUS study // High. Blood Press. Cardiovasc. Prev.– 2011.– Vol. 18.– P. 19–30.

19. Werner M.E., van de Vijver S., Adhiambo M. et al. Results of a hypertension and diabetes treatment program in the slums of Nairobi: a retrospective cohort study // BMC Health. Serv. Res.– 2015.– Vol. 15 (1).– P. 512.

20. Yuan C., Yan L., Solanki P. et al. Blockade of EMAP II protects cardiac function after chronic myocardial infarction by inducing angiogenesis // J. Mol. Cell. Cardiol.– 2015.– Vol. 79.– P. 224–231.

Повышение уровня эндотелиального моноцитактивирующего пептида II в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией

Л.А. Могильницкая¹, Е.И. Стельмашенко¹, Б.Н. Маньковский²

¹ Хмельницкая областная больница

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

Цель работы – оценить содержание эндотелиального моноцитактивирующего пептида II (ЭМАП-II) в сыворотке крови больных артериальной гипертензией (АГ) как маркера эндотелиальной дисфункции, а также взаимосвязь уровня ЭМАП-II с показателем эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и другими факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Материал и методы. Обследовано 68 больных АГ и 18 лиц контрольной группы. Уровень ЭМАП-II определяли иммуноферментным методом, ЭЗВД – по стандартной методике D.S. Celermajer.

Результаты. Выявлено повышение содержания ЭМАП-II в сыворотке крови у пациентов с АГ по сравнению с таковым у лиц контрольной группы (соответственно $4,01 \pm 2,23$ и $1,03 \pm 0,53$ нг/мл, $P < 0,05$). Выявлена также корреляционная связь между уровнем ЭМАП-II и ЭЗВД, содержанием инсулина и индексом НОМА, основными показателями липидного и углеводного обмена, индексом массы тела ($P < 0,05$).

Выводы. АГ сопровождается повышением содержания ЭМАП-II в сыворотке крови. Нарушение ЭЗВД, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипергликемия, ожирение связаны с повышением уровня ЭМАП-II. Выявленные изменения могут быть проявлением эндотелиальной дисфункции при АГ.

Ключевые слова: эндотелиальный моноцитактивирующий пептид II, артериальная гипертензия, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелиальная дисфункция.

An elevation of endothelial monocyte activating peptide II serum level in patients with arterial hypertension

L.A. Mogylnytska¹, O.I. Stelmashenko¹, B.M. Mankovsky²

¹ Khmelnytsky Regional Hospital, Ukraine

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

The aim – to investigate serum levels of endothelial monocyte activating peptide II (EMAP-II) in hypertensive patients, as a marker of endothelial dysfunction, the relationship of this factor with endothelium-dependent dilatation and other risk factors of cardiovascular disease.

Material and methods. 68 hypertensive patients and 18 control subjects were examined. Serum levels of EMAP-II were determined by immune enzyme assay. Endothelium-dependent dilatation was measured by standard D.S. Celermajer method.

Results. An increased serum level of EMAP-II was found in hypertensive patients compared to the control subjects (4.01 ± 2.23 and 1.03 ± 0.53 ng/ml respectively, $P < 0.05$). Also, the level of EMAP-II correlated with endothelium-dependent dilatation ($r = -0.62$, $P < 0.05$), serum levels of insulin, HOMA ($r = 0.62$; $r = 0.72$ respectively, $P < 0.05$), total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides ($r = 0.56$; $r = -0.49$; $r = 0.57$; $r = 0.62$ respectively, $P < 0.05$) HbA_{1c}, blood glucose ($r = 0.66$; $r = 0.61$, respectively, $P < 0.05$), body mass index ($r = 0.25$, $P < 0.05$).

Conclusion. Serum level of EMAP-II is increased in arterial hypertension. Alteration of endothelium-dependent dilatation, hyperglycemia, dyslipidemia, insulin resistance and obesity appears to be a significant factor contributing elevation of EMAP-II. The revealed change could reflect an endothelial dysfunction under this pathological condition.

Key words: endothelial monocyte activating peptide II, arterial hypertension, endothelium-dependent dilatation, endothelial dysfunction.

УДК 616.127-005.2+616.124.2:616.132+616.132.2]-089.168

Зміни фракції викиду лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією після аортокоронарного шунтування

Н.Б. Іванюк^{1,2}, О.Й. Жарінов², К.О. Міхалев³, 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, Київ³ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, систолічна дисфункція міокарда, аортокоронарне шунтування, фракція викиду лівого шлуночка

Реваскуляризація міокарда – це ключовий етап лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), зокрема зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) [28, 31]. Сучасний рівень коронарної хірургії дозволяє виконувати хірургічну реваскуляризацію міокарда з госпітальною летальністю не більше 1–3 % [1]. Результати багатьох контрольованих досліджень і метааналізу свідчать про можливість поліпшення виживання хворих на ІХС і зниженою ФВ ЛШ, яким виконано реваскуляризацію, порівняно з такими, яким застосовано оптимальну медикаментозну терапію [13, 25, 31]. На момент здійснення класичних досліджень 1970-х років в арсеналі медикаментозної терапії ІХС ще не було більшості сучасних засобів [18]. Проте на цей час немає підстав сумніватися в доцільності виконання операції аортокоронарного шунтування (АКШ) у пацієнтів зі стенозуювальним атеросклерозом вінцевих артерій, який поєднується із систолічною дисфункцією ЛШ [27]. Попри те, що кардіохірургічне втручання у хворих зі зниженою ФВ пов'язане з вищим ризиком виникнення ускладнень і смерті в післяопераційний період [10, 22, 23], ніж при збереженій насосній функції серця, навіть виражене погіршення насосної функції серця зі зниженням ФВ ЛШ до 10–15 % не вважається протипоказанням до операції АКШ [17].

До цього часу відкритим залишається питання відбору пацієнтів для проведення реваскуляризаційних втручань залежно від стану життєздатності міокарда [8, 9]. У метааналізі 24 досліджень (n=3088) із застосуванням різних методів оцінки життєздатності міокарда смертність хворих після реваскуляризації життєздатного міокарда становила 3,2 % і була значно нижчою, ніж на тлі медикаментозної терапії, в пацієнтів з малою часткою життєздатного міокарда (16 %) [4]. Водночас у дослідженні STICH збережена життєздатність свідчила про кращі перспективи виживання і після операції АКШ, і на тлі медикаментозної терапії [6, 7], але не була специфічним індикатором потенційної користі хірургічної реваскуляризації. Втім, дані щодо прогностичного значення життєздатності міокарда можуть залежати від методу її оцінки [20].

Важливим критерієм ефективності операції АКШ у хворих на ІХС зі зниженою ФВ ЛШ вважають сприятливу динаміку показників систолічної функції серця.

Мета роботи – встановити чинники, які дозволяють передбачити поліпшення систолічної функції лівого шлуночка після операції аортокоронарного шунтування у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

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

Матеріал і методи

У зрізовому (крос-секційному) одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при клініко-інструментальному обстеженні 116 хворих зі стабільною ІХС, зниженою (менше 45 %) ФВ ЛШ і клінічними ознаками серцевої недостатності (СН). Пацієнти були послідовно обстежені та відібрані для проведення АКШ на підставі даних коронарографії та інших показників клініко-інструментального обстеження, здійсненого в Київському міському центрі серця в період із січня 2011 р. до червня 2012 р. Тривалість періоду спостереження становила від 6 до 12 міс. За час спостереження померло 4 хворих. Крім того, не отримали даних повторного обстеження в одного пацієнта. У підсумку обстежена вибірка становила 111 осіб.

Серед обстежених було 100 (90,1 %) чоловіків і 11 (9,9 %) жінок віком 39–76 років, у середньому (62 ± 8) роки. Індекс маси тіла становив 28,4 (квартилі 26,0–31,4) кг/м², ожиріння було наявне у 41 (36,9 %) хворого, курили на момент обстеження 5 (4,5 %) пацієнтів.

Стабільну ІХС діагностували згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2013 р. [18]. У 110 (99,1 %) осіб діагностовано стабільну стенокардію напруження: II функціонального класу (ФК) – у 9 (8,2 %), III ФК – у 73 (66,4 %), IV ФК – у 28 (25,4 %) пацієнтів. У 99 (89,2 %) хворих зареєстровано післяінфарктний кардіосклероз. Серед обстежених 35 (31,5 %) пацієнтів перенесли повторний інфаркт міокарда (ІМ), у 45 (40,5 %) виявили аневризму ЛШ. Ознаки хронічної СН у 85 (76,6 %) хворих відповідали IIA стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка, у 26 (23,4 %) – IIB стадії. У 106 (95,5 %) пацієнтів відзначено гіпертонічну хворобу, в більшості випадків – III стадії з коригованим рівнем артеріального тиску (АТ). Перенесені раніше інсульт або транзиторну ішемічну атаку відзначено у 14 (12,6 %) осіб. Супутні хвороби аорти діагностували у 2 (1,4 %) пацієнтів, гемодинамічно значущі атеросклеротичні ураження артерій нижніх кінцівок (≥ 50 %) – у 30 (27,0 %), сонних артерій (≥ 50 %) – у 30 (40,5 %) із 74 хворих, у яких були доступні результати дуплексного сканування екстракраніальних судин.

У 17 (15,3 %) пацієнтів зареєстровано фібриляцію передсердь (ФП): пароксизмальну – в 9, персистентну – в 1, постійну – в 7 осіб. Крім того, у 2 (1,8 %) хворих виявили тріпотіння пе-

редсердь (ТП). Медіана ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc у пацієнтів з ФП і ТП становила 4 (квартилі 3–4) бали. Цукровий діабет 2-го типу діагностували у 26 (23,4 %) осіб. Серед них лише в одного хворого контроль глікемії був оцінений як компенсований, в 24 – субкомпенсований, у 1 – декомпенсований. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виявили у 3 пацієнтів. В обстежених зареєстрували таку супутню патологію щитовидної залози: дифузний зоб – у 4 (3,6 %), вузловий зоб – у 4 (3,6 %), хронічний тиреоїдит – в 1 (0,9 %), струмектомію в анамнезі – у 3 (2,7 %). Із хвороб сечостатевої системи зазначені: сечокам'яна хвороба – у 20 (18,0 %) осіб, хронічний пієлонефрит – у 4 (3,6 %), полікістозна хвороба – у 4 (3,6 %) пацієнтів. Злоякісні пухлини раніше виявляли у 2 (1,8 %), доброякісні – у 4 (3,6 %) хворих. Крім того, зареєстрували такі супутні хвороби: псоріаз – в 1 (0,9 %), подагричний артрит – у 3 (2,7 %) пацієнтів.

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

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

Лабораторні дослідження здійснювали за допомогою гематологічного автоматичного аналізатора SystemXS 500 (Японія), біохімічного автоматичного аналізатора CobasIntegra 400 (Німеччина) та аналізатора газів крові й електролітів ABL 800 Flex (Данія). Медіана рівня гемоглобіну в обстежених становила 143 (квартилі 130–151) г/л. У 42,0 % (29 з 69 з доступними даними) пацієнтів рівень загального холестерину сироватки був 4,5 ммоль/л і вище. У 26,7 % (28 зі 105) хворих рівень глюкози натще був $\geq 7,1$ ммоль/л; медіана рівня глюкози становила 5,8 (квартилі 5,0–7,1) ммоль/л (n=105).

Функцію нирок оцінили у всіх пацієнтів за показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розрахованої за формулою СКД-EPI [11]. Медіана рівня креатиніну становила 100

(квартилі 89–115) мкмоль/л, ШКФ – 66,9 (55,1–77,2) мл/(хв · 1,73 м²). У 10 (9,0 %) хворих ШКФ була 90 мл/(хв · 1,73 м²) і більше, у 60 (54,1 %) – 60–89 мл/(хв · 1,73 м²), у 41 (36,9 %) – 60 мл/(хв · 1,73 м²) і менше.

Реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях здійснювали на апараті Inpomed HS80G-L (Угорщина) зі швидкістю 50 мм/с. Ехокардіографічне дослідження виконували на ультразвуковому сканері іЕ 33 (Philips, Нідерланди) з ЕКГ-синхронізацією, використовуючи фазований трансдьюсер Р4–2 з частотою 2–4 МГц. За загальноприйнятим протоколом у М- і В-режимах, а також з використанням доплерівського методу оцінювали розміри та структурно-функціональний стан передсердь і шлуночків, наявність регіонарних порушень скоротливості міокарда, функцію клапанів серця. Вимірювали товщину міжшлуночкової перегородки, задньої стінки ЛШ, кінцеводіастолічний об'єм (КДО) ЛШ і ФВ ЛШ.

Медіана показника ФВ ЛШ становила 35 (квартилі 30–39) %. У 15 (13,5 %) пацієнтів ФВ ЛШ була менше 25 %, у 35 (31,5 %) – 25–34 %, у 61 (55,0 %) – 35–44 %. Показники КДО ЛШ розподілилися так: КДО ЛШ ≤ 139 мл – у 14 хворих (12,6 %), 140–179 мл – у 34 (30,6 %), ≥ 180 мл – у 63 (56,8 %).

Оцінку регургітації на мітральному (МК) та/або тристулковому (ТК) клапанах здійснювали за відношенням площі потоку регургітації до площі передсердя. За ступенем регургітації на МК пацієнти розподілилися так: I (незначна, до 20 %) – у 47, II (помірна, 20–40 %) – у 36, III (значна, 40–80 %) – у 16 хворих. У 98 (88,3 %) осіб зареєстрували незначний градієнт тиску на аортальному клапані (АК). Легеневу гіпертензію діагностували за максимальним систолічним тиском у легеневій артерії, розрахованим за швидкістю регургітації на ТК.

Коронарографію та вентрикулографію здійснювали в усіх хворих за допомогою двопланової рентгенівської ангіографічної системи з плоскими детекторами AxiomArtisdBC (Siemens, Німеччина). Гемодинамічно значущим стенозом вважали стенозування ≥ 50 % просвіту вінцевої артерії. У 27 (24,3 %) пацієнтів виявили гемодинамічно значуще атеросклеротичне ураження стовбура лівої вінцевої артерії (ЛВА), у 60 (54,1 %) – трьох вінцевих артерій (передньої міжшлуночкової (ПМШГ) та обвідної (ОГ) гілок ЛВА, правої вінцевої артерії ПВА) без значущого стенозу стовбура ЛВА, у 12 (10,8 %) – двох (без зна-

чушого стенозу стовбура ЛВА), у 12 (10,8 %) – однієї вінцевої артерії (без значущого стенозу стовбура ЛВА). Тринадцяти (11,7 %) пацієнтам раніше виконували стентування вінцевих артерій, одному (0,9 %) – коронарну ангіопластику.

Усі хворі отримували лікування згідно з чинними узгодженими рекомендаціями [18, 28, 30], яке передбачало блокатори ренін-ангіотензинової системи, β-адреноблокатори, антиагреганти, статини, а також інші засоби (діуретики, нітрати пролонгованої дії, серцеві глікозиди, антиаритмічні препарати), що призначалися залежно від особливих клінічних показань. Загалом, на момент передопераційного обстеження залучені в дослідження пацієнти отримували таку медикаментозну терапію: 90 (81,1 %) – ацетилсаліцилову кислоту та/або клопідогрель, 93 (83,8 %) – β-адреноблокатори, 98 (88,3 %) – статини, 66 (59,5 %) – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, 7 (6,3 %) – блокатори рецепторів ангіотензину II, 7 (6,3 %) – блокатори кальцієвих каналів, 37 (33,3 %) – антагоністи альдостерону, 35 (31,5 %) – діуретики, 18 (16,2 %) – аміодарон, 5 (4,5 %) – дигоксин, 55 (49,6 %) – органічні нітрати або сидноніміни. Крім того, 15 (13,5 %) хворих приймали пероральні антикоагулянти, 11 (9,9 %) – пероральні антигіперглікемічні засоби, у 3 (2,7 %) застосовували інсулін.

Поділ пацієнтів на групи (кластери) здійснювали ретроспективно, залежно від динаміки показника ФВ ЛШ, визначеного ехокардіографічним методом, через 6–12 міс спостереження. Її оцінювали за такою формулою:

$$\Delta\text{ФВ} = ((\text{ФВ}_6 - \text{ФВ}_0)/\text{ФВ}_0) \times 100 \%, \text{ де } \Delta\text{ФВ} - \text{відносна зміна ФВ} (\%), \text{ ФВ}_0 - \text{початковий показник ФВ ЛШ, ФВ}_6 - \text{показник ФВ ЛШ через 6 міс спостереження.}$$

Залежно від динаміки ФВ ЛШ хворих поділили на три групи. У 1-й групі (n=22) спостерігали від'ємний приріст або відсутність динаміки ФВ ЛШ через 6–12 міс спостереження, у 2-й (n=58) – збільшення ФВ ЛШ на 1–19 %, у 3-й (n=31) – збільшення ФВ ЛШ на 20 % і більше. У вказаних групах порівнювали вихідні демографічні характеристики, фактори ризику, супутні хвороби, дані ехокардіографії, коронарографії, особливості власне кардіохірургічного втручання.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з допомогою програмних пакетів Statistica v. 12.0 (StatSoftInc., США), SPSS v. 22.0 (SPSSInc., США) та MedStat [2].

Таблиця 1

Вихідні демографічні та антропометричні показники у порівнюваних групах

Показник	1-ша група (n=22)	2-га група (n=58)	3-тя група (n=31)	P
Вік, роки	62 (59–66)	63 (57–69)	65 (56–68)	0,957
Чоловіки	21 (96 %)	52 (90 %)	27 (87 %)	0,597
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,1 (25,4–32,1)	28,5 (26,4–31,2)	28,1 (24,1–31,4)	0,496

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіана (міжквартильний інтервал). Те саме в табл. 2–6.

Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як медіану (міжквартильний інтервал – перший і третій квартилі). Аналіз відповідності виду розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро – Вілкса. Розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, тому їх порівняння здійснювали за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Крускала – Уолліса з наступними парними зіставленнями за критерієм Манна – Уїтні. Порівняння абсолютної та відносної частот якісних ознак проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона. За наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ^2 парні порівняння якісних ознак здійснювали за допомогою процедури Мараскуїло – Ляха – Гур'янова (МЛГ) (номінальні ознаки) та z-тесту (порядкові ознаки) [2]. Рівнем статистичної значущості вважали $P < 0,05$ (з урахуванням поправки Бонферроні).

Результати та їх обговорення

Загалом, у 80,2 % пацієнтів після операції АКШ спостерігали позитивну динаміку ФВ ЛШ. Порівнювані групи не мали значущих відмінностей за віком, статевою структурою та індексом маси тіла (табл. 1).

У групі пацієнтів з негативною динамікою ФВ ЛШ частіше, ніж в інших групах, спостерігали супутній цукровий діабет. Водночас приріст ФВ ЛШ на 20 % і більше рідше асоціювався з наявністю раніше перенесеного ІМ і частіше – з ознаками СН ІІБ стадії (табл. 2). Аневризма ЛШ, перенесений раніше інсульт, ФП, ХОЗЛ та хронічне захворювання нирок траплялися з подібною частотою в порівнюваних групах. Не виявлено також значущих відмінностей рівнів лабораторних показників, таких як гемоглобін, рівень глюкози натще, загальний холестерин, креатинін та ШКФ.

Найвідчутніший приріст ФВ ЛШ спостерігали в пацієнтів з найнижчими вихідними показниками ФВ ЛШ (табл. 3). Цікаво, що завдяки цьому безпосередньому ефекту операції АКШ рівень ФВ ЛШ через 6 міс у 3-й групі перевищив такий у хворих без сприятливої динаміки ФВ ЛШ. Вказаний результат можна пояснити меншою кількістю пацієнтів з раніше перенесеними ІМ у 3-й групі. Відчутне збільшення ФВ ЛШ асоціювалося також з більшими вихідними розмірами обох передсердь. Водночас у порівнюваних групах не спостерігали значущих відмінностей за більшістю інших показників структурно-функціонального стану міокарда, зокрема вираженням гіпертрофії і клапанної дисфункції.

Одна з найважливіших відмінностей між порівнюваними групами полягала у статистично значущо більшій частоті виявлення вихідного ураження стовбура ЛВА в осіб з найсприятливішою динамікою ФВ ЛШ (табл. 4). Водночас групи пацієнтів з різною динамікою ФВ ЛШ не відрізнялися за частотою виявлення стенотичних уражень великих в'язцевих артерій та їх кількістю (не беручи до уваги стовбурове ураження).

Безумовно, для оцінки предикторів динаміки показника ФВ ЛШ важливо враховувати тип проведеного втручання (табл. 5). У групі хворих з найбільшим приростом ФВ ЛШ у переважній кількості випадків було імплантовано три і більше шунтів. Водночас при виконанні третини втручань у 1-й групі і понад 40 % операцій у 2-й групі було імплантовано один або два шунти. Крім того, в третій групі значуще більшою була частка операцій із виконанням пластики ТК.

Порівнювані групи суттєво не відрізнялися за кількістю небезпечних для життя ускладнень у ранній післяопераційний період та тривалістю перебування в реанімаційному відділенні (табл. 6).

З позицій доказової медицини хірургічна реваскуляризація міокарда – найбільш надійний та ефективний засіб лікування ішемічної кардіоміопатії. Отримані на теперішній час результати

Таблиця 2
Вихідні клінічні та лабораторні показники в порівнюваних групах

Показник	1-ша група (n=22)	2-га група (n=58)	3-тя група (n=31)	P	
ЧШС, за 1 хв	73 (69–75)	70 (62–79)	80 (60–90)	0,215	
Систолічний АТ, мм рт. ст.	135 (110–150)	130 (110–140)	130 (110–150)	0,716	
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	85 (80–90)	80 (70–90)	80 (70–100)	0,326	
Стабільна стенокардія	Немає	0	0	0,975	
	II ФК	2 (9 %)	4 (7 %)		3 (10 %)
	III ФК	15 (68 %)	38 (65 %)		20 (64 %)
	IV ФК	5 (23 %)	15 (26 %)		8 (26 %)
Аневризма ЛШ	10 (45 %)	23 (40 %)	12 (39 %)	0,868	
ІМ в анамнезі	20 (91 %)	56 (97 %)	23 (74 %)	0,005*	
Повторний ІМ в анамнезі	8 (36 %)	20 (35 %)	7 (23 %)	0,444	
Коронарне стентування в анамнезі	4 (18 %)	7 (12 %)	2 (6 %)	0,422	
Інсульт / транзиторна ішемічна атака	1 (5 %)	9 (15 %)	4 (13 %)	0,418	
СН ІА стадії	19 (86 %)	47 (81 %)	19 (61 %)	0,054	
СН ІБ стадії	3 (14 %)	11 (19 %)	12 (39 %)		
ФК СН за NYHA	II	2 (9 %)	8 (13,8 %)	4 (13 %)	0,349
	III	18 (82 %)	34 (58,6 %)	18 (58 %)	
	IV	2 (9 %)	16 (27,6 %)	9 (29 %)	
ФП	4 (18 %)	6 (10 %)	7 (23 %)	0,286	
Цукровий діабет	9 (41 %)	9 (15 %)	8 (26 %)	0,053	
ХОЗЛ	0	1 (2 %)	2 (6 %)	0,290	
Гемоглобін, г/л	139 (125–152)	145 (131–152)	141 (123–147)	0,555	
Глікемія натще, ммоль/л	5,7 (4,9–6,2) n=20	5,9 (5,2–7,2) n=56	5,8 (4,9–7,1) n=29	0,627	
Загальний холестерин, ммоль/л	4,2 (3,6–4,8) n=14	4,1 (3,6–5,1) n=34	4,4 (3,7–5,2) n=21	0,798	
Креатинін, мкмоль/л	98,1 (85,7–115,0)	97,9 (89,3–114,5)	105,3 (89,4–125,3)	0,479	
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	70,5 (58,0–77,2)	67,7 (55,3–78,2)	61,6 (53,3–76,2)	0,445	
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	≥ 90	4 (18 %)	5 (9 %)	1 (3 %)	0,466
	89–60	11 (50 %)	31 (53 %)	18 (58 %)	
	< 60	7 (32 %)	22 (38 %)	12 (39 %)	

Примітка. * Результат нестійкий; різниця статистично значуща між 2-ю і 3-ю групами у z-тесті та процедурі МЛГ (P=0,023). ЧШС – частота шлуночкових скорочень.

свідчать про більш надійний ефект АКШ за такими параметрами, як частота рецидивів стенокардії, потреба в повторній реваскуляризації, динаміка ФК СН, віддалена виживаність [24]. Нещодавно оприлюднені результати 10-річного проспективного спостереження за учасниками дослідження STICH [26] переконливо свідчать на користь АКШ як методу вибору в лікуванні пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією в поєднанні з ознаками СН. Утім, предиктори поліпшення систолічної функції ЛШ після операції АКШ, яке є важливим проміжним наслідком реваскуляризації міокарда і може впливати на перебіг хвороби та довготривалий прогноз, дотепер чітко не встановлені.

Отримані нами результати свідчать про те, що в залучених у дослідження пацієнтів середня ФВ ЛШ збільшилася з 35 % (30–39 %) до 42 % (35–45 %), в середньому – на 18,9 % (5,3–32,4 %) через 6 міс після операції. Це узгоджується з даними низки здійснених до цього часу досліджень. У подібному, але значно меншому за обсягом дослідженні (n=40) ФВ ЛШ після операції АКШ збільшилася з 25,6 до 31 %, що асоціювалося зі зменшенням симптомів СН [15]. В іншому дослідженні (n=104), в яке залучили хворих з передопераційною ФВ ЛШ < 30 %, ФВ ЛШ збільшилася в середньому з 24 до 34 % (P<0,0001). Щоправда, у 24 пацієнтів ФВ ЛШ після реваскуляризації залишилася без змін, а в

Таблиця 3
Ехокардіографічні показники в порівнюваних групах

Показник	1-ша група (n=22)	2-га група (n=58)	3-тя група (n=31)	P	
КДР ЛШ, см	6,2 (5,8–6,5)	6,2 (5,6–6,5)	6,3 (5,6–6,7)	0,466	
КДО ЛШ, см ³	184,0 (165,0–208,0)	181,0 (154,0–209,0)	183,0 (155,0–221,0)	0,577	
Індекс КДО ЛШ, см ³ /м ²	93,1 (81,4–110,1)	93,3 (75,0–104,4)	91,0 (80,5–117,5)	0,501	
КСО ЛШ, см ³	113,4 (99,1–133,9)	118,3 (95,2–140,0)	134,4 (100,8–162,8)	0,052	
Індекс КСО ЛШ, см ³ /м ²	57,4 (48,0–74,3)	59,3 (45,3–68,6)	65,8 (56,3–91,9)	P ₂₋₃ =0,016	
ФВ ЛШ на початку, %	36 (34–41)	36 (34–40)	29 (20–34)	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₃ <0,001	
ФВ ЛШ через 6 міс, %	35 (31–40)	44 (38–45)	42 (35–49)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ =0,003	
ΔФВ через 6 міс, %	-1 ((-3)–0)	6 (3–9)	14 (11–15)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001	
ТМШП, см	1,0 (0,7–1,1)	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,8–1,2)	0,280	
ТЗСЛШ, см	1,0 (0,8–1,1)	1,0 (0,9–1,0)	1,0 (0,8–1,1)	0,734	
ВТСЛШ, см	0,31 (0,28–0,34)	0,32 (0,27–0,36)	0,31 (0,25–0,36)	0,939	
ММЛШ, г	232,1 (180,7–313,3)	230,4 (202,8–279,6)	249,4 (188,1–298,2)	0,903	
ММЛШ/ППТ, г/м ²	116,9 (91,1–153,0)	118,0 (100,5–139,4)	122,0 (104,2–150,6)	0,761	
ММЛШ/зріст, г/м	132,2 (106,9–182,1)	135,9 (114,1–163,2)	141,1 (110,6–176,3)	0,878	
ММ ЛШ/зріст ^{2,7} , г/м ^{2,7}	52,2 (41,8–71,5)	52,6 (45,5–66,0)	55,5 (44,9–67,7)	0,773	
Передньозадній розмір ЛП, см	4,7 (4,3–4,9)	4,5 (4,1–4,8)	4,8 (4,4–5,3)	P ₂₋₃ =0,009	
Індекс об'єму ЛП, см ³ /м ²	31,5 (24,0–34,7) n=7	25,0 (21,5–27,0) n=24	30,0 (29,0–32,0) n=13	P ₂₋₃ =0,010	
Індекс об'єму ПП, см ³ /м ²	16,5 (12,0–18,0) n=6	17,5 (15,0–21,0) n=10	24,0 (23,0–31,0) n=9	P ₁₋₃ =0,010 P ₂₋₃ =0,016	
Правий шлуночок, см	3,3 (2,9–3,5) n=21	3,3 (3,0–3,4) n=55	3,3 (3,1–3,6) n=31	0,645	
Систолічний тиск у легеневому стовбурі, мм рт. ст.	39 (30–57)	37 (30–42)	56 (35–68)	P ₂₋₃ =0,002	
Градiєнт тиску на АК	18 (82 %)	53 (91 %)	27 (87 %)	0,480	
Градiєнт тиску на АК, мм рт. ст.	7 (4–10) n=18	6 (4–8) n=53	5 (3–7) n=27	0,272	
Регургітація на АК	Немає	17 (77 %)	46 (79 %)	0,391	
	I ступеня	3 (14 %)	11 (19 %)		4 (13 %)
	II ступеня	1 (4,5 %)	1 (2 %)		0
	III ступеня	1 (4,5 %)	0		0
Градiєнт тиску на МК	7 (32 %)	15 (26 %)	7 (23 %)	0,751	
Градiєнт тиску на МК, мм рт. ст.	5 (4–6) n=7	3 (3–4) n=15	4 (4–6) n=7	0,034*	
Регургітація на МК	Немає	2 (9 %)	9 (15 %)	0,402	
	I ступеня	9 (41 %)	27 (47 %)		11 (36 %)
	II ступеня	7 (32 %)	16 (28 %)		13 (42 %)
	III ступеня	4 (18 %)	6 (10 %)		6 (19 %)
Градiєнт тиску на ТК	2 (9)	7 (12 %)	5 (16 %)	0,737	
Регургітація на ТК	Немає	8 (36 %)	24 (41 %)	0,183	
	I ступеня	10 (46 %)	27 (47 %)		15 (48,4 %)
	II ступеня	3 (14 %)	7 (12 %)		9 (29,0 %)
	III ступеня	1 (4 %)	0		1 (3,2 %)

Примітка. * – при попарному зіставленні в тесті Манна – Уїтні різниця статистично незначуща; P₁₋₂ – статистична значущість різниці між 1-ю і 2-ю групами; P₁₋₃ – статистична значущість різниці між 1-ю і 3-ю групами; P₂₋₃ – статистична значущість різниці між 2-ю і 3-ю групами. ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; ППТ – площа поверхні тіла; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя.

Таблиця 4
Ураження вінцевого русла за даними коронарографії в порівнюваних групах

Показник		1-ша група (n=22)	2-га група (n=58)	3-тя група (n=31)	P
Стеноз стовбура ЛВА		3 (14 %)	15 (26 %)	14 (45 %)	0,034*
Стеноз стовбура ЛВА, %		**	75 (60–80) n=15	60 (55–75) n=14	0,172
Стеноз стовбура ЛВА і його значущість	Немає стенозу	19 (86 %)	43 (74 %)	17 (55 %)	0,034***
	Стеноз < 50 %	2 (9 %)	1 (2 %)	2 (6 %)	
	Стеноз ≥ 50 %	1 (5 %)	14 (24 %)	12 (39 %)	
Гемодинамічно значущий стеноз стовбура ЛВА		1 (4 %)	14 (24 %)	12 (39 %)	0,017#
Стеноз ПМШГ ##		21 (96 %)	56 (97 %)	31 (100 %)	0,531
Стеноз ПМШГ, %		100 (90–100) n=21	95 (85–100) n=56	99 (85–100) n=31	0,506
Стеноз ОГ ЛВА		20 (91 %)	40 (69 %)	27 (87 %)	0,040
Стеноз ОГ ЛВА, %		83 (75–100) n=20	85 (75–100) n=40	85 (80–99) n=27	0,938
Стеноз ОГ ЛВА і його значущість	Немає	2 (9 %)	18 (31 %)	4 (12 %)	0,105
	< 50 %	0	1 (2 %)	0	
	≥ 50 %	20 (91 %)	39 (67 %)	27 (87 %)	
Стеноз ПВА		20 (91 %)	48 (83 %)	29 (94 %)	0,295
Стеноз ПВА, %		83 (63–98) n=20	100 (73–100) n=48	95 (75–100) n=29	0,139
Стеноз ПВА і його значущість	Немає	2 (9 %)	10 (17 %)	2 (6 %)	0,408
	< 50 %	1 (5 %)	1 (2 %)	0	
	≥ 50 %	19 (86 %)	47 (81 %)	29 (94 %)	
Гемодинамічно значуще ураження вінцевого русла	1-судинне	2 (9 %)	9 (16 %)	1 (3 %)	0,006###
	2-судинне	2 (9 %)	10 (17 %)	0	
	3-судинне (без стенозу стовбура ЛВА ≥ 50 %)	17 (77 %)	25 (43 %)	18 (58 %)	
	Стеноз стовбура ЛВА ≥ 50 %	1 (5 %)	14 (24 %)	12 (39 %)	

Примітка. * – різниця статистично значуща між 1-ю і 3-ю групами у z-тесті; різниця статистично незначуща між 1-ю і 3-ю групами у процедурі МЛГ ($P=0,084$); ** – стеноз стовбура ЛВА у трьох пацієнтів: відповідно 20, 75 і 30 %; *** – результат нестійкий; різниця статистично значуща за частотою пацієнтів без стенозу стовбура ЛВА між 1-ю і 3-ю групами у z-тесті; різниця статистично значуща за частотою пацієнтів зі стенозом стовбура ЛВА ≥ 50 % між 1-ю і 3-ю групами у z-тесті; # – різниця статистично значуща між 1-ю і 3-ю групами у z-тесті; різниця статистично значуща між 1-ю і 3-ю групами у процедурі МЛГ ($P=0,020$); ## – в усіх пацієнтів ≥ 50 %; ### – результат нестійкий; різниця статистично значуща за частотою пацієнтів з 2-судинним ураженням між 2-ю і 3-ю групами у z-тесті; різниця статистично значуща за частотою пацієнтів з 3-судинним ураженням між 1-ю і 2-ю групами у z-тесті; різниця статистично значуща за частотою пацієнтів з гемодинамічно значущим ураженням стовбура ЛВА між 1-ю і 3-ю групами у z-тесті.

7 спостерігали негативну післяопераційну динаміку ФВ ЛШ [12]. Ще в одній роботі із залученням осіб з вихідною ФВ ЛШ < 50 % ($n=61$) середня ФВ ЛШ після операції АКШ збільшилася з 32 до 42 % [9].

Масштабне одноцентрове дослідження за участю 1161 пацієнта виявило позитивну динаміку зниженої до операції систолічної функції ЛШ після операції АКШ. Наголосимо, що середня кількість шунтів на одного хворого в цьому дослідженні становила $2,8 \pm 1,4$. У підсумку здійснена ревазуляризація забезпечила збільшення ФВ ЛШ з (33 ± 9) до (40 ± 10) % ($P < 0,001$). Кінцево-

діастолічний та кінцевосистолічний об'єми зменшилися, відповідно, з (211 ± 73) до (142 ± 50) мл та з (145 ± 64) до (88 ± 40) мл ($P=0,001$), а ФК СН за класифікацією NYHA – з $2,7 \pm 0,9$ до $1,6 \pm 0,7$ ($P < 0,001$) [16].

Найбільш відчутне збільшення ФВ ЛШ (на 30 % і більше) було досягнуте в нашому дослідженні в пацієнтів з найнижчими вихідними показниками ФВ ЛШ, атеросклеротичним ураженням стовбура ЛВА, ознаками застійної СН і дилатацією обох передсердь. Важливими предикторами поліпшення насосної функції серця стали імплантація трьох і більше шунтів, а також

Таблиця 5

Особливості оперативних втручань та інтраопераційні показники в порівнюваних групах

Показник		1-ша група (n=22)	2-га група (n=58)	3-тя група (n=31)	P
Тип утручання	АКШ	10 (45 %)	29 (50 %)	12 (39)	0,595
	АКШ та інше втручання	12 (55 %)	29 (50 %)	19 (61)	
Кількість імплантованих шунтів	1	3 (16,5 %)	6 (10 %)	1 (3)	0,024*
	2	3 (16,5 %)	18 (31 %)	2 (7)	
	≥ 3	16 (73 %)	34 (59 %)	28 (90)	
Пластика ЛШ		10 (45 %)	22 (38 %)	12 (39 %)	0,822
Пластика МК		5 (23 %)	15 (26 %)	13 (42 %)	0,208
Пластика ТК		2 (9 %)	4 (7 %)	10 (32 %)	0,004**
ВАБК		0	3 (5 %)	2 (6 %)	0,504
Штучний кровообіг		22 (100 %)	53 (91 %)	31 (100 %)	0,091
Тривалість штучного кровообігу, хв		104 (76–123) n=22	98 (83–119) n=53	96 (83–121) n=31	0,955
Перетискання аорти		21 (96 %)	49 (85 %)	28 (90 %)	0,363
Тривалість перетискання аорти, хв		17 (15–29) n=21	20 (14–26) n=49	26 (20–30) n=28	0,047*
Тривалість інотропної підтримки, год		42 (29–47)	39 (18–44)	44 (33–64)	0,078

Примітка. * – результат нестійкий; різниця статистично значуща між 2-ю і 3-ю групами у z-тесті за частотою пацієнтів з імплантованими двома шунтами і ≥ 3 шунтів; ** – результат нестійкий; різниця статистично значуща між 2-ю і 3-ю групами у z-тесті та процедурі МЛГ (P=0,024). ВАБК – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація.

Таблиця 6

Післяопераційні показники в порівнюваних групах

Показник	1-ша група (n=22)	2-га група (n=58)	3-тя група (n=31)	P
Тривалість перебування в реанімації, доби	3 (3–3)	3 (3–3)	3 (3–3)	0,912
Післяопераційна ФП	0	2 (3 %)	3 (10 %)	0,210
Фібриляція шлуночків	0	0	1 (3 %)	0,272
Значуща блокада з імплантацією ШВР	0	1 (2 %)	0	0,631
Транзиторна ішемічна атака	0	1 (2 %)	0	0,631
Гостра СН	3 (14 %)	1 (2 %)	4 (13 %)	0,065
ІМ	0	1 (2 %)	0	0,631
Гостре пошкодження нирок з проведенням діалізу	0	0	1 (3 %)	0,272
Гостра дихальна недостатність	0	0	1 (3 %)	0,272
Кровотеча в післяопераційний період	0	1 (2 %)	0	0,631

Примітка. Різниця статистично незначуща у тесті Манна – Уїтні при попарних порівняннях. ШВР – штучний водій ритму.

супутня пластика ТК. Дані про значення кількості встановлених шунтів, а також використання мамарних шунтів для забезпечення найбільшої сприятливої динаміки насосної функції ЛШ узгоджуються з результатами іншого дослідження [14]. У проведеному нами дослідженні найвідчутніший приріст ФВЛШ спостерігали в пацієнтів, яким імплантували три і більше шунтів. В іншому дослідженні предикторами сприятливого впливу на виживання після АКШ були трисудинне ураження вінцевих артерій, знижена ФВ ЛШ і збільшений кінцевосистолічний індекс [19].

Певним обмеженням нашого дослідження стала відсутність рутинної оцінки життєздатності

міокарда та визначення її ролі для подальшої динаміки ФВ ЛШ після операції АКШ. У дослідженні, раніше здійсненому в клініці Інституту серця МОЗ України (n=179), наявність більше 30 % життєздатного міокарда за даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії асоціювали з підвищенням ФВ ЛШ з 32,7 до 45,9 %. Водночас у пацієнтів з життєздатним міокардом < 30 % ФВ ЛШ після операції АКШ практично не змінилася (28 і 28,4 %, відповідно) [3]. Утім, за даними виконаних досліджень, позитивна динаміка ФВ ЛШ в осіб з достатньою часткою життєздатного серцевого м'яза може досягатися за відсутності вираженої дилатації ЛШ [5,

29]. При цьому в нашій роботі виражені вихідні структурно-функціональні зміни передсердь і шлуночків виявилися загалом предикторами поліпшення насосної функції серця. Важливо наголосити, що відсутність позитивної динаміки ФВ ЛШ не обов'язково асоціюється з несприятливим прогнозом виживання хворого [21]. Очевидно, прогностичні наслідки тієї чи іншої динаміки ФВ ЛШ можуть бути визначені лише в спеціально організованому для цього дослідженні.

Висновки

У залучених в дослідження пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією через 6–12 міс після операції аортокоронарного шунтування фракція викиду лівого шлуночка збільшилася в середньому на 18,9 %. Підвищення фракції викиду лівого шлуночка після операції аортокоронарного шунтування виявилось найбільш відчутним у хворих з найнижчими вихідними показниками фракції викиду, ураженням стовбура лівої вінцевої артерії та клінічними ознаками застійної серцевої недостатності. Предикторами позитивної динаміки фракції викиду лівого шлуночка було встановлення трьох і більше шунтів, а також виконання супутньої пластики тристулкового клапана.

Література

1. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В. и др. Операции коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у больных ишемической болезнью сердца с поражением основного ствола левой коронарной артерии // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Десятая ежегодная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых.– 2006.– Т. 7, № 3.– С. 52.
2. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat. – Д.: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
3. Тодуров Б.М., Зеленчук О.В., Шевченко В.А. та ін. Визначення життєздатності міокарда при ревааскуляризації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та важкою дисфункцією лівого шлуночка // Вісник серцево-судинної хірургії.– 2014.– Вип. 22.– С. 333–337.
4. Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis // JACC.– 2002.– Vol. 39 (7).– P. 1151–1158.
5. Bax J.J., Schinkel A.F.L., Boersma E. et al. Extensive left ventricular remodeling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long-term prognosis // Circulation.– 2004.– Vol. 110.– P. 18–22.
6. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L. et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction // New Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 364 (17).– P. 1617–1625.
7. Bonow R.O., Castelvécchio S., Panza J.A. et al. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization // JACC: Cardiovasc Imaging.– 2015.– Vol. 8 (10).– P. 1–9.
8. Camici P.G., Prasad S.K., Rimoldi O.E. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability // Circulation.– 2008.– Vol. 117.– P. 103–114.
9. Cornel J.H., Bax J.J., Elhendy A. et al. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease implications of time course of recovery on diagnostic accuracy // JACC.– 1998.– Vol. 31 (5).– P. 1002–1010.
10. Christakis G.T., Weisel R.D. et al. Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function // Ibid.–1992.– Vol. 103 (6).– P. 1083–1091.
11. Eknoyan G., Lameire N. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // Off. J. Intern. Soc. Nephrology.– 2013.– Vol. 3 (1).– P. 1–150.
12. Elefteriades J.A., Morales D.L.S., Gradel C. et al. Results of coronary artery bypass grafting by a single surgeon in patients with left ventricular ejection fractions $\leq 30\%$ // Am. J. Cardiol.– 1997.– Vol. 79.– P. 1573–1578.
13. Filsofi F., Jouan J. et al. Results and predictors of early and late outcome of coronary artery bypass graft surgery in patient with ejection fraction less than 20 % // Arch. Cardiovasc. Dis.– 2008.– Vol. 101 (9).– P. 547–556.
14. Gatti G., Maschietto L., Dell'Angela L. et al. Predictors of immediate and long-term outcomes of coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction // Heart Vessels.– 2016.– Vol. 31.– P. 1045–1055.
15. Haxhibeqiri-Karabdic I., Hasanovic A., Kabil E., Straus S. Improvement of ejection fraction after coronary artery bypass grafting surgery in patients with impaired left ventricular function // Med Arh.– 2014.– Vol. 68 (5).– P. 332–334.
16. Menicanti L., Castelvécchio S., Ranucci M. Surgical therapy for ischemic heart failure: Single-center experience with surgical anterior ventricular restoration // J Thorac Cardiovasc Surg.– 2007.– Vol. 134.– P. 433–441.
17. Mickleborough L.L., Carson S., Tamariz M., Ivanov J. Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction // J. Thorac. Cardiovasc Surg.– 2000.– Vol. 119 (3).– P. 550–557.
18. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
19. Panza J.A., Velazquez E.J., She L. et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in left ventricular dysfunction // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2014.– Vol. 64 (6).– P. 553–561.
20. Pegg T.J., Selvanayagam J.B., Jennifer J. et al. Prediction of global left ventricular functional recovery in patients with heart failure undergoing surgical revascularisation, based on late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance // J. Cardiovasc. Mag. Res.– 2010.– Vol. 12.– P. 56–66.
21. Samady H., Elefteriades J.A., Abbot B.G. et al. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome // Circulation.– 1999.– Vol. 100.– P. 1298–1304.
22. Soliman Hamad M.A., van Straten A.H.M., Schönbergeret J. et al. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population // Cardiothorac. Surg.– 2010.– Vol. 5.– P. 29–36.
23. Topkara V.K., Cheema F.H., Kesavaramanujam S. et al. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction // Ibid.– 2005.– Vol. 112.– P. 344–350.
24. Tugtekin S.M., Gulielmos V., Cichon R. et al. Off-pump surgery for anterior vessels in patients with severe dysfunction of the left ventricle // Ann Thorac Surg.– 2000.– Vol. 70.– P. 1043–1046.

25. Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 364.– P. 1607–1616.
26. Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy // *New Engl. J. Med.*– 2016.– Vol. 1–10.
27. Weintraub W.S., Grau-Sepulveda M.V., Weiss J.M. et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies // *New Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 366.– P. 1467–1476.
28. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2014.– Vol. 46 (4).– P. 517–592.
29. Yamaguchi A., Ino T., Adachi H. et al. Left ventricular end-systolic volume index in patients with ischemic cardiomyopathy predicts postoperative ventricular function // *Ann. Thorac. Surg.*– 1995.– Vol. 60.– P. 1059–1062.
30. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.*– 2013.– Vol. 128.– P. e240–e327.
31. Yusuf S., Zucker D., Passamani E. et al. Effect Of Coronary Artery Bypass Graft Surgery On Survival: Overview Of 10-Year Results From Randomised Trials By The Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // *Lancet.*– 1994.– Vol. 344 (8922).– P. 563–570.

Надійшла 26.04.2016 р.

Изменения фракции выброса левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией после аортокоронарного шунтирования

Н.Б. Иванюк^{1,2}, О.И. Жаринов², К.А. Михалев³, 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

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

Цель работы – определить факторы, позволяющие прогнозировать улучшение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материал и методы. В срезовом одноцентровом исследовании проанализировали данные, полученные при обследовании 111 пациентов со стабильной ИБС, сниженной (менее 45 %) ФВ ЛЖ и клиническими проявлениями сердечной недостаточности, последовательно отобранных для операции АКШ. Продолжительность периода наблюдения составила 6–12 мес.

Результаты. У включенных в исследование пациентов средняя ФВ ЛЖ увеличилась с 35 % (30–39 %) до 42 % (35–45 %), в среднем – на 18,9 % (5,3–32,4 %). Разделение пациентов на группы осуществлялось ретроспективно, в зависимости от динамики показателя ФВ ЛЖ. В первой группе (n=22) наблюдали отрицательную динамику или отсутствие прироста ФВ ЛЖ, во второй (n=58) – увеличение ФВ ЛЖ на 1–19 %, в третьей (n=31) – увеличение ФВ ЛЖ на 20 % и более. Повышение ФВ ЛЖ после операции АКШ оказалось наиболее ощутимым у пациентов с низким исходным показателем ФВ ЛЖ, поражением ствола левой венечной артерии и клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

Выводы. Важными предикторами улучшения насосной функции сердца были имплантация трех и более шунтов и выполнение сопутствующей пластики трикуспидального клапана.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, систолическая дисфункция миокарда, аортокоронарное шунтирование, фракция выброса левого желудочка.

Changes of left ventricular ejection fraction in patients with ischemic cardiomyopathy after coronary artery bypass grafting

N.B. Ivanyuk^{1,2}, O.J. Zharinov², K.O. Mikhalev³, O.A. Epanchintseva^{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

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

The aim – to establish predictors of the improvement of left ventricular (LV) systolic function after coronary artery bypass surgery (CABG) in patients with ischemic cardiomyopathy.

Material and methods. The slice single-center study analyzed data collected in the survey of 111 patients with stable coronary heart disease, decreased (less than 45 %) left ventricular ejection fraction (LVEF) and symptomatic heart failure, consecutively selected for CABG surgery. The duration of follow-up ranged from six to twelve months.

Results. Mean LVEF in patients included in the study increased from 35 % (30–39 %) to 42 % (35–45 %), on average – by 18.9 % (5.3–32.4 %). Dividing the patients into groups was performed retrospectively, depending on dynamics of the LVEF. In the first group (n=22) dynamics of LVEF was absent or negative, in the second (n=58) LVEF increased by 1–19 %, in the third (n=31) – by 20 % or more. Increase of LVEF after CABG was most notable in patients with low baseline LVEF, lesion of the left main coronary artery, and clinical manifestations of heart failure.

Conclusion. Implantation of three or more grafts and concomitant tricuspid valve repair surgery were further predictors of the improvement of LVEF.

Key words: ischemic heart disease, myocardial systolic dysfunction, coronary artery bypass grafting, left ventricular ejection fraction.

УДК 616.127-005.8-036.11+616.13-0046-002

Якісний стан ліпідних факторів атерогенезу та активність запальної реакції в пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда

Л.С. Мхітарян, О.Б. Кучменко, В.О. Шумаков, І.Е. Малиновська, І.Н. Євстратова, Н.М. Терещенко, Н.М. Василичук, Т.Ф. Дроботько

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда, атерогенез, якісний стан ліпопротеїнових часток, параоксоназа-1, мієлопероксидаза, еластази

Багатьма експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що вільнорадикальна модифікація ліпопротеїнів низької (ЛПНГ) та дуже низької (ЛПДНГ) густини на тлі запальної реакції та оксидативного стресу лежить в основі зростання атерогенного потенціалу крові, механізмів ініціації і прогресування атерогенного ураження різних судинних басейнів в організмі [14, 19]. При оцінці стану ліпідного обміну в пацієнтів з атеросклерозом частіше за все беруться до уваги їх кількісні показники в кровообігу і, в першу чергу, вміст у них холестерину. Ці ж показники використовують у клінічній практиці для оцінки ефективності лікування пацієнтів з різними клінічними формами атеросклерозу, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС). Водночас, згідно із сучасними уявленнями, якісна характеристика ліпопротеїнів, їх атерогенні або антиатерогенні властивості визначаються асоційованими з ними білковими молекулами – апопротеїнами і ферментами, активність яких має більш важливе значення порівняно з рівнем самих ліпопротеїнів або вмістом холестерину в них [15, 21, 25].

Серед білків-ферментів, асоційованих з ліпопротеїнами, важливе місце посідає параоксоназа-1 (ЕС 3.1.8.1), завдяки наявності якої в складі ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) ці частки віднесені до групи «антиризики»-факторів щодо атеросклеротичного процесу. Параоксо-

наза-1 має потужні антиоксидантні властивості, захищає ЛПВГ і ЛПНГ від переокиснення під впливом активних форм кисню. Одночасно з цим цей фермент надає ЛПВГ протизапальні, анти-тромбоцитарні й антиатерогенні властивості [3, 11, 23].

З ліпопротеїнами асоційований також білок-фермент мієлопероксидаза (ЕС 1.11.1.7), який вивільнюється із поліморфноядерних лейкоцитів у процесі активації запальної реакції. Надмірна активація мієлопероксидази може призвести до окиснювальної модифікації ЛПНГ і ЛПВГ, різних макромолекул клітин, а також інактивації параоксонази-1, сприяючи процесу атерогенезу. Мієлопероксидаза відіграє важливу роль в опосередкованому лейкоцитами пошкодженні судин за атеросклерозу [1, 16, 17, 18, 20]. У зв'язку з цим, на думку багатьох авторів, мієлопероксидаза може слугувати маркером, що визначає характер перебігу запалення (активовані лейкоцити), інтенсивність оксидативного стресу та розвиток ендотеліальної дисфункції [20, 22, 26].

У розвитку запалення і деструкції тканин у процесі атерогенезу важлива роль належить активації протеолітичних ферментних систем, таких як лейкоцитарна еластаза (ЕС 3.4.21.37) і макрофагальна матриксна металопротеїназа 12 (ММП-12) (ЕС 3.4.24.65). Основною мішенню цих ферментів є білок еластин судинної стінки. Він здатен гідролізувати також низку інших біл-

ків, беручи участь, таким чином, у регуляції активності запальної реакції, зсідання крові, артеріального тиску в судинах і процесів їх кальцифікації [5, 6, 9, 12, 13].

Мета роботи – вивчити якісний стан основних класів ліпопротеїнів, активність асоційованих з ними білків-ферментів, лейкоцитарної еластази і матриксної металопротеїнази 12 у крові пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які перенесли гострий інфаркт міокарда з ургентним стентуванням інфарктзалежної вінцевої артерії.

Матеріал і методи

Досліджувану групу становили 32 пацієнти віком у середньому ($50,9 \pm 1,7$) року, що перенесли гострий первинний інфаркт міокарда (ІМ) із зубцем Q, у більшості з яких (у 19 (59,4 %)) було діагностовано ураження передньої локалізації. Всім хворим після встановлення діагнозу гострого коронарного синдрому було виконано ургентну коронароангіографію: в перші 2 год – 9 (28,1 %) пацієнтам, у період 2–6 год – 15 (46,9 %), після 6 год – 8 (25 %). Ураження однієї вінцевої артерії виявлено у 13 (40,6 %) хворих, двох – у 14 (43,8 %), більше двох судин – у 5 (15,6 %); при цьому ураження стовбура лівої вінцевої артерії візуалізовано у 2 осіб. У всіх пацієнтів досягнуто успішного відкриття інфарктзалежної вінцевої артерії та відновлення кровообігу. Повної ревазуляризації міокарда досягнуто у 16 (50 %) пацієнтів, трьом з яких на 7-му–15-ту добу додатково було встановлено стенти в ділянки з гемодинамічно значущими стенозами, виявлені під час ургентної коронароангіографії. Обстежені мали коморбідні стани: артеріальну гіпертензію та цукровий діабет до розвитку ІМ діагностували відповідно у 21 (65,6 %) і 4 (12,5 %) пацієнтів. На момент залучення в дослідження ознаки серцевої недостатності ІІА стадії спостерігали у 12 (37,5 %) пацієнтів.

Усім обстеженим проводили комплекс необхідних загальноклінічних і функціональних методів дослідження. Пацієнти отримували базисну терапію згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012) та Асоціації кардіологів України (2013), яка передбачала ліпідокоригувальну (статици) та антитромбоцитарну (ацетилсаліцилова кислота та тикагрелор або клопідогрель) терапію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл/перин-

доприл), β -адреноблокатори (бісопролол). Інші групи препаратів призначали за показаннями. На момент виписування зі стаціонару всі пацієнти з адекватною реакцією подолали 1000 м дистанційної ходьби та 24 сходинки. Розпочаті в стаціонарі реабілітаційні заходи були продовжені в амбулаторних умовах. Частина пацієнтів взяла участь у програмі фізичної реабілітації, що передбачала фізичні тренування тричі на тиждень протягом 3 міс.

Контрольну групу становили 20 практично здорових донорів відповідного віку.

Біохімічне дослідження крові проводили через 4–6 тиж після ІМ з використанням сучасних методів спектрофотометрії та спектрофлуориметрії.

Вміст карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення білків (1,4-динітрофенілгідразонів (1,4-ДНФГ)) у сироватці крові, сумарній фракції ЛПНГ та ЛПДНГ, фракції ЛПВГ визначали спектрофотометрично за методом, описаним Е.Е. Дубініною та співавторами [2]. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів – ТБК-позитивних продуктів (малонового діальдегіду – МДА) в сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом І.Д. Стальної та співавторів [10]. Індекс перекисної модифікації ліпопротеїнів визначали спектрофотометрично за власною методикою [7]. Активність антиоксидантних ферментів каталази та супероксиддисмутази в сироватці крові визначали за допомогою спектрофотометрії та спектрофлуориметрії [4, 24]. Активність мієлопероксидази в плазмі крові визначали спектрофотометрично за методом, описаним в роботі [1]. Активність протеолітичних ферментів – лейкоцитарної еластази та макрофагальної матриксної металопротеїнази-12 – в сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом А.В. Кубишкіна та співавторів [8]. Арилестеразну активність параоксонази-1 в сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом, описаним в роботі [23].

Результати дослідження оброблено за допомогою методів математичної статистики, критерієм статистичної значущості різниці вважали $P \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що в пацієнтів у ранні терміни після гострого ІМ спостерігається значне зменшення арилестеразної

Таблиця 1

Вміст продуктів вільнорадикального окиснення білків, ліпідів, активність параоксонази, каталази, супероксиддисмутази, мієлопероксидази, лейкоцитарної та макрофагальної еластаз у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Досліджувана група (n=32)
Активність параоксонази-1, кУ/л	5,66±0,93	1,98±0,25*
ТБК-позитивні продукти (МДА), Од/л	9,11±0,21	10,94±0,24*
Активність каталази, Од/л	9,99±0,30	6,36±0,37*
Активність супероксиддисмутази, Од/л	1457±113	1199±106*
1,4-ДНФГ у сироватці крові, ум. од./мл	4,13±0,16	6,01±0,19*
1,4-ДНФГ у ЛПНГ+ЛПДНГ, ум. од./мг ліпідів	0,57±0,05	0,86±0,04*
1,4-ДНФГ у ЛПВГ, ум. од./мл	1,82±0,07	2,28±0,09*
Індекс переокисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів, ум. од./мг ліпідів	2,41±1,10	3,78±0,11*
Активність мієлопероксидази, ум. од./хв	0,00242±0,0006	0,0057±0,0006*
Активність лейкоцитарної еластази, нмоль/мл · хв	0,45±0,07	0,61±0,04*
Активність ММП-12, нмоль/мл · хв	0,125±0,017	0,184±0,021*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P \leq 0,05$). Те саме в табл. 2.

активності параоксонази-1 на 65 % порівняно з контрольною групою (табл. 1). Гідролізуючи пероксили ліпідів, параоксоназа-1 сприяє елімінації окиснених ЛПНГ, інгібуванню біосинтезу холестерину і стимуляції ЛПВГ-опосередкованого виходу холестерину із макрофагів, перешкоджаючи акумуляції холестерину і окситеролів у клітинах [3, 11]. Крім того, параоксоназа-1 захищає власне самі ЛПВГ від надмірної ліпідної пероксидації та разом із іншими ЛПВГ-асоційованими білками і ферментами визначає антиоксидантні, протизапальні та антиатерогенні властивості ЛПВГ [11, 15]. Зменшення аристеразної активності параоксонази-1 відбувається на тлі зростання вмісту продуктів переокисного окиснення ліпідів, зокрема ТБК-позитивних продуктів (МДА) в сироватці крові на 20 % порівняно з контрольною групою (див. табл. 1). Разом з цим у пацієнтів з перенесеним ІМ спостерігається більш виражена активація процесів вільнорадикального окиснення білкових молекул, про що свідчить зростання карбонільних продуктів вільнорадикального окиснення білків (1,4-ДНФГ) у сироватці крові на 46 % порівняно з контрольною групою. Привертає увагу збільшення вмісту цих продуктів також у фракціях ЛПНГ+ЛПДНГ і ЛПВГ відповідно на 50 і 25 % порівняно з контрольною групою (див. табл. 1), що може свідчити про переокиснений стан ліпопротеїнів. Ці зміни разом із накопиченням у ліпопротеїнах ТБК-позитивних продуктів (МДА) є основою підвищеного атерогенного потенціалу крові. Вказані зміни відбуваються на тлі зменшення активності ферментної ланки антиокси-

дантної системи захисту. Так, активність супероксиддисмутази і каталази в сироватці крові пацієнтів у ранній післяінфарктний період зменшується відповідно на 20 і 36 % порівняно з контрольною групою (див. табл. 1). Встановлені зміни відображали загальну реакцію організму пацієнтів і вказували на формування оксидативного стресу за участі як ліпідних, так і білкових компонентів, та пригнічення механізмів антиоксидантного захисту, спрямованих на зниження рівня активних форм кисню та продуктів вільнорадикального окиснення макромолекул.

В обстежених пацієнтів після перенесеного ІМ спостерігали зростання активності мієлопероксидази на 135 % порівняно з контрольною групою (див. табл. 1). На сьогодні існує багато доказів важливої ролі лейкоцитів у процесі ураження судин. Зокрема припускають, що активація лейкоцитів може слугувати альтернативним чинником ризику розвитку атеросклерозу. Мієлопероксидаза міститься в азурофільних гранулах нейтрофілів та вивільняється у позаклітинний простір при активації цих клітин [14, 19, 20]. Продемонстроване зростання активності мієлопероксидази в обстежених пацієнтів вказує на стимуляцію і підтримання високої функціональної активності лейкоцитів і наявність запальної реакції незважаючи на проведену ревазуляризацию міокарда і ліпідознижувальну терапію.

В кровообігу мієлопероксидаза утворює комплекс з ЛПВГ-асоційованим ферментом параоксоназою-1. Параоксоназа-1 частково інгібує активність мієлопероксидази, тоді як остання здатна інактивувати параоксоназу-1, окисню-

Таблиця 2

Показники ліпідного спектра в крові пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Досліджувана група (n=32)
Холестерин, мкмоль/л	4,45±0,15	4,54±0,19
Тригліцериди, мкмоль/л	1,45±0,17	1,82±0,13*
ХС ЛПВГ, мкмоль/л	1,12±0,09	1,15±0,08
ХС ЛПНГ, мкмоль/л	2,10±0,40	2,40±0,21
Коефіцієнт атерогенності	2,70±0,35	2,99±0,22

ючи залишок тирозину-71, що призводить до порушення зв'язку молекули ферменту з ЛПВГ. У результаті активації мієлопероксидази утворюється низка активних форм кисню, що може призводити до пошкодження макромолекул, ліпопротеїнів. У випадку зв'язування мієлопероксидази з ендотелієм та її активації можливе локальне загострення запалення судин [17, 20]. У низці праць продемонстровано, що в пацієнтів з гострим коронарним синдромом спостерігається зростання відношення мієлопероксидаза/параоксоназа-1, яке може використовуватися як предиктор розвитку цього патологічного стану [22, 26]. У нашому дослідженні встановлено зростання відношення мієлопероксидаза/параоксоназа-1 в 6,7 разу порівняно з контрольною групою.

У табл. 2 наведено результати визначення кількісного вмісту компонентів ліпідів у обстежених пацієнтів. Показники ліпідного спектра крові у хворих з перенесеним ІМ статистично значуще не відрізняються від таких в осіб контрольної групи, за винятком вмісту тригліцеридів, який на 25 % перевищує контрольну величину.

Також слід відзначити, що незважаючи на проведенне комплексне лікування адекватними дозами ліпідознижувальних препаратів і відносну нормалізацію кількісних характеристик показників ліпідів, у пацієнтів через 4–6 тиж після розвитку ІМ зберігається активація вільнорадикальних окиснювальних реакцій, на що вказують статистично значуще високі порівняно з контрольною групою рівні продуктів переокиснення ліпідів і білків у сироватці крові. Значно нижчими за контрольний рівень залишаються активність каталази і супероксиддисмути, що свідчить про наявність дисбалансу між про- і антиокиснювальними системами. Привертає увагу статистично значуще вища порівняно з контрольною групою величина індексу перекисної модифікації ліпопротеїнів атерогенних фракцій (ЛПНГ і ЛПДНГ) – на 56 % – через накопичення в них продуктів переокиснення ліпідів і білків. Ана-

логічні якісні зміни відбуваються також у ЛПВГ, в яких вміст продуктів окиснення білків вищий на 25 % порівняно з контрольною групою. Це може бути обумовлено пригніченням активності параоксонази-1, що відповідальна за захист ЛПВГ від впливу активних форм кисню, і з одночасним зростанням активності мієлопероксидази, спрямованої на переокиснення ліпопротеїнів та інших макромолекул, які беруть участь у процесах атерогенезу і прогресуванні патологічного процесу у разі атерогенезу.

Важливу роль у розвитку атеросклеротичного процесу відіграють протеолітичні ферменти. За умов розвитку запалення і локальних патологічних процесів найбільш активними ферментами, що беруть участь у пошкодженні міжклітинного матриксу, є лейкоцитарна і макрофагальна еластази. Лейкоцитарна еластаза людини – це основна протеїназа азурофільних гранул поліморфноядерних лейкоцитів, що спричиняє найбільш руйнівну дію на біологічні структури. Потенціальними субстратами еластази вважають майже всі компоненти позаклітинного матриксу, позаклітинні матриксні білки типу колагену, еластину, фібрину, фібринектину, рецептори комплементу, імуноглобуліни, а також цитокіни (інтерлейкіни 1, 2, 6, фактор некрозу пухлини α), гідролізуючи які, цей фермент виступає в ролі регулятора запалення [6, 9, 22].

Основний субстрат макрофагальної еластази (ММП-12) – еластин, проте цей фермент також може брати участь у деградації широкого спектра білків міжклітинного матриксу, зокрема колагену типу IV, фібринектину, ламініну, вітронектину, протеогліканів, хондроїтин сульфату, основного білка мієліну. Крім того, ММП-12 здатна активувати інші матриксні металопротеїнази, зокрема ММП-2 і ММП-3, підсилюючи таким чином каскад протеолітичних реакцій [5, 6, 9, 13].

У результаті проведених досліджень встановлено зростання активності лейкоцитарної еластази та ММП-12 у сироватці крові пацієнтів

відповідно на 37 і 47 % порівняно з показниками в осіб контрольної групи. Активність лейкоцитарної еластази порівняно з активністю мієлопероксидази зростає меншою мірою, проте навіть у невеликій кількості цей фермент володіє потужною деструктивною дією. Зростання активності еластаз може свідчити про можливість прогресування запальної реакції та розпаду білкових структур, що сприятиме накопиченню прооксидантів та окисно-модифікованих ліпопротеїнів.

Також треба наголосити на можливій ролі ферментів мієлопероксидази та еластаз у дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Як відомо, ключовою ланкою цього процесу є витончення та розрив фіброзної покривки внаслідок активації протеїназ, зокрема ММП, яка може відбуватися і внаслідок впливу гіпохлориту, який утворюється при активації мієлопероксидази [12, 14, 16].

Активация мієлопероксидази, лейкоцитарної та макрофагальної еластаз свідчить про високу цитотоксичність поліморфноядерних лейкоцитів. Ці зміни разом із зниженням активності параоксонази-1 та ферментів антиоксидантного захисту (каталази і супероксиддисмутази) можуть сприяти підтриманню високого рівня окиснення ліпопротеїнів. Своєю чергою окиснені ліпопротеїни здатні підсилювати адгезію клітин крові до ендотелію, індукувати експресію факторів росту в гладеньком'язових клітинах, інгібувати експресію NO-синтази та викликати дисфункцію ендотелію.

Висновки

1. У пацієнтів, що перенесли гострий перинний інфаркт міокарда, через 4–6 тиж після його розвитку зберігається інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення білків, що супроводжується переокисненням ліпопротеїнів низької, дуже низької та високої густини зі збільшенням їх індексу переокисненої модифікації і атерогенного потенціалу крові.

2. Через 4–6 тиж після розвитку гострого інфаркту міокарда встановлено зростання активності мієлопероксидази, лейкоцитарної і макрофагальної еластаз на тлі зниження активності антиоксидантних ферментів – параоксонази-1, каталази і супероксиддисмутази.

3. Зміна активності мієлопероксидази і параоксонази-1 і, особливо, їх відношення мієлопероксидаза/параоксоназа-1, яке в обстежених

пацієнтів у 6,7 разу перевищило значення в практично здорових осіб, можуть бути використані як маркер активності запальної реакції за участі нейтрофільних лейкоцитів і прогресування атеросклеротичного процесу, а також для оцінки ефективності лікування.

4. Для оцінки якісного стану ліпопротеїнів крові та ступеня їх атерогенності інформативними показниками слід вважати рівень активності ліпопротеїн-асоційованих білків-ферментів (параоксонази-1 і мієлопероксидази), а не тільки вміст холестерину в них.

5. Зростання активності мієлопероксидази, лейкоцитарної та макрофагальної еластаз може відігравати певну роль у процесі дестабілізації атеросклеротичних бляшок і бути біохімічним маркером для прогнозування можливого виникнення цього ускладнення.

Література

1. Горудко И.В., Костевич В.А., Соколов А.В. и др. Повышенная активность миелопероксидазы – фактор риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, Вып. 4. – С. 475–484.
2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. Окислительная модификация белков крови человека: метод определения // Вопросы мед. химии. – 1995. – Т. 41. – С. 24–26.
3. Коваленко В.М., Кучменко О.Б., Мхітарян Л.С. Молекулярно-генетичні особливості функціонування параоксонази та її значення в розвитку серцево-судинної патології // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 5. – С. 105–116.
4. Королюк М.А., Иванова М.И. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
5. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И. Эластолитическая активность бронхоальвеолярного лаважа при моделировании воспалительного процесса в легких // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 89–95.
6. Олемпиева Е.В. Изменение компонентов межклеточного матрикса при гипертонической болезни у беременных и небеременных женщин // Всерос. междисциплинар. журн. – 2013. – № 4. – С. 16–19.
7. Патент України № 30972А Спосіб діагностики прогресуючого атеросклерозу / Євстратова І.Н., Мхітарян Л.С. – 2000. – Бюл. № 2.
8. Патент України № 28914. Спосіб визначення активності макрофагальної еластази / Кубишкін А.В., Пальона Ю.В., Фомочкина І.І. – 2006. – Бюл. № 1.
9. Самохина Л.М., Коваль С.Н., Снегурская И.А. и др. Активность эластаз и эластазозингибиторная активность α-1-ингибитора протеиназ в сыворотке крови при гипертонической болезни с учетом нарушений обмена пуринов // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 4. – С. 142–144.
10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения маломолекулы диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
11. Abello D., Sancho E., Camps J., Joven J. Exploring the role of paraoxonases in the pathogenesis of coronary artery disease: a systematic review // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15 (11). – P. 20997–21010.
12. Carbone F., Mach F., Montecucco F. Update on the role of neutrophils in atherosclerotic plaque vulnerability // Curr. Drug

Targets.– 2015.– Vol. 16 (4).– P. 321–333.

13. Chen Y.E. MMP-12, an old enzyme plays a new role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis? // Amer. J. Pathology.– 2004.– Vol. 165 (4).– P. 1069–1071.

14. De Vries M.A., Alipour A., Birnie E. et al. Coronary leukocyte activation in relation to progression of coronary artery disease // Front. Med.– 2016.– Vol. 10 (1).– P. 85–90.

15. Eren E., Yilmaz N., Aydin O. Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis // Cholesterol.– 2013.– Article ID 792090, 10 p.

16. Fu X., Kassim S.Y., Parks W.C. et al. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase // J. Biol. Chem.– 2001.– Vol. 276 (44).– P. 41279–41287.

17. Huang Y., Wu Zh., Riwanto M. et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex // J. Clin. Invest.– 2013.– Vol. 123 (9).– P. 3815–3828.

18. Kubala L., Kolářová H., Vítěček J. et al. The potentiation of myeloperoxidase activity by the glycosaminoglycan-dependent binding of myeloperoxidase to proteins of the extracellular matrix // Biochim. Biophys. Acta.– 2013.– Vol. 1830 (10).– P. 4524–4536.

19. Libby P. Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases // Cardiovasc. Research.– 2015.– Vol. 107.– P. 307–309.

20. Loria V., Dato I., Graziani F. et al. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes // Mediators Inflamm.– 2008.– P. 135–625.

21. Mangge H. Beyond cholesterol – new cardiovascular biomarkers // Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.– 2016.– Vol. 84.– P. 81–88.

22. Mangold A., Alias S., Scherz T. et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size // Circ. Res.– 2015.– Vol. 116 (7).– P. 1182–1192.

23. Manolescu B.N., Berteau M., Cinteza D. Effect of the nutritional supplement ALAnerv on the serum PON1 activity in post-acute stroke patients // Pharmacological Reports.– 2013.– Vol. 65.– P. 743–750.

24. Misra H.P., I. Fridovich I. Role of Superoxide anion in the autooxidation of epinephrine. A simple assay for superoxide dismutase // J. Biol. Chem.– 1972.– Vol. 247 (10).– P. 3170–3175.

25. Ramirez A., Hu P.P. Low high-density lipoprotein and risk of myocardial infarction // Clin. Med. Insights Cardiol.– 2015.– Vol. 9.– P. 113–117.

26. Razavi A.E., Basati G., Varshosaz J., Abdi S. Association between HDL particles size and myeloperoxidase/paraoxonase-1 (MPO/PON1) ratio in patients with acute coronary syndrome // Acta Medica Iranica.– 2013.– Vol. 51 (6).– P. 365–371.

Надійшла 11.05.2016 р.

Качественное состояние липидных факторов атерогенеза и активность воспалительной реакции у пациентов, которые перенесли острый инфаркт миокарда

Л.С. Мхитарян, Е.Б. Кучменко, В.А. Шумаков, И.Э. Малиновская, И.Н. Евстратова, Н.М. Терещенко, Н.Н. Василичук, Т.Ф. Дроботько

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

Цель работы – изучить качественное состояние основных классов липопротеинов, активность ассоциированных с ними белков-ферментов, лейкоцитарной эластазы и матриксной металлопротеиназы 12 в крови пациентов с ишемической болезнью сердца, которые перенесли острый инфаркт миокарда с ургентным стентированием инфарктзависимой венечной артерии.

Материал и методы. В исследование включены 32 пациента в возрасте в среднем (53,1±1,6) года, которые получали базисную терапию согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов и Ассоциации кардиологов Украины с включением липидснижающих препаратов (статинов). Биохимическое исследование крови проводили через 4–6 нед после возникновения инфаркта миокарда.

Результаты. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, сохраняется интенсификация процессов свободно-радикальных процессов окисления белков, что сопровождается переокислением липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности с увеличением их индекса перекисной модификации и атерогенного потенциала крови. Также у этих пациентов наблюдается возрастание активности миелопероксидазы, лейкоцитарной и макрофагальной эластаз на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов – параоксоназы-1, каталазы и супероксиддисмутазы.

Выводы. Изменения активности миелопероксидазы и параоксоназы-1 могут быть использованы в качестве маркера активности воспалительной реакции при участии нейтрофильных лейкоцитов и прогрессирования атеросклеротического процесса, а также для оценки эффективности лечения. Возрастание активности миелопероксидазы, лейкоцитарной и макрофагальной эластаз может играть определенную роль в процессе дестабилизации атеросклеротических бляшек и стать биохимическим маркером для прогнозирования возможного возникновения этого осложнения. Для оценки качественного состояния липопротеинов крови и степени их атерогенности информативными показателями следует считать активность липопротеин-ассоциированных белков-ферментов (параоксоназы-1 и миелопероксидазы), а не только уровень холестерина в них.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атерогенез, качественное состояние липопротеиновых частиц, параоксоназа-1, миелопероксидаза, эластазы.

Qualitative status of lipid factors of atherogenesis and intensity of inflammatory reaction in patients after acute myocardial infarction

L.S. Mkhitaryan, O.B. Kuchmenko, V.O. Shumakov, I.E. Malynovska, I.N. Ievstratova, N.M. Tereshchenko, N.M. Vasylynychuk, T.F. Drobotko

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

The aim – to evaluate the qualitative status of the main classes of lipoproteins together with activity of corresponding enzymes, leukocyte elastase and matrix metalloproteinase-12 in patients with coronary heart disease that have experienced acute myocardial infarction with urgent revascularization of infarct-dependent coronary artery.

Material and methods. The study involved 32 patients (mean age of 53.1 ± 1.6 years), who received basic therapy according to the current guidelines, including lipid-lowering drugs (statins). Blood biochemistry assays were performed 4-6 weeks after myocardial infarction.

Results. The patients demonstrated high level of free radical oxidation of proteins, associated with oxidation of LDL, VLDL, and HDL with higher index of their oxidative modification and blood atherogenic potential. Increase of myeloperoxidase, leukocyte elastase and matrix metalloproteinase-12 activity and decrease of paraoxonase-1, catalase and superoxide dismutase activity were observed in patients in comparison to healthy controls.

Conclusion. Changes of myeloperoxidase and paraoxonase-1 activity may serve as predictor of inflammation involving neutrophils, and atherosclerosis, as well as to assess the treatment efficiency. Increase of myeloperoxidase, leukocyte elastase and matrix metalloproteinase-12 may play an important role in destabilization of atherosclerotic plaques and be a biochemical marker to predict possible occurrences of this complication. The most informative indicators of the state of blood lipoproteins and their atherogenicity is the activity of lipoprotein-associated enzymes (paraoxonase-1 and myeloperoxidase), and not just the level of lipoprotein cholesterol.

Key words: myocardial infarction, atherogenesis, qualitative status of lipoproteins, paraoxonase-1, myeloperoxidase, elastases.

УДК 616.132.2-004.6-036-078:57.083.3

Уровень фракталкина и его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения венечных сосудов

Л.В. Журавлёва, Н.А. Лопина

Харьковский национальный медицинский университет

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *фракталкин, атеросклероз венечных сосудов, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, маркер эндотелиальной дисфункции*

Исследования последних лет установили, что некоторые показатели эндотелиальной дисфункции ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире, основа их патогенеза – атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов, развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов, в том числе у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, для которых характерно ускоренное прогрессирование атеросклеротического процесса [8, 11]. По данным Y. Huang и соавторов, даже у пациентов с предиабетом имеется высокий сердечно-сосудистый риск, что требует уточнения лежащих в его основе патогенетических механизмов [7].

Семейство хемокинов в целом имеет большое значение в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, так как активирует лейкоциты и способствует их адгезии к сосудистой стенке, то есть усиливает воспаление в эндотелии, играет важную роль на всех этапах прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний от образования атеросклеротической бляшки до ее разрыва [8]. R. Shah и соавторы показали, что

хемокин фракталкин (CX3CL1), источником которого является эндотелий, также вырабатывается жировой тканью при ожирении [14]. Он был описан как многодоменный белок большого размера, молекулярной массой 95 кДа. Фракталкин вырабатывается в многочисленных клетках, но больше всего – в активированных эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и макрофагах [9, 12, 16].

Фракталкин усиливает миграцию лейкоцитов из кровеносного русла в ткани за счет повышения селектин-опосредованного связывания, вызывая адгезию и, в конечном итоге, миграцию лейкоцитов через эндотелиальный слой. В последнее время в некоторых исследованиях на культурах гладкомышечных клеток продемонстрировано, что CX3CL1 обладает антиапоптотическими свойствами, влияет на пролиферацию гладкомышечных клеток и, как следствие, может иметь большое значение в развитии и прогрессировании сосудистой патологии, при которой баланс пролиферации гладкомышечных клеток и процессы апоптоза играют важнейшую роль в развитии стенозирования сосудов [10, 16].

R. Shah и соавторы показали, что фракталкин является адипохемокином, который вырабатывается адипоцитами и клетками стромы сосудов в ответ на системное воспаление в организме и находится в больших концентраци-

ях в подкожной жировой ткани у лиц с ожирением [14]. Авторы продемонстрировали, что у лиц с СД 2-го типа имеют большое значение уровень СХЗСL1 по сравнению с лицами без сопутствующего СД. Известно, что высокая концентрация глюкозы, способствует экспрессии фракталкина гладкомышечными клетками и эндотелиальными клетками в экспериментах (*in vitro*), что способствует усилению адгезии моноцитов и потенциально вызывает развитие и прогрессирование атерогенеза [13, 16]. Возможная связь между уровнем фракталкина, СД и атерогенезом в настоящее время до конца не изучена, показано, что увеличение уровней фракталкина у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа может способствовать замедлению разрушения моноцитов и тем самым способствовать развитию и прогрессированию атерогенеза.

Однако в настоящее время недостаточно изучена диагностическая значимость уровня хемокина фракталкина в прогрессировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него. Отсутствуют целенаправленные исследования, которые изучали бы взаимосвязь указанного маркера эндотелиальной дисфункции с показателями поражения сосудов.

Цель работы – оценить уровень фракталкина у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения венечных артерий, а также его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения венечных сосудов.

Материал и методы

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова обследовано 131 пациента (89 мужчин, 42 женщин) в возрасте в среднем ($59,60 \pm 9,11$) года. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификацию диагноза – ИБС, стабильная стенокардия напряжения – проводили на основании клинико-анамнестического и инструментального исследований путем проведения коронарорентрокулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использова-

нием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциацией кардиологов Украины (2011), рекомендаций рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 г. Ассоциации кардиологов Украины [4, 5]. Диагноз СД устанавливали согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [3, 6, 15]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовали показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов – гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Уровень фракталкина определялся с помощью набора реактивов RayBio Human Fractalkine (СХЗСL1) ELISA Kit (США) иммуноферментным методом.

Всем пациентам проводили коронарографию правой и левой венечных артерий (ВА) в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на две группы: 1-я (n= 70) – пациенты с сопутствующим СД 2-го типа, 2-я (n= 61) – без сопутствующего СД 2-го типа.

При оценке гемодинамической значимости поражения венечного русла ориентировались на анатомическую классификацию поражений ВА, согласно которой стенозы ВА менее 70 % принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы 70 % и более принято считать гемодинамически значимыми [4]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов ВА не существует: как гемодинамически значимые поражения ВА описываются стенозы и более 50 %, и более 70 %. Анатомическая классификация, в целом, достаточно условная, поскольку оценка гемодинамической значимости должна базироваться прежде всего на функциональной характеристике. Ввиду того что оценка функциональной значимости стенозов ВА на основании оценки фракционного резерва кровотока, представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений ВА принята в нашем исследовании за единственно возможную и выполнимую в условиях реальной клинической

практики для оценки выраженности поражения ВА [4, 5].

В каждой из групп пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов ВА (стенозирующий атеросклероз ВА 70 % и более).

В 1-й группе выделены подгруппы:

– 1а (n=19; 27 %) – больные со стенозом ВА менее 70 %;

– 1б (n=51; 73 %) – со стенозом ВА 70 % и более.

Во 2-й группе выделены подгруппы:

– 2а (n=15; 24,6 %) – больные со стенозом ВА менее 70 %;

– 2б (n=46; 75,4 %) – со стенозом ВА 70 % и более.

Также в зависимости от наличия диффузного поражения венечных сосудов пациенты обеих групп разделены на подгруппы.

В 1-й группе выделены подгруппы:

– 1в (n=42; 60 %) – с диффузным поражением ВА;

– 1г (n=28; 40 %) – без диффузного поражения ВА.

Во 2-й группе выделены подгруппы:

– 2в (n=8; 13,1 %) – с диффузным поражением ВА;

– 2г (n=53; 86,9 %) – без диффузного поражения ВА.

Под диффузным характером поражения ВА имели в виду многососудистое поражение с многосегментным поражением артерий.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0 и Excel 2010. Нормальность распределения проверяли с помощью критериев Вилкоксона, Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилкса. В случае нормального распределения использовали методы параметрической статистики, при ненормальном распределении – методы непараметрической статистики. Для оценки специфичности и чувствительности диагностической модели применяли ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC – Area Under Curve). Как интегральный показатель прогностической ценности маркера в диагностике рассчитывали площадь под ROC-кривой. Модель считали адекватной при AUC более 0,5 при значении $P < 0,05$. Значения AUC 0,5–0,6 оценивали как низкую прогностическую значимость метода диагностики, 0,6–0,7 – как среднюю, 0,7–0,8 – как хоро-

шую, более 0,8 – как высокую прогностическую значимость метода диагностики [2].

Статистическую значимость различий между группами при нормальном распределении оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения – с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$. Сравнение доли мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу.

Результаты и их обсуждение

У пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля были статистически значимо ($P < 0,05$) повышены уровни фракталкина (в группе контроля уровень фракталкина составил $(384,00 \pm 69,86)$ пг/мл). Кроме того, уровни фракталкина у пациентов 1-й группы были статистически значимо повышены по сравнению с таковыми у больных 2-й группы (соответственно $(611,84 \pm 123,94)$ и $(495,36 \pm 95,56)$ пг/мл; $P = 0,00001$).

При оценке содержания фракталкина у пациентов 1-й группы выявлено его статистически значимое повышение у лиц подгруппы 1б (с гемодинамически значимым стенозом ВА) по сравнению с таковыми у больных подгруппы 1а (соответственно $(630,22 \pm 135,46)$ и $(562,53 \pm 66,24)$ пг/мл; $P = 0,0413$). У лиц подгруппы 2б также отмечено статистически значимое повышение уровня фракталкина при большей выраженности атеросклеротического процесса по сравнению с таковыми у больных подгруппы 2а (соответственно $(514,66 \pm 80,88)$ и $(430,57 \pm 114,58)$ пг/мл; $P = 0,0026$).

Также проанализированы уровни фракталкина у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения ВА. Уровень фракталкина у лиц с диффузным поражением ВА в подгруппах обеих групп был статистически значимо выше, чем у лиц без диффузного поражения венечных сосудов: у пациентов подгруппы 1в – статистически значимо выше, чем у лиц подгруппы 1г (соответственно $(657,57 \pm 131,53)$ и $(543,25 \pm 69,65)$ пг/мл; $P = 0,0001$), у пациентов подгруппы 2в – статистически значимо выше, чем у пациентов подгруппы 2г (соответственно $(558,50 \pm 44,12)$ и $(485,83 \pm 97,81)$ пг/мл; $P = 0,044$).

При оценке чувствительности и специфичности уровня фракталкина в прогнозировании

атеросклеротического поражения сосудов с помощью ROC-анализа продемонстрировано, что информативность в прогнозировании атеросклероза ВА установлена для уровня фракталкина выше 466 пг/мл, чувствительность и специфичность метода высокие и составляют соответственно 85,5 и 95,5 % (AUC ROC-кривой $0,909 \pm 0,024$; 95 % доверительный интервал (ДИ) $0,852-0,950$; $P < 0,0001$; рис. 1).

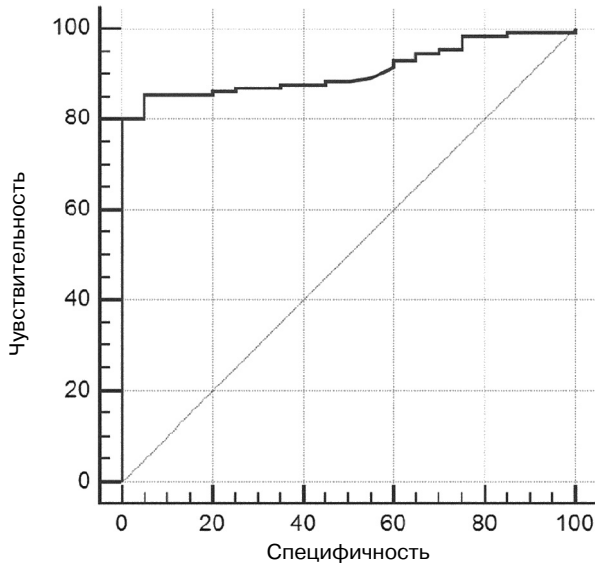


Рис. 1. Чувствительность и специфичность уровня фракталкина для выявления пациентов с атеросклеротическим поражением венечных сосудов.

Также оценивали диагностическое значение уровня фракталкина для прогнозирования выраженности поражения ВА – наличия гемодинамически значимого стеноза и диффузного поражения ВА.

В нашем исследовании информативность в прогнозировании гемодинамически значимого стеноза ВА установлена для уровня фракталкина выше 468 пг/мл, чувствительность и специфичность метода – соответственно 88,8 и 56,6 % (AUC $0,742 \pm 0,043$; 95 % ДИ $0,665-0,810$; $P < 0,0001$; рис. 2).

Прогностическая ценность уровня фракталкина у больных с ИБС для прогнозирования наличия диффузного поражения ВА выше: информативность для наличия диффузного поражения ВА у больных с ИБС установлена для уровня фракталкина более 596 пг/мл, чувствительность и специфичность метода составляют соответственно 56 и 96,3 % (AUC $0,802 \pm 0,039$; 95 % ДИ $0,724-0,867$; $P < 0,0001$; рис. 3).

По данным проведенного исследования, уровень фракталкина имеет высокую прогностическую значимость для диагностики атеросклероза ВА (AUC $0,909 \pm 0,024$; 95 % ДИ $0,852-0,950$; $P < 0,0001$). Прогностическая значимость уровня фракталкина для диагностики гемодинамически значимого стеноза хорошая (AUC $0,742 \pm 0,043$; 95 % ДИ $0,665-0,810$; $P < 0,0001$). Прогностическая значимость уровня фракталкина для диаг-

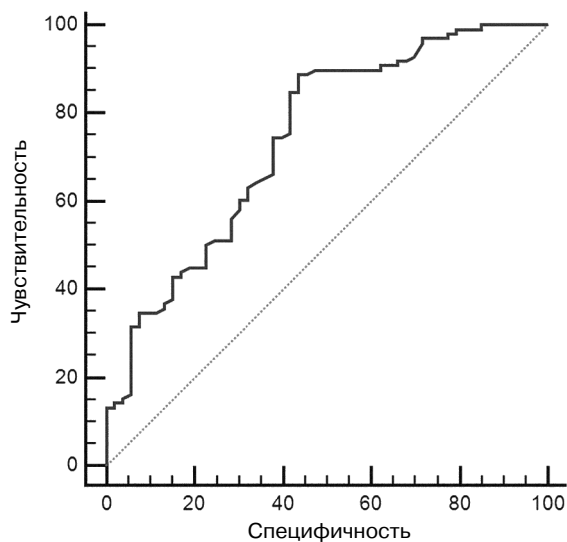


Рис. 2. Чувствительность и специфичность уровня фракталкина для прогнозирования наличия гемодинамически значимого стеноза венечных артерий у пациентов с установленной ИБС.

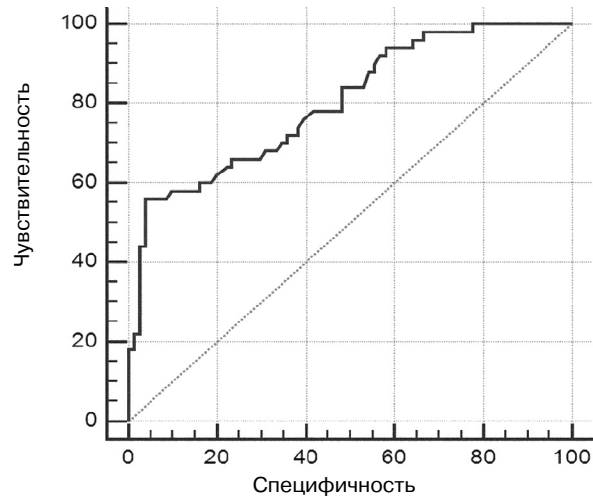


Рис. 3. Чувствительность и специфичность уровня фракталкина для прогнозирования наличия диффузного поражения венечных артерий у пациентов с установленной ИБС.

ностики диффузного поражения ВА высокая (AUC 0,802±0,039; 95 % ДИ 0,724–0,867; P<0,0001).

Выводы

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца как с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, так и без него статистически значимо повышены уровни фракталкина по сравнению с группой контроля (P<0,05).

2. У пациентов с ишемической болезнью сердца с гемодинамически значимым стенозом венечных артерий статистически значимо повышен уровень фракталкина по сравнению с подгруппой больных без гемодинамически значимого стеноза (P<0,05).

3. У пациентов с ишемической болезнью сердца с диффузным поражением венечных артерий, как с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, так и без него, уровень фракталкина статистически значимо выше, чем у лиц без диффузного поражения венечных артерий (P<0,05).

4. Прогностическая значимость для наличия атеросклероза венечных артерий установлена для уровня фракталкина выше 466 пг/мл, чувствительность и специфичность метода высокие – соответственно 85,5 и 95,5 %.

5. Прогностическая значимость для наличия гемодинамически значимого стеноза венечных артерий установлена для уровня фракталкина выше 468 пг/мл, чувствительность и специфичность метода – соответственно 88,8 и 56,6 %.

6. Прогностическая значимость для наличия диффузного поражения венечных артерий установлена для уровня фракталкина выше 596 пг/мл, чувствительность и специфичность метода – соответственно 56 и 96,3 %.

7. Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего сахарного диабета. В исследовании четко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения

сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий. Определение уровня фракталкина имеет большое значение как для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения венечных сосудов, так и наличия гемодинамически значимого стеноза венечных артерий, диффузного поражения венечного русла.

Литература

1. Бідучак А.С., Шкробанець І.Д., Леонець С.І. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області // Буковинський медичний вісник.– 2013.– Т. 17.– № 3 (67), Ч. 2.– С. 100–103.
2. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В. Біо-статистика / За ред. В.Ф. Москаленка.– К.: Книга плюс, 2009.– 184 с.
3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Рос. кардиол. журн.– 2014.– № 3 (107).– С. 6–70.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах.– К., 2016.– 177 с.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152.– 61 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (Наказ МОЗ № 1118 від 21.12.2012 р.).– 115 с.
7. Huang Y., Cai X., Chen P. et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis // *Ann. Medicine.*– 2014.– Vol. 46.– P. 684–692.
8. Ikejima H., Imanishi T., Tsujioka H. et al. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris // *Circulation J.*– 2010.– Vol. 74.– P. 337–345.
9. Kim K-W., Vallon-Eberhard A., Zigmond E. et al. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine // *Blood.*– 2011.– Vol. 118.– P. e156–e167.
10. Liu H., Jiang D., Zhang S., Ou B. Aspirin inhibits fractalkine expression in atherosclerotic plaques and reduces atherosclerosis in ApoE gene knockout mice // *Cardiovascular Drugs and Therapy.*– 2010.– Vol. 24.– P. 17–24.
11. Maas R., Quitzau K., Schwedhel E. et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.*– 2007.– Vol. 191.– P. 211–219.
12. Maegdefessel L., Schliitt A., Pippig S. et al. Patients with insulin-dependent diabetes or coronary heart disease following rehabilitation express serum fractalkine levels similar to those in healthy control subjects // *Vasc. Health and Risk Management.*– 2009.– Vol. 5.– P. 849–857.
13. Poupel L., Boissonnas A., Hermant P. et al. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*– 2013.– Vol. 33.– P. 2297–2305.
14. Shah R., Hinkle C.C., Ferguson J.F. et al. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes // *Diabetes.*– 2011.– Vol. 60.– P. 1512–1518.
15. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care.*– 2016.– Vol. 39 (Suppl. 1).– S.1–S.109.
16. White G.E., Tan T.C., John A.E. et al. Fractalkine has anti-apoptotic and proliferative effects on human vascular smooth muscle cells via epidermal growth factor receptor signaling // *Cardiovascular Research.*– 2010.– Vol. 85.– P. 825–835.

Рівень фракталкіну і його значення для прогнозування наявності та вираження атеросклеротичного ураження вінцевих судин

Л.В. Журавльова, Н.А. Лопіна

Харківський національний медичний університет

Мета роботи – оцінити рівень фракталкіну у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу і характеру ураження вінцевих артерій (ВА), а також його значення для прогнозування наявності й ступеня вираження атеросклеротичного ураження вінцевих судин.

Матеріал і методи. Обстежено 131 пацієнта з ІХС (89 чоловіків, 42 жінок) віком у середньому (59,60±9,11) року. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі на ІХС були розділені на дві групи: 1-ша (n=70) – із супутнім ЦД 2-го типу, 2-га (n=61) – без ЦД 2-го типу. Всім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводили коронарографію. У всіх хворих оцінювали рівні фракталкіну.

Результати. Виявлено, що в пацієнтів з ІХС, як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього, рівні фракталкіну статистично значуще вищі порівняно з групою контролю ($P<0,05$). У осіб з дифузним ураженням ВА, як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього, рівні фракталкіну статистично значуще вищі, ніж в осіб без дифузного ураження ВА ($P<0,05$). Прогностична значущість щодо наявності атеросклерозу ВА встановлена для значення рівня фракталкіну понад 466 пг/мл, чутливість і специфічність методу високі – відповідно 85,5 і 95,5 %, площа під ROC-кривою (AUC) $0,909\pm 0,024$ (95 % довірчий інтервал (ДІ) $0,852-0,950$; $P<0,0001$). Прогностична значущість щодо наявності гемодинамічно значущого стенозу ВА встановлена для рівня фракталкіну понад 468 пг/мл, чутливість і специфічність методу – відповідно 88,8 і 56,6 %, AUC $0,742\pm 0,043$ (95 % ДІ $0,665-0,810$; $P<0,0001$). Прогностична значущість щодо прогнозування наявності дифузного ураження вінцевих артерій встановлена для рівня фракталкіну понад 596 пг/мл, чутливість і специфічність методу – відповідно 56 і 96,3 %, AUC $0,802\pm 0,039$ (95 % ДІ $0,724-0,867$; $P<0,0001$).

Висновки. Визначення рівня фракталкіну має велике значення як для прогнозування наявності атеросклеротичного ураження вінцевих судин, так і діагностики гемодинамічно значущого стенозу вінцевих артерій, дифузного ураження вінцевого русла.

Ключові слова: фракталкін, атеросклероз вінцевих судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, маркер ендотеліальної дисфункції.

Fractalkine level and its importance in forecasting presence and severity of coronary atherosclerosis

L.V. Zhuravlyova, N.A. Lopina

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The aim – to assess the fractalkine levels in patients with coronary artery disease (CAD), depending on the presence type 2 diabetes mellitus (T2DM), the nature of coronary artery lesions, and its value in predicting the presence and severity of coronary atherosclerotic lesions.

Material and methods. 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of 59.60±9.11 years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1st group (n=70) – patients with concomitant T2DM, 2nd group (n=61) – patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of coronary artery disease. Also were assessed the levels of fractalkine.

Results. The study demonstrated that patients with CAD both with concomitant T2DM and without had significantly increased levels of fractalkine compared with the control group ($P<0.05$). In patients with diffuse coronary artery disease with concomitant T2DM and without T2DM mellitus fractalkine levels were significantly higher than in patients without diffuse coronary artery lesions ($P<0.05$). In the study, the predictive value for the presence of coronary atherosclerosis was set for the value of fractalkine more than 466 pg/ml, the sensitivity and specificity of high and up 85.5 and 95.5 %, respectively, the area under the ROC curve (AUC) – 0.909 ± 0.024 (95 % confidence interval (CI) $0.852-0.950$; $P<0.0001$). Prognostic significance for the presence of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries is set for the value of fractalkine more than 468 pg/ml, the sensitivity and specificity of 88.8 % and amount to 56.6 %, respectively, the area under the ROC curve (AUC) – 0.742 ± 0.043 (95 % CI $0.665-0.810$; $P<0.0001$). Prognostic significance determination fractalkine level for predicting the presence of diffuse coronary artery disease is set for the value of fractalkine more than 596 pg/ml, the sensitivity and specificity of 56 % and account for 96.3 %, respectively, the area under the ROC curve (AUC) – 0.802 ± 0.039 (95 % CI $0.724-0.867$; $P<0.0001$).

Conclusions. Determination of fractalkine level is important in predicting the presence of atherosclerotic lesions of the coronary vessels and the presence of hemodynamically significant coronary artery stenosis, diffuse coronary lesions.

Key words: fractalkine, atherosclerosis, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, a marker of endothelial dysfunction.

УДК 616.12-005.4(=1:23)(477.87)

Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця в жителів гірських та рівнинних населених пунктів Закарпаття з незміненими та незначно зміненими за даними коронароангіографії вінцевими артеріями

М.В. Рішко, О.В. Устич

Ужгородський національний університет

КЛЮЧОВІ СЛОВА: висотні регіони, ішемічна хвороба серця, серцево-судинна система, коронароангіографія, інфаркт міокарда

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з найактуальніших медичних та соціальних проблем в Україні, оскільки вона є головною причиною інвалідизації та становить 65 % у структурі смертності працездатного населення від хвороб системи кровообігу [2, 5]. В основі ІХС лежить порушення співвідношення між потребою міокарда в кисні та рівнем забезпечення ним, обумовлене структурними змінами вінцевих артерій (ВА) внаслідок атеросклеротичного ураження [1, 8]. Різноманітність клінічних виявів та варіанти перебігу ІХС визначаються не тільки ступенем звуження ВА, тривалістю стенозів та кількістю залучених в атеросклеротичний процес судин, а й розміром ліпідного ядра бляшки, станом її покриття, а також агрегаційною здатністю тромбоцитів та коагуляційним потенціалом крові [3, 4]. Разом з тим, частка пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) з незміненими або незначно зміненими (стеноз менше 30 %) за даними коронароангіографії ВА, згідно з різними джерелами, становить 1–12 % [6–8].

У більшості досліджень щодо смертності від серцево-судинних захворювань загалом та від ІХС відзначено позитивний вплив гірських умов на зниження цих показників. Рівень смертності від ІХС серед чоловіків та жінок та рівень смертності від інсультів серед чоловіків мають тенден-

цію до зниження зі збільшенням висоти, згідно з даними швейцарського національного когортного дослідження [9]. Населені пункти, що мають статус гірських, визначено згідно із Законом України «Про статус гірських населених пунктів в Україні» та Постанови Кабінету Міністрів України № 647 від 11.08.1995 р. з відповідними змінами, внесеними протягом періоду 1995–2013 рр. Умови проживання мешканців сільської місцевості різних регіонів України, і особливо жителів Українських Карпат, неоднорідні, а у вітчизняній літературі бракує ґрунтовних досліджень, присвячених особливостям перебігу серцево-судинних захворювань у горян.

Мета роботи – порівняти показники, що характеризують стан серцево-судинної системи, у хворих на ішемічну хворобу серця, котрі мешкають у гірських та рівнинних регіонах Закарпаття, в яких під час коронароангіографії виявлено незмінні та незначно змінні вінцеві артерії.

Матеріал і методи

У дослідження залучено 246 пацієнтів, які перебували на лікуванні в Закарпатському обласному клінічному кардіологічному диспансері з діагнозом ІХС. Хворі з гірських населених

Таблиця 1

Розподіл обстежених пацієнтів з ішемічною хворобою серця за віком, статтю та симптоматичним статусом

Показник	Чоловіки		Жінки		Разом (n=246)
	≥ 50 років (n=89)	< 50 років (n=59)	≥ 50 років (n=10)	< 50 років (n=88)	
Стабільна стенокардія напруження I–IV ФК	3	6	2	1	12
Стабільна стенокардія та біль у спокої	3	5	1	2	11
Атипичний біль	68	46	38	49	201

Таблиця 2

Електрокардіографічні зміни в обстежених пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Показник	Чоловіки		Жінки		Разом (n=246)
	≥ 50 років (n=89)	< 50 років (n=59)	≥ 50 років (n=10)	< 50 років (n=88)	
Порушення реполяризації	26	27	4	31	88
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	0	5	1	4	10
Блокада правої ніжки пучка Гіса	1	1	0	0	2
Інші	3	8	1	1	13
Всього	34 %	69 %	60 %	41 %	46 %

пунктів становили 1-шу групу (n=112), а пацієнти з населених пунктів, що не мали гірського статусу, – 2-гу групу (n=134). При аналізі врахували такі показники: вік, стать, місце проживання (гірська або рівнинна зона), клінічні особливості захворювання, лабораторні дані (швидкість осідання еритроцитів, рівні гемоглобіну, трансаміназ крові, креатиніну, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення, гематокрит); дані ехокардіографії та холтеровського моніторування ЕКГ, коронароангіографії.

Результати та їх обговорення

З метою виявлення вікових, гендерних, клінічних, ангіографічних та лабораторних відмінностей між особами, що проживають у гірських населених пунктах, та жителями рівнини проведено порівняльний аналіз показників цих груп пацієнтів. Середній вік хворих на момент госпіталізації становив (55,50±0,67) року, вік на момент виникнення ІМ – (51,88±0,77) року, час, що пройшов з моменту ІМ, – (2,68±0,26) року, тривалість стенокардитичних виявів – (0,91±0,12) року, тривалість артеріальної гіпертензії – (7,29±0,35) року. Статистично значущих відмінностей між групами не виявлено: за гендерними особливостями (в 1-й групі чоловіків було 61,6 %, жінок – 56,3 %, у 2-й групі – відповідно 59,0 і 41,0 %); за тривалістю стенокардії ((0,72±0,14) року в мешканців гір, (1,08±0,18)

року в рівнинних жителів); за тривалістю артеріальної гіпертензії ((7,52±0,54) року в горян та (7,76±0,46) року в мешканців рівнини); за частотою фібриляції передсердь (14,3 проти 12,7 % відповідно).

Дані щодо віку, статі та симптоматичного статусу пацієнтів наведено в табл. 1. Більшість (81,7 %) хворих мали атипові симптоми, 9,4 % – стабільну стенокардію напруження, 8,9 % пацієнтів не мали ніяких больових відчуттів.

Електрокардіографічні зміни виявлено у 113 (46 %) пацієнтів (табл. 2).

Артеріограми були нормальними у 126 пацієнтів, гемодинамічно незначуще ураження ВА відзначали у 120 пацієнтів (частіше – у чоловіків старшого віку; табл. 3).

Із супутньої патології в обстежених найчастіше виявляли артеріальну гіпертензію (у понад 90 % осіб), цукровий діабет (понад 20 %), дисциркуляторну гіпертензивну енцефалопатію (12 %) та фібриляцію передсердь (у понад 13 % осіб). Зазначені супутні захворювання в обох групах спостерігали з однаковою частотою. А такі чинники ризику, як підвищений рівень загального холестерину та ожиріння, відзначено частіше в мешканців рівнинних населених пунктів (табл. 4).

ІМ в анамнезі або на момент госпіталізації зареєстровано у 26,4 % обстежених. ІМ нижньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) виявлено у 7,7 % осіб, ІМ передньої та передньо-перегородкової-

Таблиця 3
Результати ангіографії в обстежених хворих

Показник	Чоловіки		Жінки		Разом (n=246)
	≥ 50 років (n=89)	< 50 років (n=59)	≥ 50 років (n=10)	< 50 років (n=88)	
Незмінені ВА	35	30	6	55	126
Гемодинамічно незначуще ураження однієї ВА	50	28	4	31	113
Гемодинамічно незначуще ураження двох і більше ВА	4	1	0	2	7

Таблиця 4
Частота супутніх захворювань та чинників ризику в обстежених пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Показник	1-ша група (n=112)	2-га група (n=134)	Разом (n=246)
Артеріальна гіпертензія	101 (90,2 %)	117 (87,3 %)	218 (88,6 %)
Фібриляція передсердь	16 (14,3 %)	17 (12,7 %)	33 (13,4 %)
Цукровий діабет 2-го типу	27 (24,1 %)	32 (23,9 %)	59 (24,0 %)
Загальний холестерин > 4,5 ммоль/л	46 (39,3 %)	71 (60,7 %)	117 (47,6 %)
Ожиріння	18 (40,9 %)	26 (59,1 %)	44 (17,8 %)
Дисциркуляторна гіпертензивна енцефалопатія	13 (11,6 %)	15 (11,2 %)	28 (11,4 %)

Таблиця 5
Характеристика обстежених хворих залежно від локалізації перенесеного інфаркту міокарда

Показник	1-ша група (n=112)	2-га група (n=134)	Разом (n=246)
ІМ передньої стінки ЛШ	6 (5,4 %)	12 (8,96 %)	18 (7,3 %)
ІМ нижньої стінки ЛШ	8 (7,1 %)	11 (8,2 %)	19 (7,7 %)
ІМ задньої та бічної стінок ЛШ	5 (4,5 %)	8 (5,97 %)	13 (5,3 %)
ІМ передньо-перегородково-верхівкової локалізації	4 (3,6 %)	11 (8,2 %)	15 (6,1 %)

верхівкової локалізації – відповідно у 7,3 та 6,1 % осіб. Якщо серед горян дещо частіше виявляли ІМ нижньої локалізації, то серед мешканців рівнинних населених пунктів – ІМ передньо-перегородково-верхівкової локалізації (різниця статистично незначуща; табл. 5).

Отже, групи обстежених були однорідними, проте виявлено відмінності при порівнянні окремих підгруп мешканців гірських та рівнинних населених пунктів.

Вік хворих. Середній вік горян з ІМ в анамнезі був на 8 років меншим, ніж у жителів рівнини, – (49,23±1,69) проти (57,47±1,82) року (P=0,001), а на момент виникнення ІМ горяни були майже на 9 років молодшими – відповідно (46,0±1,33) та (54,88±2,04) року (P=0,0005). Чоловіки 1-ї групи були на 4 роки молодшими порівняно з чоловіками 2-ї – відповідно (50,32±1,05) та (54,41±1,30) року (P=0,01). Жителі рівнини, що не мали ознак стенокардії, були на 7 років старшими, ніж горяни, – (57,76±2,17) проти (50,39±2,15) року (P=0,02), а пацієнти зі стенокардією в анамнезі, які прожи-

вають у гірській місцевості, були майже на 3 роки молодшими, ніж жителі рівнини, – відповідно (54,18±0,98) проти (56,94±1,06) року (P=0,045). Середній вік горян, що мали гіпертонічну хворобу в анамнезі та гіпертонічну хворобу тривалістю більше 5 років, був майже на 4 роки меншим, ніж у жителів рівнини, – відповідно (54,14±0,95) проти (57,67±0,98) року (P=0,01) та (56,73±1,05) проти (60,70±1,05) року (P=0,008). Серед пацієнтів, що мали супутню не серцево-судинну патологію (порушення мозкового кровообігу, цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень), горяни також були молодшими порівняно з мешканцями рівнини – відповідно (54,67±1,19) та (57,80±1,21) року (P=0,045). Середній вік горян з правим типом вінцевого кровообігу був майже на 4 роки меншим, ніж у жителів рівнини, – (53,77±3,31) проти (57,29±0,36) року (P=0,01). Серед пацієнтів, які мали незначно змінені ВА, горяни теж були молодшими, ніж жителі рівнини, – (53,95±1,16) проти (58,19±1,29) року (P=0,01). Середній вік горян з ІМ без зубця Q на момент госпіталізації

Таблиця 6
Дані ехокардіографії в обстежених пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Показник	Величина показника в підгрупах хворих (M±m)													
	ІМ в анамнезі	Вік ≥ 50 років	Вік < 50 років	Жінки	Прогресування стенокардії	ГХ в анамнезі	ГХ тривалістю > 5 років	ІМ із зубцем Q	Супутня патологія в анамнезі	Правий тип кровопостачання	Збалансоване кровопостачання	Незмінені ВА	ФВ ЛШ < 50 %	ФВ ЛШ ≥ 50 %
Правий шлуночок, см														
1-ша група	2,70±0,07	2,73±0,05							2,67±0,05		2,77±0,13			
2-га група	2,51±0,06*	2,60±0,05*							2,50±0,04*		2,43±0,09*			
ТМШП, см														
1-ша група			1,10±0,03									1,15±0,02		
2-га група			1,01±0,02*									1,08±0,02*		
ТЗС ЛШ, см														
1-ша група	1,14±0,03		1,08±0,02											
2-га група	1,07±0,02*		0,99±0,02**											
ЛП, см														
1-ша група	4,06±0,11	4,09±0,07	3,95±0,07	4,08±0,08	4,07±0,10	4,05±0,05	4,17±0,06					4,06±0,08	4,65±0,18	
2-га група	3,70±0,08*	3,89±0,04**	3,65±0,09**	3,74±0,05**	3,83±0,06*	3,86±0,04**	3,85±0,06**					3,77±0,06**	4,04±0,13*	
Е/А														
1-ша група		0,91±0,04		0,92±0,06	0,94±0,05	0,93±0,03	0,92±0,05		0,96±0,05			0,97±0,05	1,12±0,09	0,93±0,03
2-га група		0,81±0,01*		0,80±0,02*	0,82±0,03*	0,83±0,02**	0,80±0,02*		0,84±0,02*			0,85±0,02*	0,81±0,03**	0,85±0,02*

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих 1-ї групи: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$. ФВ – фракція викиду; Е/А – співвідношення піків раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ.

був на 11 років меншим, ніж у жителів рівнини, – (48,67±2,42) проти (59,23±2,23) року ($P=0,003$).

Нестабільна та стабільна стенокардія.

Уперше виникла стенокардія у чоловіків 1-ї групи траплялася майже удвічі частіше, ніж у чоловіків 2-ї, – відповідно у 81,3 та 52,4 % ($P=0,045$), а серед жінок 2-ї групи – у 2,5 рази частіше, ніж у жінок 1-ї, – відповідно у 47,6 та 18,8 % ($P=0,045$). Серцеву недостатність I стадії в пацієнтів із уперше виниклою стенокардією удвічі частіше реєстрували в 1-й групі (відповідно у 75 та 33,3 %), а II стадії – навпаки, утричі частіше у 2-й групі (відповідно у 66,7 та 25 %; $P=0,01$).

Дані ехокардіографії. У мешканців гірських населених пунктів спостерігали статистично значуще кращі показники систолічної функції ЛШ та більші розміри лівого передсердя (ЛП), водночас вони мали вищі показники діастолічного наповнення ЛШ та більшу товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ і (міжшлуночкової перегородки) ТМШП (табл. 6).

Незмінені та незначуще змінені ВА.

Серед усіх пацієнтів з незміненими ВА (58 осіб) 20,7 % пацієнтів мали ІМ в анамнезі. Хворі з гірських населених пунктів з ІМ в анамнезі були на майже 9 років молодшими за мешканців рівнини – (44,00±0,89) проти (52,79±1,56) року ($P=0,01$). Серед усіх пацієнтів з гемодинамічно незначущим ураженням ВА (54 особи) 18,5 % пацієнтів мали ІМ в анамнезі. Хворі з гірських населених пунктів з ІМ в анамнезі в цій підгрупі були на 8 років молодшими від мешканців рівнини – (48,40±0,67) проти (56,54±1,69) року ($P=0,01$). У пацієнтів 1-ї групи з гемодинамічно незначущим ураженням ВА довшим був інтервал RR на ЕКГ – (0,87±0,02) проти (0,93±0,02) с, ніж у рівнинних мешканців з аналогічної підгрупи ($P=0,03$).

Тип кровопостачання. У пацієнтів 2-ї групи з правим типом кровопостачання тривалість виявів стенокардії була статистично значуще вищою, ніж у горян з аналогічної підгрупи, – (1,26±0,08) проти (0,55±0,40) року ($P=0,01$). Вік на момент виникнення ІМ у осіб 2-ї групи з правим типом кровопостачання був вищим, ніж у гірських жителів з порівнюваної підгрупи, – (53,94±0,43) проти (44,67±1,89) року ($P<0,01$). Вияви дрібновогнищезового ІМ спостерігали майже у 2,5 рази частіше у рівнинних мешканців з правим типом кровопостачання, ніж у горян з аналогічної підгрупи, – 22,6 проти 9,64 % осіб ($P=0,01$). Горяни зі збалансованим типом кровопостачання частіше мали незмінені ВА, ніж рівнинні мешканці, – 90,91 проти 50 % ($P=0,01$).

постачання частіше мали незмінені ВА, ніж рівнинні мешканці, – 90,91 проти 50 % ($P=0,01$).

Висновки

1. Мешканці гірських населених пунктів з інфарктом міокарда в анамнезі були на 8 років молодшими, ніж жителі рівнин. Інфаркт міокарда без зубця Q у гірських жителів виникав майже на 11 років раніше, ніж у мешканців рівнинних населених пунктів. Пацієнти з гірських населених пунктів з правим типом кровопостачання та стенокардією в анамнезі, гіпертонічною хворобою та супутньою патологією були статистично значуще молодшими порівняно з мешканцями рівнини.

2. У мешканців гірських населених пунктів відзначено кращі показники систолічної функції лівого шлуночка та більші розміри лівого передсердя, водночас вони мали вищі показники діастолічного наповнення лівого шлуночка та більшу товщину задньої стінки лівого шлуночка і міжшлуночкової перегородки.

3. У мешканців гірських населених пунктів з правим типом кровопостачання тривалість виявів стенокардії була статистично значуще вищою, ніж у рівнинних мешканців. У пацієнтів з гірських населених пунктів, що мали збалансований тип кровопостачання, частіше виявляли незмінені вінцеві артерії. У мешканців рівнини з правим типом кровопостачання частіше виявляли ознаки дрібновогнищезового інфаркту міокарда.

4. Уперше виниклу стенокардію в чоловіків, що мешкали в гірських населених пунктах, реєстрували удвічі частіше, ніж у тих, які проживають на рівнині. У жінок уперше виниклу стенокардію частіше відзначали в жителів з рівнинних населених пунктів.

Література

1. Бугаенко В.В. Взаимосвязь характера поражения венечного русла, переносимости физической нагрузки и частота определения эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и без нее // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 5. – С. 37–41.
2. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 38–41.
3. Коркушко О.В., Лишнева В.Ю. Микрососудистая ишемия миокарда – современный взгляд на проблему // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 52–55.
4. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 1. – С. 12–16.
5. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України (2011). Аналітично-статистичний посібник. – К., 2011. – 165 с.
6. Alpert J.S. Myocardial infarction with angiographically normal

coronary arteries // Arch. Intern. Med.– 1994.– Vol. 154.– P. 265–269.

7. Basso C., Gaetano T. Congenital coronary artery anomalies at risk of myocardial ischemia and sudden death // Bussiness briefing: Us Pediatric Care.– 2005.– Vol. 244.– P. 54–56.

8. Bugiardini R. Unanswered questions for management of acute

coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography // Arch. Intern. Med.– 2006.– Vol. 166.– P. 1391–1395.

9. Faeh D., Gutzwiller F., Bopp M. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland // Int. J. Epidemiol.– 2009.– Vol. 38.– P. 379–384.

Надійшла 9.02.2016 р.

Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у жителей горных и равнинных населенных пунктов Закарпатья с неизменными и малоизмененными по данным коронароангиографии венечными артериями

Н.В. Ришко, Е.В. Устич

Ужгородский национальный университет

Цель работы – сравнить показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), проживающих в горных и равнинных регионах Закарпатья, у которых при коронароангиографии обнаружены измененные и малоизмененные венечные артерии.

Материал и методы. В исследование включили 246 пациентов, находившихся на лечении в Закарпатском областном клиническом кардиологическом диспансере с диагнозом ИБС. Больные с горных населенных пунктов составили 1-ю группу (n=112), а пациенты из населенных пунктов, не имеющих горного статуса, – 2-ю группу (n=134). При анализе учитывали следующие показатели: возраст, пол, место жительства (горная или равнинная зона), клинические особенности заболевания, лабораторные данные, результаты эхокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ и коронароангиографии.

Результаты. По данным проведенных исследований группы пациентов были однородными, однако выявлены различия при сравнении отдельных подгрупп жителей горных и равнинных населенных пунктов (в зависимости от возраста (до 50 лет и старше 50 лет), прогрессирования стенокардии, величины фракции выброса левого желудочка (меньше и больше 50%), наличия гипертонической болезни в анамнезе, сопутствующей патологии, инфаркта миокарда с зубцом Q в анамнезе и др.).

Выводы. У пациентов с ИБС обнаружены статистически значимые различия в зависимости от высоты проживания, статуса населенного пункта, возраста, пола, наличия гипертонической болезни и сопутствующей патологии. Выявлена связь между типом кровоснабжения сердца в разных группах пациентов.

Ключевые слова: высотные регионы, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистая система, коронароангиография, инфаркт миокарда.

Clinical course of the ischemic heart disease in persons from mountain and plain areas of the Transcarpathian region with intact coronary arteries and their minimal changes

M.V. Rishko, O.V. Ustych

Uzhgorod National University, Ukraine

The aim – to compare parameters of cardiovascular system state in patients with ischemic heart disease (IHD) living in mountain and plain districts of Transcarpathian Region, with intact or minimally changed coronary arteries.

Material and methods. The study included 246 patients with IHD, among them 112 from the mountain districts and 134 from non-mountain ones. The analysis included age, gender, place of living, clinical peculiarities of the disease, laboratory data, Holter ECG monitoring, echocardiography and coronary angiography.

Results. The groups of the patients were uniform, but there were some differences in subgroups of mountain and plain districts, depending on age, angina course, left ventricular ejection fraction, concomitant pathology, arterial hypertension, Q-wave myocardial infarction etc.

Conclusion. We found significant differences depending on altitude of habitation, status of the population aggregate, age, gender, presence of hypertension and some other comorbidities. We've also found relationship between type of blood supply in the heart in different groups of patients.

Key words: high-altitude regions, ischemic heart disease, cardiovascular system, coronary angiography, myocardial infarction.

УДК 616.127-002+616.127-007.64]:611.12+612.017

Особливості імунного статусу та структурних змін серця в пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Т.І. Гавриленко, С.В. Федьків, С.В. Чернюк,
Р.М. Кириченко, О.О. Даниленко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: міокардит, дилатаційна кардіоміопатія, антитіла до міокарда, клітинний імунітет, набряк, гіперемія, фіброз

На сьогодні міокардит та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) – це недостатньо вивчені захворювання, що з високою частотою призводять до смерті, особливо в осіб молодого віку [3, 6, 10]. Патогенетичні механізми цих захворювань взаємопов'язані; на думку багатьох вітчизняних та зарубіжних дослідників ДКМП, вони є кінцевою стадією дифузного міокардиту з тяжким перебігом [5, 8]. Основу розвитку патологічних змін серцевого м'яза при міокардиті становить активація автоімунних реакцій гуморального та клітинного імунітету, що супроводжується аутологічним ураженням скоротливого апарату серцевого м'яза антитілами та активованими Т-лімфоцитами [2, 7, 8, 19]. Еволюція запального процесу в міокарді, особливо при дифузному його ураженні, призводить до появи дифузних фібротичних змін серцевого м'яза, ремоделювання серця, зниження його скоротливої здатності й прогресування серцевої недостатності [9, 14, 16, 21].

Мета роботи – вивчити відмінності імунного статусу та структурних змін серця у пацієнтів з міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.

Матеріал і методи

Обстежено 82 хворих, розділених на дві групи. Першу групу становили 54 пацієнти з міокардитом – 35 (64,8 %) чоловіків і 16 (35,2 %)

жінок віком у середньому (37,1±2,7) року. До другої групи увійшли 28 хворих на ДКМП – 20 (71,4 %) чоловіків і 8 (28,6 %) жінок віком у середньому (41,7±3,2) року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб – 13 (65 %) чоловіків і 7 (35 %) жінок віком у середньому (40,1±2,7) року. За середнім віком пацієнтів групи статистично значуще не відрізнялися ($P < 0,05$).

Діагноз міокардиту встановлювали на підставі положень робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів 2013 р., що базується на наявності в пацієнта сукупності клінічних виявів та діагностичних критеріїв [1, 6]. ДКМП діагностували за алгоритмом робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів 2013 р. [18]. Окрім цього, діагностуючи ДКМП, враховували наявність «великих» і «малих» критеріїв та критеріїв заперечення, запропонованих L. Mestroni та співавторами [17].

Усі хворі перебували на обстеженні та стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Дослідження пацієнтів було добровільним, пацієнти були проінформовані про характер обстежень, що проводяться. Хворі отримували стандартну терапію серцевої недостатності, зокрема

інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β -адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, діуретики. За наявності відповідних показань призначали антикоагулянти й антиаритмічні препарати.

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

У 2D-режимі в період систоли та діастоли вимірювали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцево-сistolічний (КСО) об'єм лівого шлуночка (ЛШ). Виміряні показники КДО і КСО ЛШ співвідносили до площі поверхні тіла і таким чином визначали індекс КДО (ІКДО) та індекс КСО (ІКСО) ЛШ. Фракцію викиду (ФВ) ЛШ обчислювали біплановим методом дисків за Сімпсоном.

Магнітно-резонансну візуалізацію (МРВ) серця проводили на апараті Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в трьох режимах: T1-зваженому через 1–2 хв після введення контрастної речовини, T2-зваженому і режимі відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення контрасту. Як контрастну речовину використовували томовіст. МРВ-зображення оцінювали за єдиними на сьогодні неінвазивними діагностичними критеріями, що дозволяють діагностувати міокардит, – так звані Lake Louise критеріями [13, 15, 20].

Імунологічні дослідження здійснювали у відділі імунології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. В периферичній крові, взятій натще, визначали: а) інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на специфічний антиген до тканини міокарда за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом (РБТЛм); б) частоту виявлення і середній титр антитіл до міокарда (АТм) за допомогою реакції зв'язування комплекменту, вміст імуноглобулінів (Ig) класів М та G методом Manchini; в) кількість і відсотковий вміст лімфоцитів із антигенними детермінантами CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ на проточному цитофлюориметрі (Beckman Dickens, США).

Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) і Statistica 6.0 (Statsoft,

США). Вираховували середню величину (M) та похибку середньої величини (m). Різницю показників у клінічних групах оцінювали з використанням тесту Стюдента. При P<0,05 відмінності вважали статистично значущими. Взаємозв'язок між змінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення

Аналіз даних ехокардіографічного дослідження показав, що хворі 1-ї групи порівняно з пацієнтами 2-ї групи характеризувалися статистично значуще меншими величинами ІКДО ЛШ (відповідно (87,1±5,5) і (118,1±6,0) мл/м²; P<0,01) та ІКСО ЛШ (відповідно (52,7±4,5) і (79,3±6,1) мл/м²; P<0,05). Водночас ФВ ЛШ у хворих 1-ї групи була вищою, ніж у пацієнтів 2-ї групи (відповідно (40,2±1,9) і (32,9±1,8) %; P<0,01). У всіх досліджуваних пацієнтів реєстрували систолічну дисфункцію ЛШ згідно зі стандартами з діагностики й лікування серцево-судинних захворювань (ФВ ЛШ – 45 % і менше) [4].

При проведенні МРВ серця з контрастуванням в 1-й групі гіперемію виявляли у 58,8 % хворих, набряк стінок серцевого м'яза – у 38,2 %, відстрочене накопичення контрасту, що свідчить про некротичні та/або фібротичні зміни міокарда, – у 52,9 %. Водночас у 2-й групі гіперемію і набряк не спостерігали в жодного пацієнта, а фібротичні зміни виявляли в 90,9 % випадків.

Частота виявлення АТм у 1-й групі становила 53,1 %, у 2-й групі – 23,3 %, у контрольній групі АТм не зареєстровано. При цьому середній титр АТм у групі пацієнтів з міокардитом був вищим на 27,2 %, ніж у хворих на ДКМП (P<0,05; табл. 1). Вміст імуноглобулінів класу G та ЦІК також був вищим відповідно на 38,1 та 40,5 % при міокардиті порівняно з ДКМП (P<0,01). Ці дані можна пояснити вищим на 29,4 % вмістом CD19⁺ при міокардиті порівняно з таким при ДКМП. Як відомо, CD19⁺ належать до В-лімфоцитів, які при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл, зокрема антимиокардіальних.

У результаті порівняльного аналізу показників клітинної ланки імунітету встановлено статистично значущу різницю між групами щодо вмісту CD8⁺ та активності РБТЛм, які в пацієнтів з міокардитом були більшими, ніж в осіб з ДКМП, відповідно на 29,1 і 43,3 %. Виявлені відмінності

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників імунного статусу в пацієнтів з міокардитом та ДКМП

Показник	Величина показника (M±m) у групах		
	контрольний	1-й	2-й
АТм, ум. од.	–	15,9±1,4	12,5±1,3°
IgG, г/л	10,85±0,39	16,32±0,91**	11,88±0,86°
IgM, г/л	1,11±0,08	1,52±0,12**	1,32±0,11
ЦІК, од. опт. густ.	35,8±4,7	75,2±5,7**	53,5±3,9*°°
Активність РБТЛм, %	2,71±0,25	6,91±0,48**	3,92±0,32*°°
CD8 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,39±0,04	0,55±0,06**	0,39±0,05°°
CD16 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,30±0,02	0,36±0,04	0,32±0,03
CD19 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,17±0,01	0,22±0,02*	0,17±0,01°

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи: * – P<0,05, ** – P<0,01; у хворих 1-ї групи: ° – P<0,05, °° – P<0,01.

свідчать про активнішу автосенсибілізацію Т-лімфоцитів до тканин міокарда та їх більшу цитотоксичну активність у пацієнтів з міокардитом порівняно з ДКМП.

При міокардиті рівні всіх досліджуваних імунологічних показників за винятком CD16⁺ статистично значуще відрізнялися від аналогічних у контрольній групі, тоді як у хворих на ДКМП тільки активність РБТЛм та вміст ЦІК були статистично значуще більшими порівняно зі здоровими особами (див. табл. 1).

Таким чином, у пацієнтів з міокардитом порівняно з пацієнтами з ДКМП встановлено більш виражену активацію імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального типу, що виявлялося вищим рівнем антиміокардіальних анти-тіл та більшою активністю сенсibilізованих Т-лімфоцитів.

Набряк і гіперемія, відзначені в пацієнтів з міокардитом при проведенні МРВ, є діагностичними критеріями активного запального процесу в серцевому м'язі й пояснюють виражену активацію імунопатологічних реакцій зі значним підвищенням титру АТм, активності РБТЛм, збільшенням вмісту CD8⁺, IgG та ЦІК, що було описано вище [11, 12]. З іншого боку в пацієнтів з ДКМП не виявлено МРВ-ознак активного запалення

серцевого м'яза, що пояснює відсутність значних порушень імунного статусу. Таким чином, результати дослідження імунного статусу в пацієнтів з міокардитом та ДКМП підтверджуються даними, отриманими при МРВ серця.

У хворих на ДКМП порівняно з пацієнтами з міокардитом реєстрували більш виражену дилатацію ЛШ зі зниженням його скоротливої здатності, що очевидно пов'язано з наявністю дифузних фібротичних змін серцевого м'яза, які візуалізувалися при МРВ серця. Слід зазначити, що активний запальний процес у міокарді, виявлений у пацієнтів з міокардитом, тим не менше не призводив до настільки вираженої дилатації й зниження систолічної функції ЛШ, що спостерігалися при ДКМП.

З метою вивчення взаємозв'язків між активністю імунозапальної реакції та порушенням структурно-функціонального стану серця в обох групах проведено кореляційний аналіз між імунологічними маркерами та структурно-функціональними показниками. У пацієнтів з міокардитом виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки між активністю РБТЛм, що характеризує автосенсибілізацію Т-лімфоцитів до тканин міокарда, а також між ІКДО та ФВ ЛШ (r=0,68 та r=-0,71 відповідно), в той час як у хворих на

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки показників імунного статусу та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з міокардитом та ДКМП

Показник	1-ша група		2-га група	
	РБТЛм	Титр АТм	РБТЛм	Титр АТм
ІКДО ЛШ	r=0,68; P<0,02	r=0,24; P>0,05	r=-0,18; P>0,05	r=0,43; P<0,05
ФВ ЛШ	r=-0,71; P<0,01	r=-0,63; P<0,05	r=0,11; P>0,05	r=-0,36; P<0,05
Набряк	r=0,82; P<0,02	r=0,62; P<0,05	Набряк не визначався	Набряк не визначався
Гіперемія	r=0,74; P<0,01	r=0,70; P<0,05	Гіперемія не визначалася	Гіперемія не визначалася
Фіброз	r=0,23; P>0,05	r=-0,19; P>0,05	r=-0,10; P>0,05	r=-0,02; P>0,05

ДКМП кореляційних зв'язків між активністю РБТЛм та ехокардіографічними показниками не виявлено (табл. 2). В обох групах також встановлено обернений кореляційний зв'язок величини середнього титру антитіл з показником ФВ ЛШ.

У групі пацієнтів з міокардитом привертають увагу статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між активністю РБТЛм та наявністю набряку і гіперемії ($r=0,82$ та $r=0,74$ відповідно), виявлених за допомогою МРВ серця (див. табл. 2). Крім того, у хворих на міокардит встановлено статистично значущі прямі зв'язки титру АТм з наявністю набряку та гіперемії міокарда (відповідно $r=0,62$ та $r=0,70$), що свідчать про активний запальний процес. Водночас статистично значущих кореляційних зв'язків імунологічних показників з наявністю фіброзу серцевого м'яза не виявлено.

Отримані за допомогою кореляційного аналізу дані свідчать про важливу роль сенсibiliзованих до тканин міокарда Т-лімфоцитів у розвитку активного запального процесу в міокарді, дилатації та зниженні систолічної функції ЛШ при міокардиті на відміну від ДКМП. Встановлено асоціацію середнього титру АТм з наявністю систолічної дисфункції ЛШ як при міокардиті, так і при ДКМП, також виявлено прямий зв'язок середнього титру АТм із запальними змінами серцевого м'яза, що визначалися за допомогою МРВ.

Висновки

1. У пацієнтів з міокардитом дилатація і систолічна дисфункція лівого шлуночка асоціюються з активним запальним процесом у міокарді, який характеризується вираженою активацією імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального імунітету (за показниками вмісту $CD8^+$, $CD19^+$, IgG, циркулюючих імунних комплексів, середнього титру антитіл до міокарда, активності реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом) та підтверджується набряком і гіперемією, виявленими при магнітно-резонансній візуалізації серця.

2. У пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією зареєстровано меншу активність імунопатологічних реакцій, особливо клітинного типу, ніж у хворих на міокардит. Дилатація і систолічна дисфункція лівого шлуночка у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією не були пов'язані з активністю імунозапальної відповіді, при цьому

доведено їх асоціацію з наявністю дифузних фібротичних змін міокарда, виявлених при магнітно-резонансній візуалізації серця.

Література

1. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Ватутін М.Т. та ін. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект) // Укр. кардіол. журн.– 2014.– № 3.– С. 15–21.
2. Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Характеристика імунного статусу, оксидативного стресса и функціонального состояния сердца у пациентов с миокардитом в динамике заболевания // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 5.– С. 35–40.
3. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко А.Г. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца.– Самара, 2010.– 355 с.
4. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лугая, Ю.М. Сіренка.– К.: ПП ВМБ, 2011.– 96 с.
5. Biesbroek P.S., Beek A.M., Germans T. et al. Diagnosis of myocarditis: current trends and future perspectives // Int. J. Cardiol.– 2015.– Vol. 191.– P. 211–219.
6. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2422–2436.
7. Chen P., Baldeviano G.C., Ligons D.L. et al. Susceptibility to autoimmune myocarditis is associated with intrinsic differences in $CD4^+$ cells // Clin. Exp. Immunol.– 2012.– Vol. 169 (2).– P. 79–88.
8. Cooper L.T. Myocarditis from bench to bedside // Humana Press Totowa, New Jersey, 2003.– P. 256–267, 354–358.
9. Elamm C., Fairweather D.L., Cooper L.T. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis // Heart.– 2012.– Vol. 98.– P. 835–840.
10. Escher F. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment / F. Escher, C. Tschoepe, D. Lassner, H.P. Schultheiss / Turk. Kardiyol. Dem. Ars.– 2015.– Vol. 43.– P. 739–748.
11. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 53 (17).– P. 1475–1487.
12. Goitein O., Matetzky S., Beinart R. et al. Acute myocarditis: noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography // Am. J. Rentgenology.– 2009.– Vol. 192.– P. 254–258.
13. Howlett J.G., McKelvie R.S., Arnold J.M. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials // Can. J. Cardiol.– 2009.– Vol. 25 (2).– P. 85–105.
14. Huber S.A. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis / S.A. Huber // Curr. Pharm. Des.– 2016.– Vol. 22.– P. 408–426.
15. Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P. et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents // Circulation.– 2010.– Vol. 121.– P. 2462–2508.
16. Marchant D.J. Inflammation in myocardial diseases / D.J. Marchant, J.H. Boyd, D.C. Lin et al. // Circ. Res.– 2012.– Vol. 110.– P. 126–144.
17. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J. et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies // Eur. Heart J.– 1999.– Vol. 20.– P. 93–102.

18. Rapezzi C. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases / C. Rapezzi, E. Arbustini, A.L. Caforio et al. // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 1448–1458.

19. Shauer F. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment / F. Shauer, I. Gotsman, A. Keren et al. // Isr. Med. Assoc.– 2013.– Vol. 15.– P. 180–185.

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

21. Wrigley B.J. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure / B.J. Wrigley, G.Y. Lip, E. Shantsilla // Eur. J. Heart Fail.– 2011.– Vol. 13 (11).– P. 1161–1171.

Надійшла 28.04.2016 р.

Особенности иммунного статуса и структурных изменений сердца у пациентов с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Т.И. Гавриленко, С.В. Федькив, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, А.А. Даниленко

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

Цель работы – изучить отличия иммунного статуса и структурных изменений сердца у пациентов с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Материал и методы. Обследовано 82 больных: 1-ю группу составили 54 пациента с миокардитом, 2-ю группу – 28 больных ДКМП. В контрольную группу включили 20 практически здоровых лиц. При помощи 2D-эхокардиографии определяли индексы конечнодиастолического (ИКДО) и конечносистолического объема, а также фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Всем пациентам проводили магнитно-резонансную визуализацию (МРВ) сердца с оценкой отека, гиперемии и фиброза миокарда. В периферической крови определяли уровень лимфоцитов с антигенными детерминантами CD8⁺, CD16⁺ и CD19⁺, иммуноглобулинов (Ig) классов M и G, наличие антител к миокарду (АТм) и их средний титр, а также активность реакции бласттрансформации лимфоцитов, индуцированных миокардом (РБТЛм).

Результаты. Сравнительный анализ результатов эхокардиографии показал, что ИКДО был статистически значимо выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (соответственно (87,1±5,5) и (118,1±6,0) мл/м²; P<0,05), в то же время ФВ ЛЖ была выше в 1-й группе, чем во 2-й (соответственно (40,2±1,9) и (32,9±1,8) %; P<0,01). При этом все исследуемые пациенты имели систолическую дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ – 45 % и меньше). По данным МРВ в 1-й группе гиперемия миокарда обнаружилась у 58,8 % пациентов, отек – 38,3 % и фиброзные/некротические изменения миокарда – у 52,9 %, во 2-й группе выявлены только диффузные фиброзные изменения сердечной мышцы – у 90,9 % больных. При анализе иммунологических показателей у пациентов 1-й группы по сравнению с таковыми у лиц 2-й группы установлена более выраженная активация иммунопатологических реакций клеточного и гуморального иммунитета, в частности титр АТм был выше на 27,2 % (P<0,05), а активность РБТЛм – на 76,9 % (P<0,01). При проведении корреляционного анализа в 1-й группе установлены статистически значимые корреляционные связи между активностью РБТЛм и наличием отека и гиперемии миокарда (соответственно r=0,82; P<0,02 и r=0,74; P<0,01). Кроме того, у пациентов с миокардитом определялись корреляционные связи между титром АТм и наличием отека и гиперемии (соответственно r=0,62 и r=0,70; P<0,05). В то же время при ДКМП статистически значимых связей между иммунологическими показателями и данными МРВ не выявлено.

Выводы. У пациентов с миокардитом дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ ассоциируются с активным воспалительным процессом в миокарде, который характеризуется выраженной активацией иммунопатологических реакций клеточного и гуморального иммунитета и подтверждается наличием отека и гиперемии, выявленных при МРВ сердца. С другой стороны, у пациентов с ДКМП по сравнению с больными миокардитом отмечена менее выраженная активация иммунопатологических реакций, особенно клеточного типа. Дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ у пациентов с ДКМП не были связаны с активностью иммунновоспалительного ответа, при этом доказана их ассоциация с наличием диффузных фибротических изменений миокарда, выявленных при МРВ сердца.

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, антитела к миокарду, клеточный иммунитет, отек, гиперемия, фиброз.

Features of the immune status and heart structure changes in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, T.I. Gavrilenko, S.V. Fedkiv, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, O.O. Danylenko

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

The aim – the investigation of immune status properties and structural changes of myocardium in patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy (DCM).

Materials and methods. We performed the examination of 82 patients: 54 with myocarditis (1st group) and 28 with DCM (2nd group). Control group included 20 healthy subjects. The average age in all groups had no reliable differences. We studied serum levels of CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ cells, immunoglobulins (Ig) G and M, antimyocardial antibody (ATm) titers and blast transformation lymphocyte activity for myocardium (BTLAm). By means of 2D echocardiography we measured left ventricular (LV) end-diastolic and end-systolic volume indices (iEDV and iESV), as well as LV ejection fraction (EF). The presence of myocardial edema, hyperemia and fibrosis was evaluated with cardiac magnetic resonance (CMR).

Results. In patients of the 2nd group, compared to the 1st one, we observed more pronounced LV dilatation by parameters of LV iEDV value – 118.1 ± 6.0 and 87.1 ± 5.5 ml/m² respectively ($P < 0.05$) and more significant impairment of LV systolic function by LV EF value – 32.9 ± 1.8 and 40.2 ± 1.9 %, respectively ($P < 0.01$). All patients had left ventricular (LV) systolic dysfunction – LV ejection fraction (EF) ≤ 45 %. At CMR in the 1st group hyperemia was detected in 58.8 %, edema in 38.3 % and fibrotic/necrotic changes in 52.9 % patients, in the 2nd group we observed only diffuse fibrosis in 90.9 % cases. We also found a more pronounced activation of cellular and humoral autoimmune activity in the 1st group, characterized by the higher value of ATm titer by 27.2 % ($P < 0.05$) and BTLAm by 76.9 % ($P < 0.01$) in comparison to the 2nd group. Reliable direct correlation was established in the 1st group of BTLAm and edema with hyperemia – ($r = 0.82$; $P < 0.02$ and $r = 0.74$; $P < 0.01$), respectively. Furthermore, in the 1st group we found correlation of ATm titer with presence of edema and hyperemia – ($r = 0.62$ and $r = 0.70$), respectively ($P < 0.05$). At the same time, we didn't observe any correlation between immunologic markers and MRI changes in patients with DCM.

Conclusion. We may suppose that LV dilatation and systolic dysfunction in patients with myocarditis was a sequence of inflammation in the myocardium, characterized by pronounced activation of both cellular and humoral immune response and confirmed at CMR by myocardial edema and hyperemia. Dilatation and LV systolic dysfunction in patients with DCM was not associated with intensity of immune pathologic reactions and was caused by diffuse fibrosis of myocardial tissue observed at CMR.

Key words: myocarditis, dilated cardiomyopathy, anticardiac antibodies, cell immunity, edema, hyperemia, fibrosis.

УДК 616.127-007.61:616.12-008.3]-07:577.112

Уровень галектина-3 и показатели холтеровского мониторинга электрокардиограммы у больных гипертрофической кардиомиопатией

В.И. Целуйко, С. Дагхар

Харьковская медицинская академия последипломного образования

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертрофическая кардиомиопатия, электрокардиограмма, холтеровское мониторирование, нарушения ритма, галектин-3

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – заболевание, характеризующееся увеличением толщины и жесткости стенки левого желудочка (ЛЖ), которое не связано с сопутствующей патологией [6]. ГКМП в подавляющем большинстве случаев имеет наследственную природу, преимущественно обусловлена мутациями генов саркомера или митохондриального генома [13]. Значительно реже в основе ГКМП лежат генетически детерминированные болезни накопления или амилоидоз. Генетическая гетерогенность ГКМП обуславливает фенотипический полиморфизм и разнообразие клинических проявлений. Но выраженность клинических симптомов и прогноз заболевания зависят не только от «злокачественности» первичного генного дефекта, но и от фона, на котором протекает заболевание. Например, результаты наших более ранних работ и данные других исследований свидетельствуют о влиянии активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в том числе и полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента или альдостеронсинтазы, на выраженность гипертрофии ЛЖ и течение заболевания [1, 2, 4]. На скорость прогрессирования гипертрофии ЛЖ влияет и наличие у больного ГКМП сопутствующей артериальной гипертензии или занятия спортом [5].

Многообразие факторов, влияющих на манифестацию, тяжесть клинических проявле-

ний и прогноз, обусловили большую клиническую гетерогенность больных с ГКМП, что нашло отражение в клинической классификации, предложенной в последних рекомендациях по ГКМП [6]. Наиболее благоприятным является стабильное течение, наблюдающееся у 25 % пациентов и характеризующееся отсутствием симптомов и среднепопуляционной продолжительностью жизни. При втором варианте течения ГКМП фибрилляция предсердий является основным проявлением заболевания, а ее выраженность определяет клинические симптомы и характерные осложнения. Наиболее часто встречается прогрессирующее течение, для которого характерны ангинозный синдром, синкопальные состояния, сердечная недостаточность, обусловленная нарушениями систолической функции, нарушения ритма и проводимости. Возможен переход ГКМП в дилатационную кардиомиопатию с развитием систолической сердечной недостаточности на фоне дилатации камер сердца. И, наконец, наиболее грозное течение заболевания характеризуется тяжелыми нарушениями ритма сердца и высоким риском внезапной смерти. Внезапная смерть может быть первым проявлением заболевания.

Как видно из приведенной классификации, нарушения ритма являются основным симптомом, часто определяющим прогноз больных ГКМП. Разработан калькулятор для оценки риска внезапной смерти у больных ГКМП

(SCD HCM risk calculator-V2), который включает следующие показатели: возраст, максимальную толщину стенки, размеры левого предсердия, максимальный градиент обструкции выносящего тракта, отягощенный семейный анамнез и наличие эпизодов желудочковой тахикардии.

Основания для аритмогенеза заключены в характерных для ГКМП гистологических изменениях и в наличии ишемии миокарда. Отличительным признаком гипертрофии ЛЖ при ГКМП является нарушение взаимной ориентации мышечных волокон, резко выраженная гипертрофия волокон с образованием рядов с тенденцией к завихрениям, избыточное коллагенообразование и наличие клеточного фиброза. Гетерогенность электрофизиологических характеристик миокарда при ГКМП, наличие условий для микро- и макроризентри обуславливают высокую частоту нарушений ритма и высокий риск внезапной смерти. Учитывая, что коллагенообразование и фиброз являются важными составляющими развития аритмий, представляет интерес изучение факторов, которые инициируют, активируют и участвуют в этих процессах. Среди них особое значение имеет представитель лектинов низкомолекулярных белков – галектин-3. Известно, что галектин-3 содержится во многих органах, при этом в норме наибольшее его содержание в легких, желудке, кишечнике, надпочечниках, матке, в то время как в сердце – незначительное [10]. Однако при патологии сердца ген галектина-3 в миокарде становится наиболее сильным из регулируемых генов, экспрессия которого может увеличиваться в 5 раз по сравнению с нормой [9]. Доказано, что галектин-3 является активным участником процессов коллагенообразования, воспаления, апоптоза, фиброза и ремоделирования миокарда [12]. В настоящее время повышение уровня галектина-3 рассматривают как неблагоприятный прогностический фактор при сердечной недостаточности [3, 7, 8, 11]. В доступной литературе не обнаружено данных по изучению галектина-3 у больных с ГКМП и, в частности, о связи его концентрации с нарушениями ритма, выявляемыми у пациентов при холтеровском мониторинге ЭКГ (ХМ ЭКГ).

Цель работы – оценить связь между уровнем галектина-3 и развитием нарушений ритма по данным холтеровского мониторинга

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (n= 90)

Показатель		Количество больных
Вариант ГКМП	Без обструкции ВТЛЖ	58 (64,4 %)
	С латентной обструкцией ВТЛЖ	11 (12,2 %)
	С явной обструкцией ВТЛЖ	21 (23,3 %)
Локализация ГКМП	Перегородка	69 (76,7 %)
	Верхушка	14 (15,6 %)
	Свободная стенка	2 (2,2 %)
Симметричность ГКМП	Симметричная гипертрофия ЛЖ	6 (6,7 %)
	Асимметричная гипертрофия ЛЖ	84 (93,3 %)
Степень ГКМП	Умеренная (15–20 мм)	32 (35,6 %)
	Средняя (21–25 мм)	48 (53,3 %)
	Выраженная (более 25 мм)	10 (11,1 %)

электрокардиограммы у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

Материал и методы

Обследовано 90 пациентов с ГКМП: 43 женщины и 47 мужчин в возрасте в среднем (50,2±16,2) года. Характеристика больных приведена в табл. 1.

Семейный анамнез был отягощен у 13 пациентов, причем у 9 наблюдали внезапную смерть у родственников первой степени родства. У большинства (n=84) больных выявлена асимметричная форма гипертрофии ЛЖ, у 6 – гипертрофия ЛЖ носила симметричный характер. По локализации преобладала гипертрофия перегородки (69 %), реже встречались верхушечная форма – 15,6 % или гипертрофия свободной стенки. Следует отметить, что большинство (64,4 %) пациентов имели значимую гипертрофию миокарда ЛЖ – более 20 мм. Обструктивная форма ГКМП отмечена у 26 больных.

Всем пациентам, наряду с физикальным обследованием, выполняли: ХМ ЭКГ, эхокардиографию, определение биохимического маркера воспаления, фиброза и апоптоза и прогноза – уровня галектина-3.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью t-критерия для количественных показателей, критерия χ^2 для сравнения качественных показателей, для изучения взаимосвязей анализируемых признаков

использован корреляционный анализ по методу Спирмена и Пирсона.

Результаты и их обсуждение

При анализе ЭКГ покоя те или иные патологические изменения на ЭКГ выявлены практически у всех больных с ГКМП: наиболее часто выявлялись признаки гипертрофии миокарда ЛЖ – у 66 (73,3 %) пациентов, патологический зубец Q – у 20 (22,2 %), отрицательный зубец T – у 45 (50,0 %), депрессия сегмента ST – у 36 (40,0 %), признаки атриовентрикулярной блокады – у 3 (3,3 %), блокада ножек пучка Гиса – у 20 (22,2 %), экстрасистолы – у 5 (5,6 %), фибрилляция предсердий – у 20 (22,2 %) больных.

В результате анализа данных суточного ХМ ЭКГ также выявлены определенные закономерности.

Средняя частота сокращений сердца (ЧСС) у больных ГКМП составила ($69,4 \pm 14,3$) в 1 мин ($44-150$ в 1 мин), 95 % доверительный интервал – $66,4-72,4$ в 1 мин. Максимальная ЧСС за период наблюдения – ($120,1 \pm 25,6$) в 1 мин ($74-191$ в 1 мин), 95 % доверительный интервал – $115,7-125,9$ в 1 мин; минимальная ЧСС – ($49,3 \pm 10,7$) в 1 мин (от 29 до 107 в 1 мин), 95 % доверительный интервал – $47,1-51,5$ в 1 мин.

При анализе данных ХМ ЭКГ экстрасистолы выявлены у 70 (80,0 %) больных ГКМП. Наиболее часто встречались одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), число которых в индивидуальных наблюдениях было очень вариабельным: от 1 до 6291. В связи с такой вариабельностью данный показатель был преобразован в интервальную шкалу: от 1 до 10 одиночных ЖЭС – у 31 (34,4 %) больного, от 11 до 50 – у 11 (12,2 %), от 51 до 350 – у 17 (18,9 %) и более 350 одиночных ЖЭС – у 13 (14,4 %) пациентов. Парные ЖЭС регистрировали у 27 (30,0 %) больных, их число варьировало от 1 до 326 событий, в том числе у 24 (88,9 %) – от 1 до 10 событий, и у 3 (11,1 %) – от 28 до 326. У 17 (18,9 %) больных во время ХМ ЭКГ зарегистрированы пробежки желудочковой тахикардии (от 1 до 4 событий). Бигеминии выявлены у 29 (32,2 %) больных, в том числе, у 21 (72,4 %) – от 1 до 10 событий, и 8 (27,6 %) – от 11 до 175 событий. Следует отметить, что в нашем исследовании реже, чем в предыдущих при ХМ ЭКГ у больных ГКМП, встречались эпизоды

желудочковой тахикардии. Возможно, это связано с тем, что обследованные больные наблюдались на кафедре кардиологии и получали необходимую терапию.

Суправентрикулярные нарушения ритма выявлены у 73 (81,1 %) больных. Одиночные экстрасистолы зарегистрированы у 61 (78,9 %) больного, их число в индивидуальных наблюдениях варьировало от 1 до 8471 (!) экстрасистол: 1–10 – у 22 (24,4 %) больных; 11–100 – у 29 (32,2 %) больных; 101–500 – у 14 (15,6 %) больных, в 6 (6,7 %) случаях – от 501 и более экстрасистол. Парные экстрасистолы выявлены у 19 (21,1 %) больных: от 1 до 10 эпизодов – у 16 (17,8 %) больных, от 12 до 178 эпизодов – в 3 (3,3 %) случаях. Пробежки суправентрикулярной тахикардии зарегистрированы у 16 (17,8 %) больных (от 1 до 10 событий). Пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии выявлены у 22 (24,4 %) больных: у 21 (23,3 %) – от 1 до 6 событий, в одном случае зарегистрировано 50 событий.

Кроме желудочковых и суправентрикулярных нарушений ритма, у 33 (36,7 %) больных зарегистрированы эпизоды стойкого смещения сегмента ST ишемического типа и у 17 (18,9 %) больных – нестойкие эпизоды смещения сегмента ST.

Максимальная величина интервала QT составила в среднем ($446,8 \pm 34,5$) мс (от 330 до 478 мс; 95 % доверительный интервал – $434,6-459,1$ мс), минимальная – ($292,03 \pm 40,17$) мс (от 220 до 378 мс; 95 % доверительный интервал – $277,8-306,3$ мс). Максимальная величина интервала QTc составила в среднем ($512,5 \pm 30,6$) мс (от 456 до 570 мс, 95 % доверительный интервал – $501,7-523,4$ мс); минимальная – ($337,8 \pm 48,0$) мс ($233-450$ мс, 95 % доверительный интервал – $320,7-354,8$ мс).

Для более объективной оценки данного показателя дополнительно проведен его анализ в интервальном представлении: 1 – QTc до 450 мс у мужчин и до 470 мс у женщин; 2 – QTc более 450 мс у мужчин и более 470 мс у женщин. Данные границы считаются признаком удлиненного интервала QT, при котором повышается риск развития аритмий и внезапной смерти. В обследованной группе больных ГКМП удлинение интервала QT выявлено у 33 (36,7 %) лиц.

Анализ результатов ХМ ЭКГ у больных ГКМП свидетельствует о высокой частоте вентрикулярных и суправентрикулярных аритмический

Таблиця 2
Жалобы больных с ГКМП при различных уровнях галектина-3

Показатель	Подгруппа 1 (n=45)	Подгруппа 2 (n=45)	P
Боль в области сердца	32 (71,1 %)	32 (71,1 %)	0,042
При значительной нагрузке	20 (44,4 %)	10 (22,2 %)	
При легкой нагрузке	8 (17,8 %)	16 (35,6 %)	
В покое	4 (8,9 %)	6 (13,3 %)	
Одышка	37 (82,2 %)	40 (88,9 %)	0,210
Умеренная	29 (64,4 %)	25 (55,6 %)	
Выраженная	8 (17,8 %)	15 (33,3 %)	
Перебои в работе сердца	27 (60,0 %)	38 (84,4 %)	0,020
Редко	15 (48,4 %)	16 (51,6 %)	
Часто	12 (26,7 %)	22 (48,9 %)	
Сердцебиения	28 (62,2 %)	34 (75,6 %)	0,222
Редко	11 (24,4 %)	9 (45,0 %)	
Часто	17 (40,5 %)	25 (59,5 %)	
Головокружения	23 (51,1 %)	28 (62,2 %)	0,022
Редко	18 (40,0 %)	12 (26,7 %)	
Часто	5 (11,1 %)	16 (35,6 %)	
Общая слабость	38 (84,4 %)	41 (91,1 %)	0,139
Эпизодически	35 (77,8 %)	32 (71,1 %)	
Постоянно	3 (6,7 %)	9 (20,0 %)	
Отеки			0,045
Нет	36 (80,0 %)	27 (60,0 %)	
Пастозность голеней	4 (8,9 %)	3 (6,7 %)	
Умеренные периферические	5 (11,1 %)	7 (15,6 %)	
Выраженные	–	7 (15,6 %)	
Анасарка	–	1 (2,2 %)	

Примечание. P – статистическая значимость различий между подгруппами по критерию χ^2 .

событий, случаев смещения сегмента ST и удлинения интервала QT.

Учитывая, что в настоящее время доказана связь между выраженностью гипертрофии ЛЖ и уровнем галектина-3 у больных ГКМП и известна связь гипертрофии ЛЖ с развитием нарушений ритма, для выявления зависимости результатов ХМ ЭКГ и уровня галектина-3 выполнен корреляционный анализ и анализ методом таблиц сопряженности. При корреляционном анализе исходного уровня галектина-3 с исследуемыми показателями выявлены: статистически значимая положительная корреляция средней выраженности с величиной средней ($rs=0,299$; $P=0,004$) и минимальной ЧСС ($rs=0,272$; $P<0,001$); с количеством одиночных ЖЭС ($rs=0,246$; $P<0,020$); с наличием эпизодов смещения сегмента ST ($rs=0,222$; $P<0,038$) и с наличием парных суправентрикулярных экстрасистол. Близкой к статистически значимой оказалась слабая корреляция с наличием удлиненного интервала QT ($rs=0,208$; $P=0,050$).

В связи со значительной вариабельностью индивидуальных показателей галектина-3 его уровень был преобразован в интервальную

шкалу. В качестве точки разграничения принята медиана значений галектина-3. Интервальная шкала приобрела следующий вид: подгруппа 1 – от наименьшего до 15,44 нг/мл; подгруппа 2 – от 15,45 нг/мл и выше. Жалобы больных в подгруппах в зависимости от уровня галектина-3 представлены в табл. 2.

По результатам анализа установлено, что у пациентов с более низким уровнем галектина-3 стенокардия чаще развивалась только при значительной нагрузке и реже встречались периферические отеки.

Статистически значимых различий в зависимости от локализации гипертрофии ЛЖ, гемодинамического варианта и степени обструкции не выявлено. Показатели суточного ХМ ЭКГ у больных ГКМП в зависимости от уровня галектина-3 представлены в табл. 3.

По результатам суточного ХМ ЭКГ, у больных с уровнем галектина-3 более 15,45 нг/мл (подгруппа 2) наблюдается тенденция к увеличению минимальной ЧСС, частоты смещений сегмента ST и пароксизмальных суправентрикулярных экстрасистол. Статистически значимо увеличено количество случаев удлинения

Таблиця 3

Показатели суточного ХМ ЭКГ у больных ГКМП в зависимости от уровня галектина-3

Показатель	Подгруппа 1 (n=45)	Подгруппа 2 (n=45)	P
Средняя ЧСС	67,3±15,8	71,5±12,5	0,167 ¹
Максимальная ЧСС	120,4±22,2	121,2±26,5	0,870 ¹
Минимальная ЧСС	47,2±10,6	51,3±10,4	0,069 ¹
Одиночные ЖЭС: 1–10 событий 11–50 событий 51–350 событий Более 350 событий	15 (33,3 %) 4 (8,9 %) 9 (20,0 %) 4 (8,9 %)	16 (35,6 %) 7 (15,6 %) 8 (17,8 %) 9 (20,0 %)	0,172 ²
Смещение сегмента ST Стойкое Нестойкое	17 (51,5 %) 4 (23,5 %)	16 (48,5 %) 13 (28,9 %)	0,058 ²
Пароксизмальные суправентрикулярные экстрасистолы	8 (17,8 %)	15 (33,3 %)	0,091 ²
Удлинение интервала QT	12 (26,7 %)	21 (46,7 %)	0,049 ²

Примечание. ¹ Статистическая значимость различий между подгруппами по t-критерию для независимых выборок. ² Статистическая значимость различий между подгруппами по критерию χ^2 .

интервала QT (P=0,049 по критерию χ^2). Необходимо отметить также тенденцию к увеличению частоты одиночных ЖЭС с числом событий более 350.

В целом результаты анализа суточного ХМ ЭКГ подтверждают связь биохимического маркера с аритмией – с увеличением концентрации галектина-3 у больных ГКМП увеличивается склонность к развитию нарушений ритма, проводимости, процессов реполяризации и ишемического поражения миокарда.

Исследования, посвященные изучению уровня галектина-3 у больных ГКМП, немногочисленны и касаются связи данного биомаркера с выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ. В частности, S. Yakar Tülüce и соавторы [14] выявили достаточно сильную корреляцию высокого уровня галектина-3 с толщиной межжелудочковой перегородки и с индексом массы миокарда ЛЖ, но не обнаружили корреляции с показателями систолической и диастолической дисфункции. В доступной литературе не найдено работ по изучению связи уровня галектина-3 с нарушениями ритма, выявленными при ХМ ЭКГ у больных ГКМП, в то время как у пациентов с другими заболеваниями сердца, характеризующимися активным фиброзированием, например ишемической болезнью сердца или дилатационной кардиомиопатией, такая связь доказана.

Таким образом, результаты проведенного исследования доказали связь между уровнем галектина-3 и наличием нарушений ритма серд-

ца, в том числе и опасными для жизни. Это закономерно с позиции биологических эффектов исследуемого биомаркера. Известно, что галектин-3 участвует в регуляции реакций адгезии, роста и дифференцировки клеток, межклеточном взаимодействии, апоптозе, ангиогенезе, воспалении, регуляции иммунного ответа, туморогенезе, метастазировании, фиброзе тканей и пр. Галектин-3 активирует различные профибротические факторы, способствует пролиферации и трансформации фибробластов и участвует в регуляции выработки коллагена, играя ключевую роль в фиброгенезе в различных органах, в том числе, в миокарде, печени, почках и легких [7–12]. То есть, возможно, галектин-3 инициирует, активирует и поддерживает механизмы аритмогенеза.

Выводы

1. Для больных гипертрофической кардиомиопатией характерна высокая распространенность как суправентрикулярных, так и желудочковых нарушений ритма. По результатам холтеровского мониторирования электрокардиограммы, желудочковая аритмия встречается у 80 % больных, парные желудочковые экстрасистолы – у 30 %, бигеминия – у 29 %, пробежки желудочковой тахикардии – у 18,9 % больных.

2. Установлена корреляционная связь между уровнем галектина-3 и количеством желудочковых экстрасистол, наличием парных суправентрикулярных экстрасистол и эпизо-

дами депресії сегмента ST. Крім того, виявлена зв'язок між содержанием галектина-3 і наявністю епізодів удлиненого інтервала QT.

Література

1. Кожевникова М.В., Каплунова В.Ю., Привалова Е.В. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при гипертрофической кардиомиопатии // Кардиология.– 2014.– Т. 54, № 3.– С. 23–28.
2. Мордяшова С.В., Целуйко В.И., Киношенко К.Ю. Влияние генетических факторов на клиническое течение гипертрофической кардиомиопатии // Проблеми сучасної медичної науки та освіти.– 2008.– № 4.– С. 25–27.
3. Целуйко В.И., Лозовая Т.А., Железный В.П. Галектин-3 как предиктор осложнений у больных с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка // Серце і судини.– 2015.– № 1.– С. 86–91.
4. Целуйко В.И., Литвинова И.А. Активность ангиотензин-превращающего фермента и его полиморфизм у больных гипертрофической кардиомиопатией // Серце і судини.– 2005.– № 1.– С.41–46.
5. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия и сочетанная кардиологическая патология: особенности диагностики и лечения // Архив внутренней медицины.– 2011.– № 1.– С. 29–34.
6. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 2733–2779.
7. Falcone C., Lucibello S., Mazzucchelli I. et al. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome // J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011.– Vol. 24.– № 4.– P. 905–913.
8. Ho J.E., Liu C., Lyass A. et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community // J. Am. Coll. Cardiol.– 2012.– Vol. 60.– P. 1249–1256.
9. Hrynchyshyn N., Jourdain P., Desnos M. et al. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure // Arch. Cardiovasc. Diseases.– 2013.– Vol. 106, Iss. 10.– P. 541–546.
10. Li L., Li J., Gao J. Functions of galectin-3 and its role in fibrotic diseases // J. Pharmacol. Exp. Ther.– 2014.– Vol. 351.– P. 336–343.
11. Lopez-Andres N., Rossignol P., Iraqi W. et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial // Eur. J. Heart Failure.– 2012.– Vol. 14.– P. 74–81.
12. Madrigal-Matute J., Lindholt J.S., Fernandes-Garcia C.E. et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis // JAMA.– 2014.– Vol. 22.– P. 566–574.
13. Maron B.J., Ommen S.R., Semsarian C. et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2014.– Vol. 64, Iss. 1.– P. 83–99.
14. Yakar Tülüce S., Tülüce K., Çil Z. et al. Galectin-3 levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy and its relationship with left ventricular mass index and function // Anatol. J. Cardiol.– 2016.– Vol. 16 (5).– P. 344–348.

Надійшла 22.04.2016 р.

Рівень галектину-3 і показники холтеровського моніторингу електрокардіограми в пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією

В.Й. Целуйко, С. Дагхар

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета роботи – оцінити зв'язок між рівнем галектину-3 і розвитком порушень ритму серця за даними холтеровського моніторингу електрокардіограми (ХМ ЕКГ) у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією (ГКМП).

Матеріал і методи. Обстежено 90 пацієнтів з ГКМП: 43 жінки та 47 чоловіків віком у середньому (50,2±16,2) року. У 84 хворих виявлено асиметричну форму гіпертрофії лівого шлуночка, у 6 – симетричну. Більшість (64,4 %) пацієнтів мали значну гіпертрофію міокарда лівого шлуночка – понад 20 мм. Обструктивну форму ГКМП виявлено у 26 хворих. У всіх пацієнтів, поряд з фізикальними обстеженнями, проведено ХМ ЕКГ, ехокардіографію, визначення рівня галектину-3.

Результати. Результати ХМ ЕКГ свідчать про високу частоту виявлення порушень ритму серця: шлуночкові екстрасистоли зареєстровано у 70 (80,0 %) хворих на ГКМП, при цьому їх частота була дуже варіабельна: від поодиноких екстрасистол до 6291. Парні шлуночкові екстрасистоли реєстрували у 27 (30,0 %) осіб, у 17 (18,9 %) пацієнтів за результатами ХМ ЕКГ відзначено епізоди шлуночкової тахікардії. Пароксизмальну суправентрикулярну тахікардію виявлено у 22 (24,4 %) хворих. При зіставленні показників ХМ ЕКГ та рівня галектину-3 відзначено кореляційний зв'язок між рівнем біомаркера та кількістю шлуночкових екстрасистол, парними суправентрикулярними екстрасистолами та епізодами депресії сегмента ST. Крім того, виявлено зв'язок між рівнем галектину-3 та епізодами подовженого інтервалу QT.

Висновки. Високий рівень галектину-3 у хворих з ГКМП асоційований з порушеннями ритму серця, епізодами депресії сегмента ST, подовженням інтервалу QT, виявленими при ХМ ЕКГ.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія, електрокардіограма, холтеровське моніторування, порушення ритму серця, галектин-3.

Galectin-3 level and Holter ECG monitoring results in patients with hypertrophic cardiomyopathy

V.Y. Tseluyko, S. Daghar

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim – to investigate the relationship between galectin-3 level and heart rhythm disorders in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and methods. We examined 90 patients with HCM, mean age 50.2 ± 16.2 years, 47 males, 43 females. 84 patients had asymmetric hypertrophy, 6 – symmetric hypertrophy. In 64.4 % patients hypertrophy was significant (over 20 mm). 26 patients had obstruction. Physical examination, Holter ECG, cardiac ultrasound and galectin-3 level detection were performed in all patients.

Results. Holter ECG revealed high frequency of heart rhythm disorders. Ventricular extrasystoles (VEs) were present in 70 (80.0 %) of patients. The number of VE varied widely among patients with the highest number of 6291. 27 (30.0 %) patients had paired VEs, 17 (18.9 %) had runs of ventricular tachycardia. 22 (24.4 %) of patients had paroxysmal supraventricular tachycardia. We found correlation between galectin-3 level and Holter ECG monitoring results (number of paired supraventricular extrasystoles and episodes of ST depression, episodes of QT prolongation).

Conclusion. In patients with HCM, high galectin-3 level is associated with heart rhythm disorders, episodes of ST depression, QT prolongation at Holter ECG monitoring.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, ECG, Holter monitoring, heart rhythm disorders, galectin-3.

УДК 616.12-008.318-085

Применение ривароксабана при восстановлении синусового ритма у больных с трепетанием предсердий

Ю.В. Зинченко, М.Р. Икоркин

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** трепетание предсердий, кардиоверсия, антикоагулянтная терапия, ривароксабан

В настоящее время в клинической практике проблема восстановления синусового ритма у больных с фибрилляцией (ФП) и трепетанием (ТП) предсердий остается наиболее актуальной и преимущественной в выборе тактики лечения. При пароксизмах аритмии с целью восстановления синусового ритма применяют электрическую кардиоверсию (ЭКВ) и антиаритмические препараты, а при ТП еще используют чреспищеводную электрокардиостимуляцию (ЧПЭКС) [5, 7, 8]. Известно, что кардиоверсия у больных с ФП может осложниться развитием тромбозмболических осложнений (ТЭО), поэтому при восстановлении синусового ритма показано проведение антикоагулянтной терапии (АКТ). Без обеспечения надлежащей антикоагуляции частота развития ишемического инсульта составляет 5–7 % [18, 19]. В то же время, у пациентов с типичным ТП необходимость назначения антикоагулянтов до и после кардиоверсии не доказана в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Риск возникновения ТЭО у таких больных изучен недостаточно, так как в большинстве клинических исследований оценивали роль АКТ в профилактике ТЭО у больных с ФП [3].

Выявлять пациентов с высоким риском ТЭО помогает чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) [6, 11]. Маркерами повышенного риска тромбообразования являются наличие феномена спонтанного эхоконтрастирования (ФСК) или тромб в полости и ушке левого предсердия (УЛП) [4]. Установлена также зависи-

мость между наличием ФСК и продолжительностью аритмии. Снижение скорости изгнания крови из УЛП напрямую коррелирует с повышением риска возникновения ТЭО [13].

В соответствии с действующими руководствами Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца / Американской коллегии кардиологов рекомендуется проводить эффективную АКТ длительностью не менее 3 нед (или в течение меньшего срока, если при ЧПЭхоКГ не выявлено тромбов в левом предсердии (ЛП) или УЛП) перед кардиоверсией и на протяжении 4 нед после процедуры [8, 15]. Один из ощутимых недостатков использования антагонистов витамина К (АВК) – необходимость длительного индивидуального подбора дозы препарата и постоянный дальнейший контроль уровня международного нормализованного отношения, который должен находиться в пределах целевых значений. Лабильный уровень международного нормализованного отношения часто приводит к пролонгированию сроков проведения кардиоверсии и часто требует дополнительного внимания к поддержанию стабильной эффективной антикоагуляции после успешного восстановления синусового ритма. В клинической практике из-за трудностей применения АВК часто не используют у больных с ФП, имеющих показания к длительной АКТ. Более того, многие пациенты, принимающие варфарин, не достигают адекватного уровня антикоагуляции. Поэтому клиницисты крайне заинтересованы в антикоагулянтах,

способных эффективно и безопасно заменить АВК.

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании RE-LY, результаты которого представлены на научной сессии Американской коллегии кардиологов в 2009 г., сравнивали эффективность и безопасность варфарина и нового перорального антикоагулянта дабигатрана (прямой ингибитор тромбина) в профилактике инсульта у пациентов с ФП [10, 12]. Дабигатран в дозе 110 и 150 мг 2 раза в сутки был не менее эффективен, чем варфарин, и обеспечивал снижение общего риска инсульта и системных эмболий (первичная конечная точка в исследовании) на 35 % по сравнению с варфарином. Обе дозы препарата характеризовались статистически значимо меньшей общей частотой кровотечений, а также внутричерепных и угрожающих жизни кровотечений по сравнению с АВК. Следует отметить, что при проведении субанализа исследования RE-LY при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином риск развития инсульта снизился независимо от оценки риска CHA₂DS₂-VASc. На основании результатов этого исследования препарат был одобрен во многих странах мира как достойная и эффективная альтернатива АВК у больных с неклапанной ФП.

В 2014 г. на Европейском конгрессе кардиологов в Барселоне доложены результаты первого проспективного сравнительного рандомизированного исследования X-VerT, в котором сравнивали новый оральный антикоагулянт ривароксабан (высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха) с варфарином и другими АВК для профилактики ТЭО после кардиоверсии у пациентов с ФП [9]. Исследование показало, что антикоагулянт, принимаемый один раз в день и не требующий лабораторного контроля свертывающей системы крови, является эффективной альтернативой АВК. Главной особенностью и существенным преимуществом этого исследования перед ранее проведенными было значительное сокращение сроков проведения кардиоверсии, основанное на результатах ЧПЭхоКГ. Кроме того, ривароксабан обладает достаточно высокой биодоступностью при пероральном приеме. Абсолютная биодоступность составляет 80–100 %. Препарат быстро всасывается; C_{max} достигается через 2–4 ч после приема.

Проведенные за последние 20 лет эпидемиологические и нерандомизированные исследования позволяют сделать вывод, что типичное ТП связано с умеренным риском развития ТЭО, который превышает таковой в сравнительной популяции пациентов с синусовым ритмом, но при этом он ниже, чем у больных с ФП [3, 16].

Цель исследования – разработать алгоритм применения антикоагулянтной терапии с использованием нового перорального антикоагулянта ривароксабана для восстановления синусового ритма у больных с трепетанием предсердий I типа неклапанного генеза по клиническим данным, показателям трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии.

Материал и методы

Обследованы 88 пациентов с ТП I типа неклапанного генеза: 74 (84,1 %) мужчины и 14 (15,9 %) женщин в возрасте 40–77 лет (в среднем (58,9±0,8) года), госпитализированных с целью восстановления синусового ритма. Аритмия возникла у 58 (65,9 %) больных на фоне ишемической болезни сердца (в том числе постинфарктного кардиосклероза – у 3 (3,4 %), стабильной стенокардии – у 8 (9,1 %)) и у 30 (34,1 %) пациентов – на фоне миокардиофиброза). Сопутствующую артериальную гипертензию наблюдали у 44 (50 %) больных, в том числе с острыми нарушениями мозгового кровообращения и транзиторными ишемическими атаками в анамнезе – у 2 (2,3 %). Кардиохирургические вмешательства перенесли 5 (5,7 %) больных (аортокоронарное шунтирование – 2, аортокоронарное шунтирование с аневризмэктомией левого желудочка (ЛЖ) – 1, стентирование венечных артерий – 2). Сердечную недостаточность (СН) I функционального класса (ФК) по NYHA диагностировали у 17 (19,3 %) пациентов, II ФК – у 62 (70,5 %) и III ФК – у 9 (10,2 %).

Сопутствующая патология: сахарный диабет – у 6 (6,8 %) больных, различные заболевания щитовидной железы без нарушения ее функции – у 8 (9,1 %) и хронические заболевания легких – у 13 (14,8 %).

У 39 (44,3 %) пациентов пароксизм аритмии зарегистрирован впервые. При проведении обследования на фоне синусового ритма выявлены нарушения проводящей системы сердца:

синдром слабости синусового узла – у 1 (1,1 %), дисфункция синусового узла – у 7 (8 %), нарушения атриовентрикулярного проведения органического генеза – у 2 (2,3 %) и функционального – у 4 (4,5 %) пациентов. Анамнез аритмии составлял от 7 сут до 16 лет (в среднем 2,9 года), а продолжительность существующего эпизода – от 3 сут до 5 лет (в среднем $143,8 \pm 25,4$ сут).

В исследование не включали больных с ревматизмом, врожденными и приобретенными клапанными пороками, острым миокардитом, острым коронарным синдромом, тяжелыми нарушениями функции печени и почек, СН выше III ФК по NYHA.

Перед восстановлением ритма всем больным проводили лечение основного заболевания, коррекцию артериального давления, компенсацию СН. У всех обследованных попытки медикаментозной кардиоверсии оказались неэффективными.

Перед принятием решения о целесообразности дальнейшего восстановления синусового ритма и сроках проведения кардиоверсии оценивали:

1) тяжесть основного и сопутствующих заболеваний, особенности клинического течения аритмии (частота предыдущих пароксизмов, переносимость приступа);

2) целесообразность восстановления синусового ритма, то есть изучали перспективы его сохранения, по клиническим данным и результатам инструментального обследования;

3) тактику проведения антиаритмической терапии (ААТ) до кардиоверсии и после восстановления синусового ритма;

4) предполагаемый риск по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, преимущества используемого антикоагулянта и сроки проведения АКТ. У больных с низким риском тромбоэмболических осложнений и редкими пароксизмами ТП, которые не нуждались в проведении профилактической ААТ, длительную АКТ не назначали.

Перед плановой кардиоверсией всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию по общепринятому протоколу на ультразвуковой системе HDI 5000 (Philips) для оценки структурно-функционального состояния миокарда и исключения клапанных пороков сердца [13].

При проведении ЧПЭхоКГ оценивали структурно-функциональные показатели миокарда УЛП, наличие предикторов тромбообразования в УЛП (ФСК 3–4+, снижение средней пиковой скорости изгнания крови из УЛП менее 25 см/с) и тромбов в УЛП, определяли кровоток в легочных венах (максимальная скорость волн S, D, A, индекс S/D) [4].

В качестве антикоагулянта в период подготовки к кардиоверсии и после ее проведения использовали ривароксабан в дозе 20 мг вечером, который назначали в течение первых суток после выявления ТП.

ЧПЭКС осуществляли с помощью временно-электрокардиостимулятора Cordelectro-05 (Литва) диагностическими электродами «ПЭДМ-6» и «ПЭДМ-9» (Украина) по ранее описанной методике [1]. Регистрацию ЭКГ проводили на электрокардиографе Mingograf-82 (Siemens-Elema, Швеция).

При первой процедуре не удалось восстановить синусовый ритм у 16 (18,2 %) пациентов. Из них у 3 (3,4 %) лиц ФП в течение суток трансформировалась в ТП и ритм восстановлен повторной ЧПЭКС, и у 3 (3,4 %) больных – с помощью ЭКВ. У 9 (10,2 %) пациентов синусовый ритм восстановить не удалось, и всем сохранена постоянная форма ФП/ТП, в связи с неэффективностью ААТ, тяжестью основного заболевания, наличием значимой сопутствующей патологии или СН.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2003 и Statistica for Windows 8.0 (Statsoft, США). Для количественных показателей рассчитывали среднюю арифметическую и ошибку средней арифметической. Для сравнения качественных характеристик использовали критерий Фишера. Для бинарных переменных или для шкалы наименований проводили расчет среднего процента и его ошибки. Для всех выборок оценивали соответствие эмпирических распределений нормальному закону (распределение Гауса) по критериям Колмогорова–Смирнова и χ^2 Пирсона. Различия между выборками, которые разделены по нормальному закону, оценивали по параметрическому t-критерию Стьюдента. Взаимосвязь между количественными переменными устанавливали с помощью парного коэффициента корреляции Пирсона. Отличия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По результатам проведенного исследования тромб в УЛП выявлен у одного (1,1 %) пациента, а ФСК 3–4+ – у 7 (8 %). Средняя скорость изгнания крови из УЛП у обследованных больных составляла 10,1–98,3 см/с (в среднем $(47,7 \pm 2,4)$ см/с), наиболее часто (у 42 %) ее выявляли в пределах 31–50 см/с, у 20,5 % – 10–30 см/с и у 37,5 % пациентов – выше 50 см/с. Согласно имеющимся данным, у лиц с ФП этот показатель составляет в среднем 20–30 см/с, а у здоровых с синусовым ритмом – более 50 см/с [13].

Поэтому в зависимости от степени ФСК в УЛП все больные были разделены на две группы: в 1-й ($n=81$) группе ФСК составлял 0–2+, во 2-й ($n=7$) – 3–4+. По возрасту, соотношению полов, индексу массы тела, длительности анамнеза аритмии и существующего эпизода ТП, основному и сопутствующим заболеваниям, частоте выявления впервые возникших эпизодов аритмии и дисфункций проводящей системы сердца, тяжести СН группы были сопоставимы. У 3 (42,9 %) больных 2-й группы выявляли сопутствующую ФП, в то же время у 71 (87,7 %) пациента 1-й преобладало изолированное ТП ($P=0,03$). Средняя продолжительность эпизода ТП в 1-й группе составляла $(135,7 \pm 26,7)$ сут, во 2-й – $(237,1 \pm 75,2)$ сут.

По данным эхокардиографии, у больных 2-й группы линейные и объемные показатели обоих предсердий и ЛЖ были достоверно хуже, выше индекс массы миокарда ЛЖ, но статистически значимых различий между группами по функциональным показателям предсердий и ЛЖ не выявлено (табл. 1). По данным литературы, длительное существование аритмии приводит к диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, а затем и к систолической с последующим формированием аритмогенной кардиомиопатии [8, 11, 15].

Несмотря на продолжительный эпизод аритмии, у пациентов 2-й группы не обнаружено значимых нарушений систолической функции ЛЖ, что связано с преобладанием у этих больных изолированного ТП (57,1 %) и впервые выявленных пароксизмов (57,1 %). Структурные изменения при изолированном ТП отличаются от таковых при ФП [14, 17].

При проведении ЧПЭхоКГ у пациентов 2-й группы скоростные показатели изгнания и наполнения кровью УЛП, максимальная скорость волны S пульмонального кровотока, ФВ

УЛП были статистически значимо ниже, и у одного пациента выявлен тромб в УЛП (табл. 2). Следовательно, наличие маркеров тромбообразования напрямую зависело от структурных и гемодинамических показателей миокарда УЛП, максимальной скорости волны S пульмонального кровотока, что соответствует данным проведенных ранее исследований [4].

При проведении ЧПЭКС у пациентов 2-й группы отмечали статистически значимое снижение эффективности метода, чаще наблюдали отсроченное восстановление синусового ритма в течение суток после проведения процедуры и, учитывая неэффективность ААТ, сохраняли постоянную форму ФП/ТП (табл. 3). Таким образом, у больных с более низкими скоростными показателями гемодинамики УЛП статистически значимо чаще не удавалось восстановить и сохранить синусовый ритм. Также у больных этой группы отмечается более продолжительный кардиоцикл ТП – $(270,8 \pm 14)$ мс, по сравнению с пациентами 1-й группы – $(246,6 \pm 2,6)$ мс ($P=0,02$), что обусловлено увеличением длины волны круга re-entry за счет замедления скорости проведения импульса в предсердиях на фоне их гипертрофии. Следует отметить, что в обеих группах регистрировали тахисистолическую форму ТП.

Проведен корреляционный анализ между показателем средней скорости изгнания крови из УЛП и данными трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии. Выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи с ФВ ЛП ($r=0,26$; $P=0,03$), максимальными скоростями изгнания и наполнения кровью УЛП ($r=0,96$; $P<0,0001$ и $r=0,74$; $P<0,0001$), максимальной скоростью волны S пульмонального кровотока ($r=0,53$; $P<0,0001$) и отрицательные – с индексом КДР ПЖ ($r=-0,23$; $P=0,04$), степенью ФСК ($r=-0,42$; $P<0,0001$).

В настоящее время приняты Рекомендации Европейского общества кардиологов / Американской ассоциации сердца / Американской коллегии кардиологов / Общества ритма сердца по проведению АКТ у больных с ФП до и после кардиоверсии [8, 15].

Класс I. У больных с ФП длительностью ≥ 48 ч рекомендуется проводить АКТ в течение по крайней мере 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии независимо от индекса CHA_2DS_2-VASc и метода восстановления синусового ритма (ЭКВ или ААТ) (уровень доказательств В). АКТ у боль-

Таблиця 1

Даные трансторакальной эхокардиографии у больных с трепетанием предсердий в зависимости от степени ФСК в ушке левого предсердия

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		P
	ФСК 0–2+	ФСК 3–4+	
Размер ЛП, мм	43,3±0,4	51,1±1,6	<0,0001
Индекс размера ЛП	21,1±0,3	24,1±0,8	0,001
S ЛП (диастола), см ²	20,9±0,4	26,1±2,1	0,0008
Индекс S ЛП (диастола)	10,2±0,2	12,4±1,1	0,01
S ЛП (систола), см ²	26,4±0,5	32,7±2,9	0,0009
Индекс S ЛП (систола)	12,8±0,3	15,5±1,6	0,008
Объем ЛП (диастола), мл	63,7±2,2	91,6±8,8	0,0004
Индекс объема ЛП (диастола)	31,2±1,2	43,3±4,2	0,004
Объем ЛП (систола), мл	89,2±2,6	116,8±8	0,003
Индекс объема ЛП (систола)	43,8±1,4	55,1±4	0,02
ФВ ЛП по Симпсону, %	28±1,2	22,1±3,6	НД
КСР ЛЖ, мм	39,3±0,6	46,1±3,3	0,003
Индекс КСР ЛЖ	19,2±0,4	21,8±1,6	0,04
КДР ЛЖ, мм	54,5±0,6	60,8±2,7	0,004
Индекс КДР ЛЖ	26,5±0,3	28,7±1,3	НД
КСО ЛЖ, мл	63,9±2,3	92,5±14,2	0,001
Индекс КСО ЛЖ	31,2±1,2	43,8±7	0,006
КДО ЛЖ, мл	133,7±3,7	169,5±20,7	0,02
Индекс КДО ЛЖ	64,9±1,9	79,8±9,6	0,03
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	52±0,9	45,8±5	НД
КДР ПЖ, мм	30,2±0,5	34,5±1,4	0,008
Индекс КДР ПЖ	14,7±0,3	16,3±0,8	НД
S ПП (диастола), см ²	21,3±0,9	26,1±2,5	НД
Индекс S ПП (диастола)	10,4±0,5	12,4±1,3	НД
S ПП (систола), см ²	25±0,5	32,3±3,5	0,0006
Индекс S ПП (систола)	12,2±0,3	15,4±1,9	0,004
Объем ПП (диастола), мл	63,1±2,4	98,5±18,9	0,0004
Индекс объема ПП (диастола)	31±1,3	47,1±9,8	0,002
Объем ПП (систола), мл	84,6±2,8	119,2±19,7	0,002
Индекс объема ПП (систола)	41,5±1,5	56,9±10,3	0,009
ФВ ПП по Симпсону, %	24,6±1,3	18,1±3,5	НД
Масса миокарда ЛЖ, г	231,8±7,4	321,7±21,2	0,0003
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	110,7±3,5	151,1±8,8	0,0007

Примечание. ФВ – фракция выброса; КСР – конечносистолический размер; КДР – конечнодиастолический размер; КСО – конечносистолический объем; КДО – конечнодиастолический объем; ПП – правое предсердие; НД – не достоверно.

ных с ТП должна проводиться так же, как и при ФП (уровень доказательств С). Необходимость продолжения АКТ после купирования приступа ФП любой длительности должна регулярно пересматриваться для переоценки риска возникновения инсульта или кровотечений (уровень доказательств С).

Класс IIa. У больных с ФП длительностью ≥ 48 ч, которым не проводилась АКТ в течение предыдущих 3 нед, целесообразно выполнить ЧПЭхоКГ для исключения тромба в полости и УЛП; при отсутствии тромба может быть приме-

нена кардиоверсия на фоне АКТ (уровень доказательств В). Возможно проведение АКТ дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном в течение по крайней мере 3 нед до и 4 нед после кардиоверсии (уровень доказательств С).

Исследование SPAF III показало, что у пациентов с ФП, которые имели максимальную среднюю скорость изгнания крови из УЛП менее 20 см/с, риск ишемического инсульта был почти в 3 раза выше, чем у пациентов с более высокой скоростью, также у них статистически значимо чаще выявляли тромб в УЛП (17 по сравнению с

Таблиця 2

Данные чреспищеводной эхокардиографии у больных с трепетанием предсердий в зависимости от степени ФСК в ушке левого предсердия

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		P
	ФСК 0–2+	ФСК 3–4+	
Максимальная скорость изгнания крови из УЛП, см/с	69,5±3,4	32,8±4,9	0,0007
Средняя скорость изгнания крови из УЛП, см/с	49,8±2,5	23,8±3,4	0,003
Максимальная скорость наполнения кровью УЛП, см/с	71,2±2,6	37,9±7,4	<0,0001
S УЛП в систолу, см ²	5,5±0,1	5,7±0,6	НД
S УЛП в диастолу, см ²	3,7±0,1	4,6±0,6	НД
ФВ УЛП по Симпсону, %	32,8±1,3	17,8±4,3	0,003
Максимальная скорость волны S ПК, см/с	39,7±2,3	20,4±2,9	0,007
Максимальная скорость волны D ПК, см/с	58,3±2,4	60,4±6,4	НД
Максимальная скорость волны А ПК, см/с	32,8±1,7	37,7±5,6	НД
Продолжительность реверсивной волны А ПК, мс	99,2±3,1	121,7±13,7	0,03
S/D ПК	0,70±0,04	0,7±0,3	НД

Примечание. ПК – пульмональный кровоток.

5 %) [8]. В другом исследовании показано, что максимальная средняя скорость изгнания крови из УЛП более 40 см/с положительно коррелирует с вероятностью длительного сохранения синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП неклапанного генеза [4].

В проведенном нами ранее исследовании выявлено, что в группе больных с ТП неклапанного генеза и средней скоростью изгнания крови из УЛП менее 40 см/с регистрировали статистически значимо большую продолжительность существующего эпизода аритмии, чаще выявляли сопутствующие артериальную гипертензию и ФП, кардиоверсия была менее эффективной, чаще возникали рецидивы аритмии и устанавливалась постоянная форма ФП. В то же время, у пациентов со средней скоростью изгнания крови из УЛП более 40 см/с не выявлено ФСК 2–4+, а при проведении ЧПЭКС достоверно чаще отмечали прямую конверсию в синусовый ритм без периодов ФП, поэтому у данной категории больных возможно сокращение сроков проведения АКТ [2].

Исследование X-VERT дает методически обоснованную информацию по практическому преимуществу использования ривароксабана в сокращении сроков подготовки к процедуре восстановления синусового ритма по сравнению с АВК. Сроки проведения кардиоверсии в группе больных, получающих ривароксабан, были значительно короче (медиана 22 сут), чем у пациентов с АВК (30 сут: P<0,001), что было обусловлено быстрым достижением адекватной антикоагуляции. Исследование спланировано

Таблиця 3

Эффективность восстановления синусового ритма у больных с трепетанием предсердий в зависимости от степени ФСК в ушке левого предсердия

Показатель	Количество пациентов		P
	ФСК 0–2+	ФСК 3–4+	
Восстановление ритма ЧПЭКС	72 (88,9 %)	4 (57,1 %)	0,02
Отсроченное восстановление ритма в течение суток после ЧПЭКС	6 (7,4 %)	3 (42,9 %)	0,003
Восстановление ритма ЭКВ	3 (3,7 %)	0 (0 %)	НД
Сохранена постоянная форма ФП/ТП	6 (7,4 %)	3 (42,9 %)	0,003

для подтверждения ранее полученных в ROCKET AF данных, согласно которым ривароксабан имел существенные преимущества по сравнению с варфарином.

Проблема профилактики ТЭО при ТП представляет собой предмет обсуждений и дискуссий. Роль АКТ в профилактике инсультов хорошо изучена у больных с ФП, эти данные основаны на результатах доказательной медицины (большие рандомизированные исследования и метаанализ). Проспективные рандомизированные исследования, посвященные применению АКТ в лечении ТП, не проводились, а существующие были недостаточными по объему и отличались по дизайну. Значительная их часть проведена у больных с факторами риска тромбообразования или у тех, кто имел в анамнезе ТЭО. В некоторые исследования включали больных с разными

предсердными аритмиями: ТП, ФП, предсердные тахикардии. Режимы АКТ также отличались, а период наблюдения был непродолжительным. Получение реальных данных о ТЭО при ТП осложняет и то, что у части пациентов может появляться ФП, которую ранее не диагностировали [3, 14].

ТП относится к пароксизмальным формам наджелудочковых тахикардий, при которых вопросы проведения АКТ не обсуждаются. Учитывая возможное сочетание ТП и ФП, отсутствие различий в определении типа ТП в реальной клинической практике, а также отсутствие доказательной базы по проведению АКТ в подобных случаях, принято решение об аналогичной антикоагуляции при обоих нарушениях ритма. В то же время, обе аритмии отличаются не только по механизму и локализации источника аритмии, но и по тактике восстановления синусового ритма, а также срокам проведения профилактической ААТ. Очевидно, что в основе ТП I типа лежит механизм macrore-entry, а ТП II типа – microre-entry. Поэтому и патогенетическое лечение при этих вариантах аритмии должно быть различным, в том числе и тактика проведения АКТ.

Отличия в риске тромбообразования при ФП и ТП можно объяснить триадой Вирхова. Все составляющие триады Вирхова наблюдаются при ФП. При ТП в отличие от ФП, кровотоков внутри камер сердца однородный в результате относи-

тельно сохраненной сократительной способности УЛП, поэтому у пациентов с изолированным ТП значительно реже выявляется ФСК. На сегодняшний день не выявлено маркеров тромбообразования со стороны системы гемостаза при ТП. Сохранение регулярного ритма с продолжительным циклом тахикардии и высокой скоростью изгнания крови из камер сердца, по сравнению с ФП, предотвращает их развитие [16, 17].

Учитывая результаты настоящего исследования, нами предложен протокол назначения АКТ при восстановлении синусового ритма у больных с ТП, основанного на трех основных этапах (рисунок).

Этап 1. При выявлении ТП неклапанного генеза и принятии решения о целесообразности восстановления синусового ритма ривароксабан назначают как можно раньше в течение первых суток.

Этап 2. В течение 1–2 сут проводят эхокардиографию и ЧПЭхоКГ. При выявлении тромбов или ФСК 3–4+ в УЛП пациент продолжает принимать антикоагулянт в течение 3 нед, после чего принимается решение о дальнейшей тактике восстановления синусового ритма. При наличии ФСК 1–2+ и отсутствии других признаков тромбообразования кардиоверсию выполняют сразу или в течение первых нескольких суток после проведенного исследования.

Этап 3. После восстановления синусового ритма больным с выявленным ФСК 3–4+ в УЛП

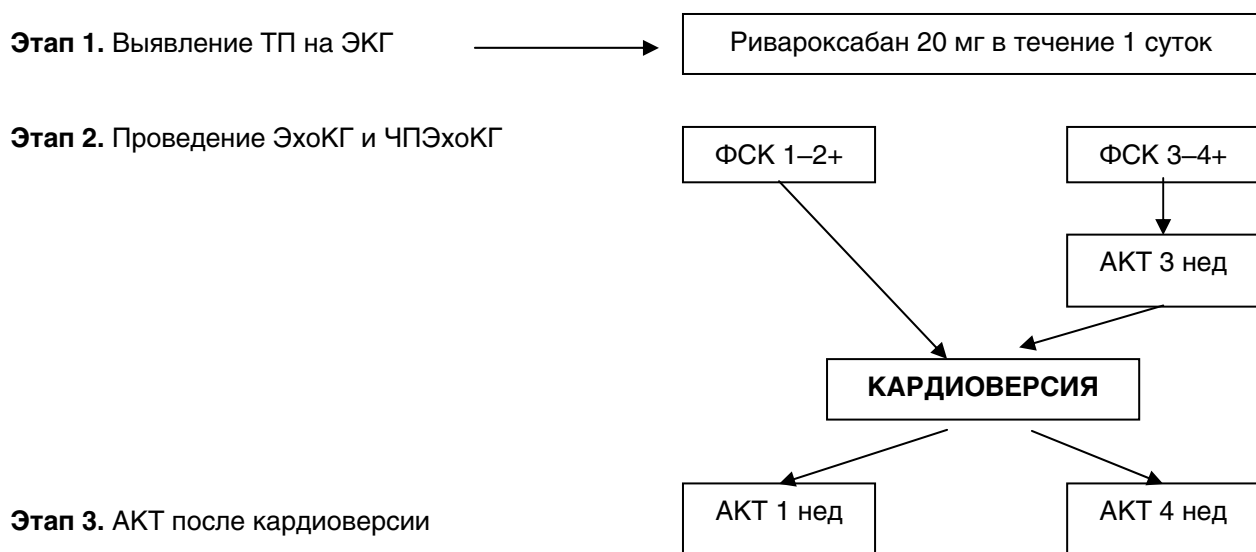


Рисунок. Алгоритм проведения АКТ при восстановлении синусового ритма у больных с ТП I типа неклапанного генеза.

проводят АКТ в течение 3–4 нед в соответствии с существующими рекомендациями. В то же время, больные с ФСК 1–2+ продолжают получать ривароксабан в течение 1 нед, в связи с возможным ранним рецидивированием ТП или выявлением сопутствующей ФП. Ранние рецидивы ТП (до 5 сут) возникают у около 10 % пациентов с длительными эпизодами аритмии независимо от фоновой ААТ, получаемой в перипроцедурный период [1]. Сопутствующую ФП не всегда можно выявить по анамнезу пациента или данным медицинской документации, и в случае ее регистрации тактика проведения АКТ принимается в индивидуальном порядке с учетом существующих рекомендаций.

При разделении больных на группы и индивидуализации подходов к проведению плановой АКТ мы руководствовались:

1) низкой частотой выявления тромбов и признаков тромбообразования у обследованных больных;

2) эффективностью новых пероральных антикоагулянтов в снижении риска развития инсульта по сравнению с варфарином, независимо от оценки риска по CHA_2DS_2-VASc ;

3) информативностью метода ЧПЭхоКГ, который в настоящее время позволяет существенно оптимизировать сроки проведения АКТ, оценить риски, связанные непосредственно с проведением плановой кардиоверсии, а также прогнозировать эффективность сохранения синусового ритма. Результаты трансторакальной эхокардиографии не всегда имеют большое значение при принятии решения о целесообразности восстановления синусового ритма у больных с ТП I типа;

4) высокой эффективностью метода ЧПЭКС, который при восстановлении синусового ритма у больных с ТП I типа не имеет недостатков медикаментозной (угнетение инотропной функции миокарда и пролонгирование сроков ее восстановления, проаритмогенные и побочные эффекты) и электрической кардиоверсии (механическое повреждение миокарда и форменных элементов крови и т. д.). Процедуру можно повторять неоднократно, без каких-либо рисков для пациента;

5) недостатками существующей шкалы оценки риска CHA_2DS_2-VASc , которая имеет большое значение для определения тактики проведения профилактической АКТ у больных с ФП. Очевидно, что у пациентов с редкими эпи-

зодами аритмии и умеренным риском тромбообразования как при ФП, так и при ТП вряд ли целесообразно проведение длительной АКТ. Согласно рекомендациям сроки проведения длительной АКТ после успешного восстановления синусового ритма необходимо пересматривать в зависимости от клинической целесообразности, поскольку возможные риски осложнений превышают их ожидаемую пользу.

Следует отметить, что существующие руководства, основанные на результатах проведенных исследований, носят рекомендательный характер. Выбор тактики ведения пациента зависит и от собственного опыта врача. Задача исследователей – используя базу доказательной медицины, совершенствовать методики и алгоритмы ведения больных с аритмиями. Крупномасштабных исследований по определению тактики лечения больных с ТП I типа неклапанного генеза в настоящее время нет. Это относится как к профилактической ААТ, так и к АКТ у этой категории пациентов. В настоящее время показана нецелесообразность проведения длительной профилактической ААТ у больных с ФП. Решения о сроках проведения профилактической АКТ необходимо принимать с учетом комплекса клинических и инструментальных данных, в том числе используя шкалу оценки риска CHA_2DS_2-VASc . Можно согласиться с проведением длительной АКТ у больных с постоянной формой ФП, или частыми пароксизмами (в том числе бессимптомными). В то же время при пароксизмах ФП с частотой 1–2 раза в год не достаточно обоснованным будет проведение длительной или постоянной АКТ.

Предложенный протокол использования ривароксабана при проведении кардиоверсии у больных с ТП I типа неклапанного генеза мы применяем в течение многих лет, вскоре после появления препарата на фармацевтическом рынке Украины.

Использование ЧПЭхоКГ у больных с ТП может значительно оптимизировать протокол (алгоритм) проведения плановой кардиоверсии, а также позволит обосновать продолжительность назначения АКТ. Следует отметить, что у больных с высокими скоростными показателями гемодинамики УЛП без факторов риска возникновения ТЭО возможно не только сокращение сроков проведения АКТ, но и полная ее отмена, в связи с отсутствием условий для тромбообразования в полостях и УЛП. Несомненно, исследо-

вания в этом направлении должны быть продолжены, так как это сокращает не только сроки проведения АКТ, но и экономические затраты на лечение. Кроме того, полученные результаты могут быть использованы для дифференцированного применения антикоагулянтов при проведении катетерных абляций ТП.

Выводы

1. У больных с трепетанием предсердий I типа неклапанного генеза продолжительностью от 3 сут до 5 лет (в среднем $143,8 \pm 25,4$ сут) частота выявления феномена спонтанного контрастирования 3–4+ в ушке левого предсердия составила 8 %, тромбов – 1,1 %, а средняя скорость изгнания крови из ушка левого предсердия – в среднем $(47,7 \pm 2,4)$ см/с.

2. В группе больных с феноменом спонтанного контрастирования 3–4+ скоростные показатели изгнания и наполнения кровью ушка левого предсердия, максимальная скорость волны S пульмонального кровотока были статистически значимо ниже; чаще регистрировали увеличение всех полостей сердца; отмечали увеличение продолжительности цикла тахикардии и реверсивной волны А пульмонального кровотока; выявляли сопутствующую фибрилляцию предсердий.

3. Предложен оригинальный алгоритм применения ривароксобана при восстановлении синусового ритма у больных с трепетанием предсердий I типа неклапанного генеза, позволяющий существенно сократить не только сроки проведения антикоагулянтной терапии, но и материальные затраты на лечение.

Литература

1. Зинченко Ю.В., Степаненко А.П., Вализаде Чари Джафар. Влияние фоновой антиаритмической терапии на эффективность электрокардиостимуляции при изолированном трепетании предсердий длительностью более 7 сут // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 3. – С. 65–71.
2. Зинченко Ю.В., Икоркин М.Р., Поташев С.В. Оценка результатов чреспищеводной эхокардиографии у больных с трепетанием предсердий // Кардиология. – 2013. – № 7. – С. 50–55.
3. Карпенко Ю.І. Антикоагулянтна терапія у хворих з тріпотінням передсердь // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 4. – С. 112–118.
4. Antonielli E., Pizzuti A., Pálincás A. et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39, N 9. – P. 1443–1449.
5. Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot E.M. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) // Circulation. – 2003. – Vol. 108, N 15. – P. 1871–1909.
6. Bollmann A., Binias K.H., Grothues F. et al. Left atrial appendage function and pulmonary venous flow in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and their relation to spontaneous echo contrast // Echocardiography. – 2002. – Vol. 19, N 1. – P. 37–43.
7. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
8. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
9. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2014: doi: 10.1093/eurheartj/ehu367.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // New Engl. J. Med. – 2009; 361. Published online 30 Aug 2009.
11. Douglas P.S., Khandheria B., Stainback R.F. et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2007. – Vol. 20, N 7. – P. 787–805.
12. Ezekowitz M.D., Connolly S., Parekh A. et al. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 157. – P. 805–810.
13. Feigenbaum H. Echocardiography. – 5th ed. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. – 695 p.
14. Iwasaki Y.K., Nishida K., Kato T., Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 2264–2274.
15. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary // JACC. – 2014. – DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
16. Leloir P., Humphries K.H., Krahn A. et al. Prognostic differences between atrial fibrillation and atrial flutter // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, N 5. – P. 647–649.
17. Waldo A.L. Inter-relationships between atrial flutter and atrial fibrillation // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 26, N 7, pt. 2. – P. 1583–1596.
18. Wann S., Curtis A.B., January C.T. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 104–123.
19. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 1144–1150.

Застосування ривароксабану при відновленні синусового ритму у хворих з тріпотінням передсердь

Ю.В. Зінченко, М.Р. Ікоркін

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

Мета роботи – розробити алгоритм застосування антикоагулянтної терапії (АКТ) з використанням нового перорального антикоагулянта ривароксабану при відновленні синусового ритму у хворих з тріпотінням передсердь (ТП) I типу неклапанного генезу за клінічними даними, показниками трансторакальної та черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕХОКГ).

Матеріал і методи. Обстежено 88 пацієнтів віком у середньому ($58,9 \pm 0,8$) року. ТП виникало у 65,9 % хворих на тлі ішемічної хвороби серця і у 34,1 % пацієнтів – міокардіофіброзу. Всім хворим проводили ЧСЕХОКГ. Кардіоверсію здійснювали за допомогою черезстравохідної електрокардіостимуляції. При АКТ використовували ривароксабан у дозі 20 мг/доб, який призначали протягом першої доби після виявлення аритмії.

Результати. Частота виявлення феномена спонтанного контрастування (ФСК) 3–4+ у вушку лівого передсердя (ВЛП) становила 8 %, тромбів – 1,1 %, а середня швидкість вигнання крові з ВЛП – у середньому ($47,7 \pm 2,4$) см/с. Хворих розділили на дві групи: у 1-й ($n=81$) – ФСК становив 0–2+, у 2-й ($n=7$) – 3–4+. Групи були порівнянними за віком, тривалістю наявного епізоду ТП, основним і супутніми захворюваннями, тяжкістю серцевої недостатності. У пацієнтів 2-ї групи функціональні показники ВЛП були статистично значуще нижчими; частіше реєстрували збільшення всіх порожнин серця; відзначали збільшення тривалості циклу тахікардії ($P=0,02$); виявляли супутню фібриляцію передсердь (ФП) ($P=0,03$).

Висновки. Оригінальний алгоритм застосування ривароксабану дозволяє не тільки істотно оптимізувати протокол проведення планової кардіоверсії, а й матеріальні витрати на лікування. При виявленні аритмії ривароксабан призначають якомога раніше. Проводять ЧСЕХОКГ, і за відсутності ознак тромбоутворення (тромб або ФСК 3–4+) кардіоверсію виконують відразу або протягом перших кількох діб. Після відновлення синусового ритму хворі продовжують отримувати АКТ протягом 1 тиж, у зв'язку з можливим раннім рецидивом ТП або виявленням супутньої ФП. При виявленні ФСК 3–4+ АКТ призначають відповідно до чинних рекомендацій.

Ключові слова: тріпотіння передсердь, кардіоверсія, антикоагулянтна терапія, ривароксабан.

The use of rivaroxaban in restoring sinus rhythm in patients with atrial flutter

Yu.V. Zinchenko, M.R. Ikorkin

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

The aim – to work out an algorithm of anticoagulant therapy (ACT) with rivaroxaban in restoring sinus rhythm in patients with non-valvular atrial flutter (AFI) type I (TA), based on clinical data and parameters of transthoracic and transesophageal echocardiography (TEE).

Material and methods. We enrolled 88 patients with AFI; average age 58.9 ± 0.8 years. TP occurred in 65.9 % of patients on the basis of coronary heart disease and 34.1 % of patients – myocardial fibrosis. All patients underwent TEE. Cardioversion was performed by means of transesophageal pacing. ACT with rivaroxaban 20 mg per day was administered during the first day after the arrhythmia detection.

Results. The frequency of the phenomenon of spontaneous echo contrast (SEC) 3–4+ in the left atrial appendage (LAA) was 8 %, thrombi – 1.1 %, and the average LAA ejection velocity 47.7 ± 2.4 cm/sec. All patients were subdivided into two groups: the 1st ($n=81$) – SEC 0–2+; the 2nd ($n=7$) – SEC 3–4+. Both groups were comparable by age, duration of the current episode of AFI, the primary and secondary co-morbidities, and severity of heart failure. In the 2nd group LAA functional parameters were significantly lower compared to the 1st group. Additionally, the enlargement of all heart cavities and concomitant atrial fibrillation (AF) were more frequent in the 2nd group ($P=0.03$). The cycle duration was longer in the 2nd group comparing with the 1st.

Conclusions. The original algorithm allows the use of rivaroxaban in order to optimize the protocol of the elective cardioversion and to reduce cost of the treatment. In case of arrhythmia identification rivaroxaban is administered as early as possible. TEE is performed, and in case of absence of the signs of thrombus formation (presence of thrombus or SEC 3–4+) the cardioversion is performed immediately or within the first few days. After restoration of the sinus rhythm, patients continue to receive ACT for 1 week, taking into consideration the possible early AFI recurrence or concomitant AF. In case of SEC 3–4+ ACT is prescribed according to the existing guidelines.

Key words: atrial flutter, cardioversion, anticoagulant treatment, rivaroxaban.

УДК 616.12-008.313

Валідація російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження

О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай, П.Б. Романюк, Т.В. Міхалева, О.В. Срібна

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фібриляція передсердь, валідація, пов'язана зі здоров'ям якість життя

Фібриляція передсердь (ФП) – найбільш поширена аритмія у світі, яка асоціюється з важкими ускладненнями, зокрема в пацієнтів працездатного віку. Запобігання виникненню інсульту і контроль серцевого ритму або частоти скорочень серця вважають головними цілями лікування ФП. Водночас для пацієнтів не менш важливим є поліпшення симптомів, фізичних обмежень і зниженої якості життя (ЯЖ), пов'язаних з аритмією [6]. Інструменти для точного і надійного визначення ефектів ФП на ЯЖ хворих можуть бути корисними як у наукових дослідженнях, так і у клінічній практиці. Хоча у світі використовують різні опитувальники для досягнення цієї мети, в Україні, яка є, безумовно, багатокультурною і багатомовною країною, до цього часу не існувало ні російськомовної, ні українськомовної валідованої шкали для оцінки впливу ФП і її лікування на стан здоров'я пацієнтів, зокрема на їх симптоми, повсякденне функціонування і ЯЖ [9, 12, 13, 15].

Мета роботи – продемонструвати надійність, валідність і силу відгуку російськомовної версії опитувальника Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life (AFEQT) для можливості його використання в популяції пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь.

Матеріал і методи

У проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 274 пацієнти з ФП та тріпотінням передсердь (ТП) неклапанного по-

ходження. Детальні демографічні й клінічні характеристики пацієнтів представлено в табл. 1, 2. Середній вік становив (61,4±9,7) року, жінок було 101 (36,9 %). Пацієнтів з уперше діагностованою аритмією було 61 (22,3 %). Персистентну форму виявляли у 160 (58,4 %), тривало персистентну – у 20 (7,3 %), постійну – у 61 (22,3 %), а пароксизмальну – у 33 (12 %) осіб. Середня тривалість анамнезу аритмії становила 5 років, тривалість епізоду в пацієнтів з персистентною формою – 3,2 міс, середня тривалість постійної форми – 5,8 року. Лише 26 (9,5 %) пацієнтів не мали симптомів аритмії, і лише 64 (23,4 %) мали І функціональний клас (ФК) за NYHA.

Опитувальник AFEQT

Опитувальник AFEQT – специфічний для ФП і валідований англomовний опитувальник для оцінки пов'язаної зі здоров'ям якості життя (ПЗЯЖ). Він розроблявся для використання в різних умовах (наукові дослідження або клінічна практика) для визначення впливу ФП на ПЗЯЖ і ефективності лікування [16]. AFEQT розроблено для самостійного заповнювання. Час заповнювання – близько 5 хв. Він містить 18 запитань, а відповіді оцінюються за шкалою Лікерта від 1 до 7, де 1 – це «Зовсім не ...», а 7 – «Надзвичайно ...». Запитання 19–20 стосуються задоволення лікуванням, і їх не брали до уваги при оцінюванні ПЗЯЖ за цим опитувальником. Необроблені оцінки трансформувалися у шкалу від 0 до 100, де 0 відповідає найбільш тяжким симптомам і

Бородай Артем Олександрович, к. мед. н., наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
Тел./факс +380 (44) 275-42-09. E-mail: aborodai@yahoo.com

Таблиця 1

Базові демографічні та клініко-інструментальні характеристики досліджуваних хворих (n=274)

Показник	Величина показника, M±SD
Вік, роки	61,4±9,7
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,2±1,2
Клас за EHRA	2,7±0,8
ФК за NYHA	2,0±0,7
Давність аритмії, роки	5,0±5,0
Тривалість епізоду, міс	3,2±4,8
Тривалість постійної форми, роки	5,8±5,1
Площа поверхні тіла, кг/м ²	30,7±6,3
Фракція викиду лівого шлуночка, %	53,4±11,4
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	42,4±11,2
	Частота виявлення
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	104 (37,9 %)
Артеріальна гіпертензія	222 (81,0 %)
Чоловіки	173 (63,1 %)
Жінки	101 (36,9 %)
Цукровий діабет	40 (14,5 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	19 (6,9 %)
Інсульт в анамнезі	24 (8,8 %)
Фібриляція передсердь	215 (78,5 %)
Фібриляція-тріпотіння передсердь	36 (13,1 %)
Тріпотіння передсердь	23 (8,4 %)
Уперше діагностована аритмія	61 (22,3 %)
Пароксизмальна форма	33 (12 %)
Персистентна форма	160 (58,4 %)
Тривала персистентна форма	20 (7,3 %)
Постійна форма	61 (22,3 %)
EHRA	
Немає симптомів	30 (11 %)
Незначні симптоми	93 (33,9 %)
Помірні симптоми	114 (41,6 %)
Виражені симптоми	37 (13,5 %)
ФК за NYHA	
I	64 (23,4 %)
II	153 (55,8 %)
III	49 (17,9 %)
IV	8 (2,9 %)

обмеженням, а 100 означає відсутність обмежень або захворювання. Таким чином, вищий бал в інструменті AFEQT означає кращий стан здоров'я. При визначенні глобального показника AFEQT і балів за його окремими шкалами розрахунки базувалися на фактичних відповідях, враховуючи, що на деякі питання відповіді не було:

Валідовану російськомовну версію опитувальника наведено в додатку до статті.

$$100 - \frac{\text{Сума тяжкості для всіх питань, на які отримано відповіді} - \text{Кількість питань, на які отримано відповіді}}{\text{(Загальна кількість питань, на які отримано відповіді} \times 6)} \times 100$$

Таблиця 2

Результати анкетування щодо пов'язаної зі здоров'ям якості життя досліджуваних хворих (n=274)

Показник	Величина показника, M±SD
SF-12	
Фізичний компонент	37,02±8,10
Ментальний компонент	44,3±8,9
Біль у тілі	40,9±11,1
Загальний стан здоров'я	29,6±6,9
Ментальне здоров'я	46,0±8,9
Фізичне функціонування	38,75±10,2
Рольове емоційне функціонування	38,4±10,6
Рольове фізичне функціонування	40,8±8,6
Соціальне функціонування	41,3±11,7
Життєва активність	44,4±9,6
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,78±0,12
Глобальний показник (HeartQoL), бали	1,7±0,7
Фізичний компонент (HeartQoL), бали	1,54±0,80
Психологічний компонент (HeartQoL), бали	2,06±0,74
Глобальний показник (HADS), бали	11,2±5,5
Тривожність (HADS), бали	6,2±3,0
Депресія (HADS), бали	5,1±3,5
Загальний (AFEQT), бали	55,4±20,5
Симптоми (AFEQT), бали	60,6±24,5
Повсякденна активність (AFEQT), бали	49,8±23,9
Занепокоєння лікуванням (AFEQT), бали	59,4±24,5
Медикаментозна терапія	Частота виявлення
Контроль ритму серця	42 (15,3 %)
Контроль частоти скорочень серця	110 (40,2 %)
Контроль ритму та частоти скорочень серця	26 (9,5 %)
Без антиаритмічної терапії	96 (35,0 %)
Антикоагулянти	112 (40,9 %)
Антиагреганти	66 (24,1 %)
Без антикоагулянтів та антиагрегантів	96 (35,0 %)

Опитувальник SF-12

Short Form Health Survey містить 12 запитань. Це добре валідований і надійний інструмент для вимірювання статусу загального здоров'я. Розроблений для самостійного заповнювання і визначає 8 складових ЯЖ: фізичне функціонування, рольове обмеження, пов'язане з фізичним здоров'ям, біль у тілі, відчуття загального здоров'я, життєва активність (енергія/втома), соціальне функціонування, рольове обмеження через емоційні проблеми і ментальне здоров'я (психологічний дистрес або благополуччя). Дванадцять пунктів SF-12 є підмножинами із SF-36 і містять один або два пункти кожної із восьми

ми концепцій здоров'я. Обробку результатів проводили за допомогою алгоритму SAS [18].

Опитувальник HeartQoL

HeartQoL – генеричний психометричний інструмент оцінки якості життя з валідацією та доведеною надійністю у міжнародній когорті хворих зі стенокардією, інфарктом міокарда, серцевою недостатністю ішемічного походження. Він містить 14 пунктів, 10 з яких оцінюють фізичне функціонування, а 4 – емоційне. Підрахунок здійснюється від 0 (низька якість життя) до 3 (найкращий стан якості життя) з можливою оцінкою глобального показника [14].

EuroQol (EQ-5D-3L)

Опитувальник EuroQol (EQ-5D-3L) – добре валідований, генеричний інструмент для вимірювання ПЗЯЖ. Розроблений для самостійного заповнювання, містить 5 компонентів, що оцінюють рухливість, самообслуговування, звичайну активність, біль/дискомфорт, тривожність/депресію. Також містить візуальну аналогову шкалу, яка пропонує респондентам оцінити стан їх здоров'я на цей момент балами від 0 до 100, де 0 означає смерть, а 100 – ідеальне здоров'я. Опитувальник із 5 пунктів також може бути трансформований в утилітну оцінку, EQ-5D™ index score, засновану на зважених даних, отриманих із популяційних досліджень. Ця оцінка має діапазон від 0 до 1,0, причому найбільше значення відображає кращий стан здоров'я. У своїй роботі ми використовували алгоритм EQ-5D™ Scoring Algorithm for Excel [3, 5, 21].

Шкала HADS

Шкала HADS показала добру внутрішню узгодженість і зовнішню валідність у різних дослідженнях оцінки тяжкості симптомів та відповідність тривожним розладам і депресії у соматичних, психіатричних стаціонарах на рівні первинної медичної допомоги в загальній популяції [1]. Вона містить 14 запитань, 7 із яких стосуються тривожності, а інші – депресії. Підрахунок здійснюється від 0 (відсутність симптомів) до 3 (найбільш виражені симптоми).

Також хворих просили самостійно оцінити ступінь впливу симптомів аритмії на повсякденну активність згідно із функціональною класифікацією EHRA. Шкала EHRA розроблена для оцінки симптомів, пов'язаних із ФП. Вона містить 4 класи: від 1 (відсутність симптомів) до 4 (симп-

томи інвалідизації, які унеможливають звичайну щоденну активність). Ця шкала передбачає лише ті симптоми, які стосуються ФП та які зникають або зменшуються після відновлення синусового ритму або на тлі ефективного контролю частоти скорочень серця [7].

Статистичний аналіз даних

Надійність. Внутрішня узгодженість.

Внутрішня узгодженість, або надійність вивчає погодженість питань у межах шкали і розраховує ступінь, до якого кожним питанням вимірюються аспекти в межах однієї категорії. В цьому аналізі внутрішню надійність AFEQT і його шкал оцінювали за допомогою коефіцієнта Кронбах α , для якого значення 0,9 або вище означало – відмінно, а 0,8 або вище – достатньо [19].

Конвергентна і дивергентна валідність.

Коли не існує золотого стандарту для оцінювання ПЗЯЖ, найбільш певний метод для встановлення надійності нового тесту – конвергентна валідність, при якій новий показник найбільш сильно корелює з іншими, вже отриманими показниками, які характеризують це ж поняття. І навпаки, дивергентна валідність демонструється, коли компоненти, що характеризують різні поняття, мають нижчі кореляції [8, 17]. Ми вивчали конвергентну і дивергентну валідність субшкал AFEQT і загального бала шляхом оцінки їх зв'язку з добре відомими опитувальниками, зокрема SF-12, HeartQoL, EuroQol-5D, HADS, клас EHRA. Це було зроблено шляхом розрахунку коефіцієнтів кореляції Пірсона між загальним балом і субшкалами AFEQT із сумою балів кожного компонента SF-12, загальним балом EuroQol-5D, HADS і класом EHRA. У цілому, гіпотетично, компоненти AFEQT, які оцінюють фізичне функціонування (повсякденну активність), мали б тісно корелювати з фізичним функціонуванням, рольовим фізичним функціонуванням SF-12, проте менше – з компонентами ментального здоров'я SF-12 і з компонентом HADS, що оцінює тривожність. Ми також очікували, що оскільки компонент симптомів AFEQT і клас EHRA оцінюють симптоми аритмії, вони матимуть сильну негативну кореляцію між собою (негативну кореляцію прогнозували в цьому випадку, оскільки нижчий бал компонента симптомів AFEQT, але більш високий клас EHRA відповідають більш вираженим симптомам).

Контрастна валідність. Контрастна валідність означає, чи може AFEQT виявити відмін-

ності між клінічно різними групами. Загальний бал AFEQT порівнювали між пацієнтами, які групувалися згідно з клінічною оцінкою лікаря щодо тяжкості симптомів аритмії та ФК серцевої недостатності за NYHA. Клінічну оцінку симптомів лікарем розділяли на категорії: немає симптомів, легкі симптоми, помірні та виражені. Ми очікували, що пацієнти з більш вираженішими симптомами ФП матимуть гірший стан здоров'я і нижчу суму балів за AFEQT.

Сила відгуку. Під силою відгуку інструменту розуміли здатність визначати клінічно значущі зміни у стані здоров'я пацієнтів через певний час. Для цього використовували зміни у загальному AFEQT, його підшкалах і в інших інструментах на початку дослідження і через ≥ 1 міс після відновлення синусового ритму. Для визначення змін суми балів у кожному інструменті аналізували величину ефекту. Для розрахунку величини ефекту зміни в середньому значенні балів розділяли на стандартне відхилення середніх значень на початку дослідження для кожного інструменту. Як критерій для інтерпретації величини ефекту використовували метод Кохена у визначенні величини ефектів 0,2; 0,5 і 0,8, які характеризували відповідно невеликі, помірні й великі клінічні зміни [20].

Відсутні дані. Розрахунок результатів при незаповнених даних здійснювали згідно з настановами авторів для кожного інструменту. AFEQT передбачає необхідність заповнення мінімум 50 % для кожного компонента для встановлення вірогідного результату.

Для всіх видів аналізу значення $P \leq 0,05$ приймали за статистично значуще. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 20.

Результати

Надійність. Коефіцієнт надійності Кронбах α становив $> 0,85$ для загальної суми AFEQT score та для 4 компонентів: симптоми (0,86), повсякденна активність (0,94), занепокоєння лікуванням (0,88), задоволення лікуванням (0,89), що підтверджує внутрішню надійність AFEQT.

Конструктна валідність. За результатами дослідження отримані сильні кореляції між компонентами AFEQT та іншими інструментами. Хоча компонент симптоми мав сильний і статис-

тично значущий кореляційний зв'язок майже зі всіма інструментами, проте найтісніший кореляційний зв'язок отримано з класом EHRA порівняно з компонентами SF-12, EQ-5D, HeartQoL та HADS. Компонент AFEQT повсякденна активність мав найсильніший зв'язок із фізичним компонентом SF-12 та його компонентами фізичне функціонування і рольове фізичне функціонування, а також із загальним HeartQoL і його фізичним компонентом. І навпаки, виявлено слабший зв'язок цього компонента AFEQT з ментальним компонентом SF-12 і його складовими – ментальне здоров'я та рольове емоційне функціонування, психологічним компонентом HeartQoL та інструментом HADS. Компонент занепокоєння лікуванням мав найсильніші кореляції із психологічним компонентом HeartQoL і компонентом HADS тривожність, ментальним компонентом SF-12, а також його складовими: ментальне здоров'я, соціальне функціонування. У табл. 3 більш детально продемонстровано напрямок отриманих кореляційних зв'язків, який був очікуваним. Компонент задоволення лікуванням на цей момент не має стандартного критерію для порівняння.

Для всіх компонентів AFEQT базова сума балів була з високим ступенем статистичної значущості вища в пацієнтів без симптомів або з незначними симптомами аритмії порівняно з такими з помірними – вираженими симптомами (табл. 4). Також глобальний показник AFEQT статистично значуще відрізнявся у пацієнтів з різним ФК за NYHA: в осіб з I ФК – $71,7 \pm 18,5$; з II ФК – $53,8 \pm 18,1$; з III ФК – $43,1 \pm 15,8$; з IV ФК – $30,9 \pm 14,8$ ($P=0,04$ при порівнянні між III і IV ФК; $P < 0,0001$ – для решти порівнянь).

Сила відгуку. У групі з рецидивом ФП не спостерігали змін за результатами AFEQT при порівнянні базових характеристик з даними спостереження через 9,7 міс (табл. 5). Загальний показник AFEQT за результатами повторного опитування через 8 міс був кращим на 15 пунктів, порівняно з базовими показниками (табл. 6). Статистично значущі зміни відзначено в кожному з компонентів AFEQT. При використанні величини ефекту Кохена зміни відповідали помірній та великій силі відгуку, що демонструвалося величиною ефекту 0,5–0,87. Клас за EHRA був зіставним з показником AFEQT. І навпаки – генеричні інструменти SF-12, EQ-5D-3L, HeartQoL не мали достатньої сили відгуку.

Таблиця 3
Конструктна валідність AFEQT і його компонентів

Показник	Кореляційний коефіцієнт AFEQT			
	Загальний AFEQT	Симптоми	Повсякденна активність	Занепокоєння лікуванням
SF-12				
Фізичний компонент	0,65	0,45	0,72	0,38
Ментальний компонент	0,58	0,44	0,52	0,49
Біль у тілі	0,6	0,5	0,58	0,42
Загальний стан здоров'я	0,52	0,38	0,51	0,38
Ментальне здоров'я	0,56	0,41	0,46	0,54
Фізичне функціонування	0,58	0,35	0,67	0,34
Рольове емоційне функціонування	0,52	0,42	0,53	0,33
Рольове фізичне функціонування	0,6	0,44	0,63	0,39
Соціальне функціонування	0,59	0,4	0,57	0,46
Життєва активність	0,52	0,35	0,57	0,33
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,48	0,41	0,44	0,36
Глобальний показник (HeartQoL)	0,71	0,5	0,7	0,53
Фізичний компонент (HeartQoL)	0,7	0,47	0,74	0,47
Психологічний компонент (HeartQoL)	0,51	0,4	0,39	0,53
Клас за EHRA	-0,69	-0,73	-0,6	-0,46
ФК за NYHA	-0,5	-0,3	-0,56	-0,33
Глобальний показник (HADS)	-0,43	-0,4	-0,28	-0,44
Тривожність (HADS)	-0,43	-0,43	-0,22	-0,5
Депресія (HADS)	-0,3	-0,27	-0,3	-0,24

Примітка. $P < 0,0001$ для всіх показників. Додатні і від'ємні значення відображають той факт, що різні шкали розраховуються в різних напрямках (чим більше, тим краще – в AFEQT, SF-12, EuroQoL (EQ-5D), HeartQoL, але гірше – в EHRA і HADS).

Таблиця 4
Дискримінативна валідність: описова статистика отриманих балів за AFEQT у пацієнтів з різним класом EHRA за висновком лікаря

Показник за AFEQT	I клас (n=30)	II клас (n=93)	III клас (n=114)	IV клас (n=37)
Загальний	81	67	44,7	37,4 (P=0,01) ²
Симптоми	91,5	75,7	48,3	35,1 (P=0,0001) ²
Повсякденна активність	77,9	60,4	39,9	30,9 (P=0,01) ²
Занепокоєння лікуванням	79,8	70,4 (P=0,02) ¹	48,9	47,6 (P=0,8) ²

Примітка. ¹ Порівняно з показником в осіб з I класом за EHRA. ² Порівняно з показником в осіб з III класом за EHRA. Для решти змінних $P < 0,0001$.

Обговорення

Оцінка відчуттів пацієнтів щодо їх захворювання за допомогою інструментів визначення якості життя, яка здійснюється самими пацієнтами, набуває поширення і важливості, адже дозволяє визначити ефективність нових методів лікування і якість надання медичної допомоги. Для оцінки таких кінцевих точок потрібні інструменти, специфічні для певного захворювання з конструкцією, валідованою для характеристик,

Таблиця 5
Порівняння базових характеристик з даними спостереження через 9,7 міс за результатами AFEQT у пацієнтів з рецидивом ФП, самоцуття яких не змінилося (n=34)

Показник за AFEQT	Базовий	Через 9,7 міс
Загальний	58,1±20,9	60,4±20,9
Симптоми	64,6±26,1	66,3±22,4
Повсякденна активність	50,5±21,8	52,8±22,6
Занепокоєння лікуванням	63,7±26,6	66,7±24
Задоволення лікуванням	62,3±24,1	60,5±21,7

Примітка. $P \geq 0,6$ для всіх змінних.

Таблиця 6

Порівняння базових характеристик з даними спостереження через 8 міс і оцінка величини ефекту за результатами AFEQT та інших інструментів оцінки якості життя (n=35)

Показник	Базовий	Через 8 міс	D	P	Ефект
Загальний показник (AFEQT)	50,8±19,6	65,8±23,5	15,00	0,005	0,7
Симптоми (AFEQT)	53,0±22,3	73,45±24,60	20,48	0,0005	0,87
Повсякденна активність (AFEQT)	45,7±23,7	59,5±28,8	13,87	0,03	0,52
Занепокоєння лікуванням (AFEQT)	56,3±25,7	69,1±25,0	12,86	0,037	0,5
Задоволення лікуванням (AFEQT)	59,8±25,4	74,5±19,0	14,29	0,01	0,64
Фізичний компонент (SF-12)	36,4±7,1	38,2±7,5	1,76	0,3	0,2
Ментальний компонент (SF-12)	42,1±9,5	45,4±8,6	3,29	0,13	0,4
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,78±0,10	0,79±0,11	0,01	0,84	0,05
Глобальний показник (HeartQoL)	1,65±0,70	1,85±0,60	0,20	0,2	0,3
Клас за EHRA	2,74±0,80	1,8±0,7	-0,94	<0,0001	1,2
ФК за NYHA	2,03±0,70	1,66±0,50	-0,37	0,016	0,64
Глобальний показник (HADS)	10,9±5,2	10,8±5,0	-0,03	0,5	-0,005

які вони мають на меті оцінювати. До того ж, вони мають бути відтворюваними і бути чутливими до клінічних змін. Одним із таких інструментів є AFEQT, який складається із 20 пунктів, 4 з яких характеризують симптоми, 8 – повсякденну активність, 6 – занепокоєння лікуванням і 2 – задоволення лікуванням. Перші три компоненти можуть групуватися в загальний рахунок, який виявився валідним, надійним і чутливим до клінічних змін [16]. На відміну від генеричних інструментів, специфічні інструменти дозволяють хворим оцінювати обмеження і їх ступінь, що припадає на певне захворювання. У попередніх дослідженнях продемонстровано недостатність специфічності та чутливості SF-36 щодо змін, які відбуваються у стані здоров'я пацієнтів з ФП, а отже, і невизначеність щодо ефективності лікування [11, 22].

На цей час у світі поширені кілька інструментів, специфічних для ФП: AFSS, SCL, QLAF, проте важливими недоліками цих інструментів є те, що вони не враховують вплив захворювання на фізичну й емоційну функції [2, 4, 10]. Таке різноманіття інструментів підкреслює глобальне відчуття важливості вимірювань і недоліки наявних інструментів у відображенні діапазону клінічних маніфестацій ФП. AFSS оцінює лікування ФП і симптоми, SCL є короткою формою оцінки симптомів, а QLAF сфокусований на впливі симптомів ФП на пацієнта. Проте ці інструменти не характеризують інші важливі компоненти повсякденної активності й занепокоєння лікуванням, пов'язані з ФП. Завдяки розширенню діапазону вимірювання стану здоров'я інструмент AFEQT – це значний прогрес у методології проти

попередніх інструментів і розширює межі, включаючи повсякденну активність, занепокоєння та задоволення лікуванням в одному інструменті.

У нашому дослідженні AFEQT продемонстрував внутрішню надійність, що виявилось дуже високим коефіцієнтом Кронбах ($\alpha > 0,85$), а також відповідну конструктну валідність, що виявилось адекватною конвергентною і дивергентною кореляціями компонентів AFEQT з іншими часто використовуваними опитувальниками. Так, компонент симптомів мав найвищу кореляцію з класом за EHRA, а компонент повсякденної активності – з фізичними компонентами відповідних опитувальників і слабшу – з компонентами що характеризують ментальні функції. І навпаки, компонент занепокоєння лікуванням мав сильніші кореляції з компонентами емоційних функцій і менше корелював з компонентами фізичних функцій.

Отримані дані свідчать, що інструмент AFEQT достатньо чутливий для виявлення тяжких пацієнтів з ФП і змін щодо перебігу ФП з часом. Наприклад, загальний бал за AFEQT статистично значуще відрізнявся в пацієнтів з різним ступенем тяжкості симптомів, а також у пацієнтів, у яких зберігався синусовий ритм при повторному спостереженні. Це також продемонстровано значно більшою силою відгуку AFEQT порівняно з опитувальниками SF-12, EQ-5D, HeartQoL.

Висновки

Опитувальник AFEQT – це специфічний для фібриляції передсердь інструмент оцінки пов'язаної зі здоров'ям якості життя. Результати початкової валідації російськомовного варіанта

підтримують його використання як інструменту визначення кінцевої точки в клінічних дослідженнях і для ведення пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь як потенційного маркера якості лікування. Він зарекомендував себе надійним, валідним інструментом з добрим відгуком щодо лікування.

Література

1. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // *J. Psychosom. Res.* – 2002. – Vol. 52 (2). – P. 69–77.
2. Braganca E.O.V., Luna Filho B., Maria V.H. et al. Validating a new quality of life questionnaire for atrial fibrillation patients // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 143. – P. 391–398.
3. Brooks R., Rabin R., de Charro F, editors. *The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective – Evidence from the EuroQol BIOMED Research Program.* – The Netherlands: Kluwer; 2003. – 299 p.
4. Bubián R., Kay G., Jenkins L. *Test Specifications for Symptoms Checklist: Frequency and Severity.* – Milwaukee, WI: University of Wisconsin, 1993.
5. Calculating the U.S. Population-based EQ-5D™ Index Score. August 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://archive.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/resources/rice/EQ5Dscore.html>
6. Calkins H., Brugada J., Packer D. et al. HRS/EHRA/ECAS Expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up // *Heart Rhythm.* – 2007. – Vol. 4. – P. 816–861.
7. Camm A.J. European Heart Rhythm Association; European Association for CardioThoracic Surgery, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (19). – P. 2369–2429.
8. Carlson K.D., Herdman A.O. Understanding the impact of convergent validity on research results // *Organizational Research Methods.* – 2012. – Vol. 15 (1). – P. 17–32.
9. Coyne K., Margolis M.K., Grandy S., Zimetbaum P. The state of patient-reported outcomes in atrial fibrillation: a review of current measures // *Pharmacoeconomics.* – 2005. – Vol. 23. – P. 687–708.
10. Dorian P., Jung W., Newman D. et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent AF: implications for the assessment of investigational therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1303–1309.
11. Dorian P., Paquette M., Newman D. et al. Quality-of-life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation // *Amer. Heart J.* – 2002. – Vol. 143. – P. 984–990.
12. Engelmann M., Godtfredsen J. Assessment of quality of life in pharmacological treatment of atrial fibrillation // *Heart Drug.* – 2003. – Vol. 3. – P. 14–24.
13. Hays R., Revicki D.A. Reliability and validity (including responsiveness) // *Assessing Quality of Life in Clinical Trials / Eds. P. Fayers, R. Hays.* – 2nd ed. – N.Y.: Oxford University Press, 2005.
14. Oldridge N., Höfer S., McGee H. et al., for the HeartQoL Project Investigators. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 21 (1). – P. 98–106.
15. Reynolds M., Ellis E., Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 762–768.
16. Spertus J., Dorian P., Bubián R. et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4 (1). – P. 15–25.
17. Spritzer K. SF-12 v.2 <http://gim.med.ucla.edu/Faculty/Pages/Hays/utills/sf12v2-1.sas>
18. Streiner D.L., Norman G.R. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to their Development and Use.* – 2nd ed. – N.Y.: Oxford University Press, 1995. – P. 65.
19. Terwee C., Dekker F., Wiersinga W. et al. On assessing responsiveness of health-related quality of life instruments: guidelines for instrument evaluation. *Qual Life Res.* 2003. – Vol. 12. – P. 349–362.
20. The EuroQol Group: Euro-Qol: A new facility for measurement of health-related quality of life // *Health Policy.* – 1990. – Vol. 16. – P. 199–208.
21. Weerasooriya R., Davis M., Powell A. et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1696–1702.

Надійшла 12.06.2016 р.

Додаток**Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life (AFEQT)**

Есть ли у Вас сейчас приступ фибрилляции предсердий (ФП) Да Нет

Если нет, когда последний раз Вы ощущали, что у Вас приступ ФП:

- 1 _____ сегодня 4 _____ от 1 месяца до 1 года
- 2 _____ в течение этой недели 5 _____ более 1 года
- 3 _____ в течение последнего месяца 6 _____ я никогда не знал, что у меня есть эта аритмия

По шкале от 1 до 7 как Вы можете ответить на следующие вопросы с учетом влияния ФП на Вашу жизнь в течение последних 4 недель							
	Совсем не беспокоило	Почти не беспокоило	Немного беспокоило	Беспокоило умеренно	Немало беспокоило	Очень беспокоило	Крайне беспокоило
Сердцебиение: ощущение трепетания, пропусков или ускорений	1	2	3	4	5	6	7
Нерегулярный ритм сердца	1	2	3	4	5	6	7
Паузы в сердечной активности	1	2	3	4	5	6	7
Головокружение или предобморочное состояние	1	2	3	4	5	6	7
По шкале от 1 до 7 в течение последних 4 недель были ли у Вас ограничения, связанные с ФП							
	Без ограничений	Почти без ограничений	Небольшие ограничения	Умеренные ограничения	Немало ограничивала	Очень ограничивала	Крайне ограничивала
Во время активного отдыха, спорта или хобби	1	2	3	4	5	6	7
Возможность поддерживать отношения и выполнять различные дела вместе с друзьями и семьей	1	2	3	4	5	6	7
По шкале от 1 до 7 на протяжении последних 4 недель ФП приводила к таким трудностям							
	Нет трудностей	Почти никаких трудностей	Немного трудностей	Умеренные трудности	Немало трудностей	Много трудностей	Крайне много трудностей
При любой активности из-за чувства усталости, утомленности, или недостатка энергии	1	2	3	4	5	6	7
При физической активности из-за одышки	1	2	3	4	5	6	7
При физических упражнениях	1	2	3	4	5	6	7
При ходьбе в быстром темпе	1	2	3	4	5	6	7

При быстром подъеме в гору или ходьбе с покупками или другими вещами, до одного лестничного пролета без остановки	1	2	3	4	5	6	7
При энергичной активности (передвижение тяжелой мебели, бег, участие в напряженных играх, таких как теннис или бадминтон)	1	2	3	4	5	6	7
По шкале от 1 до 7 как Вы можете ответить на следующие вопросы с учетом влияния ФП на Вашу жизнь? В течение последних 4 недель беспокоили ли Вас							
	Совсем не беспокоило	Почти не беспокоило	Немного беспокоило	Беспокоило умеренно	Немало беспокоило	Очень беспокоило	Крайне беспокоило
Чувство беспокойства или тревоги, что эпизод ФП может начаться в любой момент	1	2	3	4	5	6	7
Чувство беспокойства о том, что ФП может ухудшить другие медицинские показатели в длительной перспективе	1	2	3	4	5	6	7
Беспокоились о побочных эффектах лечения от препаратов	1	2	3	4	5	6	7
Переживали об осложнениях или побочных эффектах от таких процедур, как катетерная абляция, хирургия или установка кардиостимулятора	1	2	3	4	5	6	7
Переживали из-за таких побочных эффектов от препаратов для разжижения крови, как носовые кровотечения, кровотечения из десен, сильные кровотечения из порезов или синяков	1	2	3	4	5	6	7
Переживали или тревожились, что Ваше лечение несовместимо с Вашей повседневной жизнью	1	2	3	4	5	6	7
По шкале от 1 до 7 насколько Вы удовлетворены в настоящее время:							
	Крайне удовлетворен	Очень удовлетворен	Отчасти удовлетворен	Частично удовлетворен, частично нет	Отчасти не удовлетворен	Очень не удовлетворен	Крайне не удовлетворен
Насколько хорошо настоящее лечение контролирует у Вас ФП?	1	2	3	4	5	6	7
В какой степени лечение облегчило Ваше состояние и симптомы, связанные с ФП?	1	2	3	4	5	6	7

Валидация русскоязычной версии опросника Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий неклапанного происхождения

О.С. Сычѳв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай, П.Б. Романюк, Т.В. Михалева, О.В. Срибная

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

Цель работы – продемонстрировать надежность, валидность и силу отзыва русскоязычного варианта опросника Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) для возможности его использования в популяции пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий (ФП–ТП).

Материал и методы. В проспективном наблюдательном исследовании приняли участие 274 пациента с ФП–ТП неклапанного происхождения. Средний возраст больных составил (61,4±9,7) года. Персистентная форма аритмии выявлена у 160 (58,4 %) лиц, длительно персистентная – у 20 (7,3 %), постоянная – у 61 (22,3 %), пароксизмальная – у 33 (12 %) больных. Все пациенты заполняли AFEQT в начале исследования, 69 больных через ≥ 1 мес.

Результаты. Внутренняя надежность составила > 0,85 для всех компонентов. Меньшее количество баллов по AFEQT отмечено у пациентов с более высоким классом по EHRA и функциональным классом по NYHA. В отличие от отсутствия изменений, в группе с повторным эпизодом аритмии (58,1±20,9 по сравнению 60,4±20,9; P≥0,6), общий AFEQT у пациентов с синусовым ритмом по сравнению с базовыми показателями был статистически значимо лучше: соответственно 50,8±19,6 и 65,8±23,5 (P=0,005). Статистически значимые изменения произошли в каждом из компонентов AFEQT и отвечали умеренной и большой силе отклика, что демонстрировалось величиной эффекта 0,5–0,87.

Выводы. Начальная валидация русскоязычного варианта AFEQT подтверждает возможность его использования в качестве инструмента определения конечной точки в клинических исследованиях и в качестве дополнительного инструмента ведения пациентов с ФП–ТП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, валидация, связанное со здоровьем качество жизни.

Validation of the Russian version of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life questionnaire in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter

O.S. Sychov, A.O. Borodai, E.S. Borodai, P.B. Romanyuk, T.V. Mikhaleva, O.V. Sribna

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

The aim – to demonstrate reliability, validity and responsiveness of the Russian version of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) questionnaire for using it in patients with atrial fibrillation and flutter (AF-AFI).

Material and methods. The prospective, observational study was performed in 274 patients with non-valvular AF-AFI. Mean age was 61.4±9.7 years. Persistent arrhythmia was in 160 (58.4 %), long-lasting persistent form – in 20 (7.3 %), permanent form – in 61 (22.3 %) and paroxysmal – in 33 (12 %) patients. Participants completed AFEQT at baseline and 69 of them at ≥ 1 month.

Results. Internal consistency was > 0.85 for all scales. Lower AFEQT scores were observed with increased EHRA and NYHA classes. Patients with recurrence of AF had the same scores of general AFEQT 58.1±20.9 vs 60.4±20.9 at follow-up. Patients with sinus rhythm at time of follow-up had significantly better AFEQT 50.8±19.6, vs 65.8±23.5 (P=0.005). Significant changes were found in all domains of AFEQT and their effect sizes were consistent with moderate or large clinical changes.

Conclusions. Initial validation of the Russian version of AFEQT supports its use as an outcome in clinical studies and as additional means to clinically follow patients with AF.

Key words: atrial fibrillation, validation, health related quality of life.

УДК 616.12+615.22

Персоніфікований підхід до профілактики та лікування тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

В.М. Коваленко¹, О.М. Пархоменко¹, Л.Г. Воронков¹, Л.А. Дзяк², О.С. Сичов¹,
Ю.І. Карпенко³, А.І. Ячник⁴, Л.М. Чернуха⁵, О.І. Іркін¹

¹ ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

² ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

³ Одеський національний медичний університет

⁴ ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

⁵ ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: системні тромбоемболії, антикоагулянтна терапія, нові пероральні антикоагулянти, апіксабан

На сьогодні персоніфікований підхід до лікування хворих набуває особливого значення, оскільки в багатьох випадках пацієнти одночасно мають кілька захворювань. Тому стратегія лікування повинна будуватися з позиції коморбідності патології, враховувати наявність у хворого різноманітних чинників ризику і раціонально поєднувати фармакотерапію з інтервенційними та хірургічними втручаннями.

Один із важливих напрямків сучасних досліджень – лікування та профілактика тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Раціональний вибір антикоагулянтної терапії (АКТ) є актуальною проблемою для фахівців різного профілю – кардіологів, неврологів, судинних хірургів, пульмонологів та ін.

Останніми роками в клінічній практиці спостерігаємо своєрідний ренесанс щодо АКТ, пов'язаний зі створенням низки препаратів, зокрема вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів (так званих нових оральних антикоагулянтів – НОАК), які на сьогодні вже мають досить велику доказову базу й активно впроваджуються в різних галузях медицини.

Сучасні стратегії зниження високого тромбоемболічного ризику при серцево-судинних захворюваннях

Поняття тромбозу почали вживати в медичній літературі 170 років тому. У 1846 р. Р. Вірхов описав три основні причини тромбоутворення, сформулювавши їх як зміни властивостей крові, зниження швидкості кровотоку і порушення цілісності стінки судини. Відтоді питання тромбозу та емболій судин ретельно вивчалось багатьма дослідниками.

Тромбоемболія – це системна патологія, тому вона цікавить лікарів різних спеціальностей. Скажімо, артеріальні тромбози зумовлюють виникнення ішемічної хвороби серця (стенкардії, інфаркту міокарда (ІМ)), що є кардіологічною проблемою; цереброваскулярних захворювань (інсульт, транзиторні ішемічні атаки (ТІА)), які потребують втручання неврологів; захворювань периферичних артерій, що лежать у площині інтересу судинних хірургів. Венозні тромбози – тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – мають відмінні від артеріальних тромбозів меха-

Пархоменко Олександр Миколайович, д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН України, зав. відділу реанімації та інтенсивної терапії 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Тел. +380 (44) 249-70-15. E-mail: aparkhomenko@yahoo.com

нізми формування і потребують інших підходів у лікуванні.

Особлива форма розвитку ТЕУ – на тлі фібриляції передсердь (ФП). Їх лікування досить складне, оскільки інфаркти мозку на тлі ФП мають тяжкий перебіг і потребують чіткої взаємодії різних фахівців – кардіологів, електрофізіологів, аритмологів, неврологів.

На сьогодні доведено, що гострий коронарний синдром (ГКС), нестабільна стенокардія – це вияв атеросклерозу вінцевих артерій, і саме тієї форми атеросклерозу, яка не завжди піддається діагностиці до моменту виникнення гострої коронарної події. Це зумовлено тим, що в багатьох випадках атеросклеротичні бляшки, які можуть спричинити оклюзію і тромбоз судини, можуть не стенозувати ту вінцеву артерію, яка спричиняє симптоми стенокардії.

Провідну роль у процесі формування тромбу на тлі ураження стінки судини відводять тромбоцитам. Тому антитромбоцитарну терапію (АТТ) із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) покладено в основу рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ГКС.

З огляду на механізми формування тромбу встановлено, що в період до 3 годин від початку симптомів є можливість вплинути на процес шляхом тромболітичної терапії, тоді як через 3 години тромболізіс буде вже неефективним, і в такому разі слід використати інші методи, зокрема застосування АСК. Постає питання, чи призначати в таких випадках антикоагулянтні препарати. Сьогодні в пацієнтів з ГКС, згідно з рекомендаціями, ми використовуємо НОАК у поєднанні з антикоагулянтами, але питання термінів застосування потребують персоналізованого підходу. Слід враховувати можливу резистентність до антитромбоцитарних препаратів (за даними літератури, вона становить 40 % для АСК і 20–30 % для клопідогрелю). У разі недостатнього пригнічення факторів зсідання крові навіть на тлі антитромботичної терапії зберігається ризик формування тромбу.

У 1980-х роках проведено низку досліджень із застосуванням варфарину в поєднанні з АСК. Така комбінація, порівняно з монотерапією АСК, зумовлювала зниження ризику розвитку повторного ІМ та ішемічного інсульту, проте не впливала на смертність, оскільки при цьому збільшувалася частота виникнення кровотеч [17].

У дослідженні, проведеному ще в 1990-х роках у ННЦ «Інститут кардіології ім. акад.

М.Д. Стражеска» НАМН України, показано, що на 30-ту добу після виникнення ГКС, незважаючи на застосування тромболізісу й АКТ, тривало формування тромбіну, про що свідчило збільшення рівня розчинного фібрину до 40 мкг/мл. Отже, в пацієнтів з перенесеним ГКС зберігався високий ризик виникнення ТЕУ.

Потреба в запобіганні розвитку ТЕУ з мінімізацією ризику кровотеч, навіть на тлі подвійної АТТ зумовила пошук пероральних препаратів, які мають ефективність, подібну до такої варфарину, проте не призводять до високого ризику кровотеч. Останніми роками увагу дослідників все більше привертають НОАК, які впливають безпосередньо на фактори зсідання крові (селективні блокатори фактора Ха – ривароксабан, апіксабан, едоксабан, дабігатран – прямий інгібітор тромбіну).

Застосування пероральних антикоагулянтів у пацієнтів з ГКС залишається предметом вивчення. Використання одних препаратів НОАК у дослідженнях на тлі подвійної АТТ при тривалому лікуванні не тільки значно зменшувало розвиток первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинної смерті, ІМ, інсульту), а й знижувало ризик виникнення серцево-судинної смерті [12]. В інших дослідженнях застосування інших препаратів НОАК не мало впливу на клінічний перебіг захворювання внаслідок великого ризику кровотеч [15].

На теперішній час велику доказову базу отримано щодо використання НОАК у хворих із ФП. Цей вид аритмії дуже поширений (близько 4 % населення віком понад 60 років і 9 % – віком понад 80 років мають ФП) і зумовлює високий ризик виникнення тромбозу (близько 30 % хворих з ФП мають ризик розвитку інсульту протягом життя).

Метааналіз досліджень, присвячених порівнянню використання НОАК та терапії варфарином у хворих з ФП, показав, що НОАК суттєво знижують ризик виникнення геморагічних інсультів (відносний ризик (ВР) 0,90; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,85–0,95; $P < 0,0001$), а також загальний ризик смерті (ВР 0,49; 95 % ДІ 0,38–0,64; $P = 0,0003$) [18].

Проблемі тромбоемболій, зокрема ТЕЛА, сьогодні приділяють все більше уваги. Дуже важливим є питання вторинної профілактики, оскільки саме рецидиви – це основна причина виникнення смерті у хворих з успішно пролікованою ТЕЛА. Відзначимо, що близько 75 % усіх

венозних тромбоемболій реєструють уже після виписування зі стаціонару.

Лікування ТЕЛА – складне завдання, оскільки насамперед ця патологія потребує швидкої диференціальної діагностики. Наразі адекватну терапію, засновану на використанні вірогідних маркерів її вибору (гіпотензія/шок, дисфункція правого шлуночка, визначення біомаркерів), отримують менше 5 % хворих з ТЕЛА.

Корисним є досвід зарубіжних колег. Наприклад, у США в госпіталі штату Масачусетс питання оптимізації діагностики й лікування ТЕЛА вирішують за допомогою впровадження програми PERT. Програма полягає у проведенні інтернет- або телеконференцій, на яких різні спеціалісти (кардіохірурги, судинні хірурги, пульмонологи, реаніматологи, гематологи, онкологи та ін.) розглядають клінічний випадок масивної або субмасивної ТЕЛА, оцінюють показники і ухвалюють рішення щодо ведення пацієнта. Слід відзначити, що, за даними аналізу роботи центру в 2012–2015 рр., для лікування пацієнтів з ТЕЛА у 59,8 % випадків обирали лише АКТ (для порівняння: катетерний тромболізис – у 9,1 %, хірургічні втручання – у 4,2 % випадків).

Велике значення має спадкоємність методів лікування: вкрай важливе амбулаторне спостереження за пацієнтом після успішного лікування ТЕЛА, яке покладається на сімейних лікарів, кардіологів і пульмонологів поліклінічних відділень. Лише в чіткій системній взаємодії фахівців усіх ланок надання медичної допомоги можна досягти позитивних результатів.

Особливості застосування антитромботичної терапії при гострому коронарному синдромі в пацієнтів з фібриляцією передсердь

У 2012 р. група фахівців написала звернення до Ради Європейського товариства кардіологів про те, що є невирішені питання із застосуванням рекомендованих антагоністів вітаміну К (АВК) у пацієнтів з ФП та ГКС у поєднанні з подвійною АТТ, оскільки виникає велика кількість ускладнень і важко контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у цієї категорії хворих. Тому рада експертів почала розглядати можливість використання НОАК у зазначеної категорії пацієнтів. Було прийнято настанови щодо ревазуляризації міокарда, в яких дозволили застосовувати при ГКС будь-які антикоагулянти, зокрема НОАК, у поєднанні з подвійною АТТ.

Згодом розробили рекомендації з лікування пацієнтів з ІМ без підйому сегмента ST [10]. І нарешті у 2015 р. видано консенсусний документ щодо застосування НОАК при ГКС з підйомом і без підйому сегмента ST у хворих з неклапанною ФП [7]. Окремо розглядали хворих, яким проводять інтервенційне втручання і яким застосовують фібринолітичну терапію.

Загалом невідкладна медична допомога при ГКС в осіб з неклапанною ФП орієнтується на такі практичні рекомендації:

- у хворих з ФП, які приймають НОАК, у разі виникнення ГКС слід при госпіталізації припинити прийом НОАК і призначити АСК (у дозі 150–300 мг) у поєднанні з інгібітором P2Y₁₂ (за винятком випадків високого ризику кровотечі);

- у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST, яким проводять первинну черезшкірну коронарну ангіопластику, бажано застосовувати: радіальний доступ для зменшення ризику виникнення кровотеч; стенти з лікарським покриттям нового покоління; додатково – нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (НМГ), бівалірудин (незалежно від часу останнього прийому НОАК); не призначати інгібітори глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa (за винятком випадків невідкладної допомоги);

- застосовувати фібринолітичну терапію у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST слід тільки в разі відсутності залишкового ефекту від НОАК (на підставі часу останнього прийому та/або проби на коагуляцію). Також при фібринолітичній терапії не слід використовувати НФГ або еноксапарин за наявності залишкового ефекту від НОАК;

- у пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST, які потребують негайного втручання, потрібно враховувати залишковий ефект НОАК (останній прийом, кліренс креатиніну, проба на коагуляцію);

- хворим з ГКС без підйому сегмента ST, у яких можна відкласти виконання первинної черезшкірної коронарної ангіопластики, слід розпочати прийом фондапаринуксу (бажано) або НМГ не менше ніж через 12 год після останнього прийому НОАК, а також уникати терапії бівалірудином, НФГ або інгібіторами глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa.

- після припинення парентеральної антикоагуляції у хворих з ГКС необхідно відновити прийом НОАК у поєднанні з антитромбоцитарною монотерапією або подвійною АТТ;

- у цілому, період потрібної АТТ повинен бути якомога коротшим (обґрунтовано), після

нього застосовують пероральні антикоагулянти та антитромбоцитарну монотерапію (переважно клопідогрель або АСК);

– тривала терапія пероральними антикоагулянтами (понад 12 міс) рекомендована всім пацієнтам з ФП після ГКС, які мають два і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc;

– якщо НОАК використовують у складі потрійної АТТ, їх можна застосовувати лише в мінімальних перевірених дозах для профілактики інсульту при ФП. Переваг жодного із НОАК у цій когорті хворих не доведено [10];

– перед вибором АТТ рекомендовано оцінити ризик виникнення кровотечі за шкалою HAS-BLED. Пацієнти з діагностованим ГКС уже мають один бал за цією шкалою. Тобто у хворих з ФП та ГКС з кількістю балів за шкалою ризику CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 слід оцінити ризик виникнення кровотечі за шкалою HAS-BLED. Якщо він становить 0–2 бали, необхідно призначити прийом потрійної АТТ (НОАК/пероральний антикоагулянт, АСК і клопідогрель) протягом 6 міс; наступні 6 міс можливий перехід до подвійної АТТ (НОАК / пероральний антикоагулянт, АСК або клопідогрель) і далі – тривалий прийом НОАК.

Чинниками зменшення тривалості потрійної АТТ є неконтрольований високий ризик кровотеч; низький атеротромботичний ризик (за шкалами REACH, SYNTAX, GRACE). Чинниками продовження тривалості потрійної АТТ вважають: низький ризик кровотечі; застосування стентів з лікарським покриттям першого покоління; високий атеротромботичний ризик (за шкалами або стентування стовбура лівої вінцевої артерії, проксимально до передньої міжшлуночкової гілки або біфуркації; рецидив гострого ІМ) [7].

Слід очікувати, що ера потрійної АТТ скоро мине, оскільки всі заплановані дослідження з НОАК передбачають порівняльний аналіз подвійної та потрійної (у групі контролю) АТТ.

Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

Аналіз механізмів, які лежать в основі підвищеного ризику тромбоутворення у хворих із хронічною серцевою недостатністю (СН), свідчить про те, що пацієнти з цією патологією мають високий ризик виникнення інсульту і системних тромбоемболій.

J.J. McMurray та співавтори провели субаналіз дослідження ARISTOTLE, в якому оцінили

ризик виникнення комбінованої точки – смерті, інсульту або системної тромбоемболії в пацієнтів з хронічною СН. Проаналізовано три групи обстежених. Перша (n=8728) – хворі без СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ), друга (n=3207) – пацієнти з СН та збереженою фракцією викиду ЛШ, третя (n=2736) – хворі із систолічною дисфункцією ЛШ із симптомами або без симптомів СН на момент залучення в дослідження. Виявлено, що частота досліджуваної комбінованої точки була найбільшою в пацієнтів третьої групи – 8 %, порівняно з 5,3 % – в другій групі і 3,5 % – у першій (P<0,001) [11]. Порівняння впливу апіксабану та варфарину на частоту виникнення інсульту/системної тромбоемболії показало, що саме в цієї когорти пацієнтів з високим ризиком (із систолічною дисфункцією ЛШ з ознаками або без ознак СН) апіксабан мав найбільші переваги щодо профілактики тромбозу: частота досягнення комбінованої кінцевої точки була вдвічі меншою в групі застосування апіксабану (0,99 %), ніж у групі прийому варфарину (1,80 %). З точки зору безпечності АТТ, тобто за частотою виникнення великих кровотеч, усі три групи були зіставними, і при цьому відзначено абсолютні переваги апіксабану в усіх обстежених, і у хворих із СН зокрема [5, 11].

У клінічній практиці часто постають питання вибору дози НОАК. У всіх великих плацебоконтрольованих дослідженнях із застосуванням НОАК для корекції дози препарату використовували показник кліренсу креатиніну, який розраховується за формулою Кокрофта – Голта. Відомо, що в пацієнтів із хронічною СН, у яких часто спостерігають стан гіперволемії, ця формула не дає адекватної оцінки стану нирок, оскільки бере до уваги масу тіла хворого на момент розрахунку. Таким чином, при її використанні може спостерігатися підвищення ризику застосування НОАК. Тому в пацієнтів із хронічною СН більш доцільним вбачається використання показника швидкості клубочкової фільтрації за формулами EPI-CKD або MDRD. Це питання потребує подальшого уточнення.

Нові пероральні антикоагулянти в пацієнтів з фібриляцією передсердь, які підлягають кардіоверсії або радіочастотній катетерній абляції

Виконуючи пацієнтам із ФП кардіоверсію або радіочастотну катетерну абляцію (РКА), слід завжди враховувати ймовірність наявності тром-

бу у вушку лівого передсердя і його міграції, що може призвести до виникнення тромбоемболій та гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК).

За допомогою застосування АКТ вдалося знизити ризик розвитку тромбоемболій при проведенні планової кардіоверсії. Якщо у 1950–1960-х роках, на початку впровадження в практику цієї процедури, частота виникнення ГПМК при виконанні кардіоверсії становила 15 %, то сьогодні цей показник знизився до 0,5–1 %.

Щоб запобігти виникненню зазначених ускладнень, режим підготовки до планової електричної кардіоверсії має враховувати рекомендації Європейської асоціації з ритму серця щодо застосування НОАК у хворих з неклапанною ФП.

У пацієнтів з неклапанною ФП тривалістю понад 48 год, яким планується кардіоверсія, АВК мають бути призначені як мінімум за 3 тиж до неї. Вважається, що цього часу достатньо, щоб запобігти дислокації тромбу. Після кардіоверсії АВК бажано застосовувати протягом 4 тиж [7]. Цей період вважають доцільним, оскільки у хворого нерідко внаслідок кардіоверсії спостерігається стан оглушення міокарда, який може тривати близько 4 тиж і так само, як і ФП, може призводити до тромбоутворення.

Антагоністи вітаміну К залишаються стандартом лікування хворих з ФП, які підлягають кардіоверсії. За даними субаналізів уже завершених досліджень RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTEL, в яких застосовували відповідно дабігатран, ривароксабан і апіксабан у порівнянні з варфарином, отримано добрі результати щодо НОАК. У хворих, яким провели кардіоверсію, частота виникнення ГПМК або системних тромбоемболій значуще не відрізнялася у групах прийому НОАК і варфарину; також не виявили збільшення ризику виникнення ТЕУ і кровотеч при проведенні кардіоверсії на тлі прийому НОАК порівняно з варфарином [14].

Перед виконанням кардіоверсії лікар зобов'язаний оцінити прихильність хворого до терапії НОАК. При адекватній прихильності кардіоверсію можна вважати безпечною. Якщо є сумніви в дотриманні пацієнтом режиму прийому НОАК, перед кардіоверсією слід виконати черезстравохідну ехокардіографію, щоб переконатися у відсутності тромбу у вушку лівого передсердя. Сьогодні, виконуючи РКА, варфарин не відміняють (у разі підтримання МНВ у

межах 2–3). НОАК відміняють за 12–36 год перед плановими операціями, а через 6 год після завершення процедури пацієнту призначають той самий препарат НОАК у тій самій дозі, що він приймав [7].

У дослідженні ARISTOTLE (n=18 201) 743 процедури кардіоверсії були проведені у 540 хворих (265 осіб у групі апіксабану і 275 – у групі варфарину). Через 30 днів після кардіоверсії жодного інсульту або системної емболії не зареєстровано в жодній групі. У двох із пацієнтів (по одному в кожній групі) розвинулася велика кровотеча.

Зараз триває IV фаза дослідження EMANATE (n=1500), спланованого з метою оцінки ефективності апіксабану порівняно з традиційними антикоагулянтами в пацієнтів з неклапанною ФП, яким проводять кардіоверсію. Первинними кінцевими точками є гострий інсульт / системна тромбоемболія; тяжка кровотеча / клінічно значуща невелика кровотеча; смерть унаслідок усіх причин. Дослідження планується завершити у 2016 р.

У дослідженні Т. Нагао та співавторів, присвяченому ефективності та безпечності апіксабану в пацієнтів з ФП, що піддаються РКА, взяло участь 342 хворих з ФП, рандомізованих у групи прийому апіксабану (n=105) і варфарину (n=237) [13]. Слід відзначити, що перед РКА хворим за 48 год не відміняли АКТ, пацієнти не приймали лише ранкову дозу. При такому неперервному застосуванні АКТ у групі прийому варфарину частота ТЕУ становила 0,4 %, у групі прийому апіксабану ускладнень не було. Кровотечі спостерігали у 7 % хворих групи варфарину і у 5 % пацієнтів групи апіксабану. Автори зробили висновок, що апіксабан і варфарин мають однакову ефективність і безпечність у разі проведення РКА при ФП.

У метааналізі А.Д. Бландіно та співавторів (n=1691), присвяченому застосуванню апіксабану для перипроцедурної антикоагуляції під час РКА при ФП, вивчали показники в пацієнтів, які приймали апіксабан (n=668) і які лікувалися варфарином (n=1023). Між групами не виявлено статистично значущої різниці щодо розвитку ТЕУ (ВР 1,10; 95 % ДІ 0,24–5,16); виникнення великих кровотеч (ВР 1,56; 95 % ДІ 0,59–4,13), тампонад (ВР 1,69; 95 % ДІ 0,52–5,54); композитної точки – смерть, ТЕУ, кровотечі (ВР 1,03; 95 % ДІ 0,65–1,64). Автори зробили висновок, що апіксабан може бути адекватною альтернативою вар-

фарину в перипроцедурний період у разі виконання РКА при ФП [2].

До 2010 р. у світі з метою АКТ застосовували лише варфарин, з 2010 р. почали використовувати дабігатран, з 2011-го – ривароксабан і останні 4 роки – апіксабан.

Таким чином, аналіз великих рандомізованих контрольованих досліджень щодо застосування НОАК для профілактики ГПМК у хворих з неклапанною ФП показав ефективність і безпечність НОАК у пацієнтів, яким проводили кардіоверсію. Встановлено, що після успішної кардіоверсії пацієнти повинні застосовувати АКТ тривалий час, теоретично довічно, залежно від чинників ризику виникнення ГПМК. Відносно невеликі дослідження використання НОАК у хворих, яким проведено РКА, показали ефективність і безпечність цих препаратів. Зокрема апіксабан може бути в майбутньому надійною альтернативою варфарину при виконанні процедур електроімпульсної терапії та РКА.

Антикоагулянтна терапія у вторинній профілактиці інсульту в пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь

Застосування АКТ при мозкових інсультах є актуальним питанням для сучасних досліджень. Проблема ускладнюється гетерогенністю і мультифакторною природою інсультів. Зокрема геморагічний інсульт виникає внаслідок внутрішньомозкового (у 75 % пацієнтів) або субарахноїдального (у 25 %) крововиливу. Розвиток ішемічного інсульту у 20 % осіб зумовлений атеросклеротичними церебросудинними захворюваннями, у 30 % – емболіями, у 15 % – це криптогенний інсульт, у 35 % – лакунарний. Усі ці причини характерні і для хворих з ФП, наявність якої в 5–7 разів підвищує ризик виникнення ГПМК. За даними US Heart and Stroke statistics (2010), із 780 тис. інсультів за рік 15–20 % пов'язані з ФП, і в 31 % випадків вони мають летальні наслідки.

Причиною більшості емболій у хворих з ФП є тромби у вухку лівого передсердя, які призводять до інфаркту в басейні правої передньої і середньої мозкових артерій зі зміщенням серединних структур мозку і стисненням бічних шлуночків. Стан таких хворих украй тяжкий. Також дуже небезпечні лакунарні інфаркти мозку з розміром ділянки ураження менше 1,5 см. За різними даними, 30–50 % лакунарних інфарктів мають безсимптомний перебіг. При цьому лакуна роз-

ташована в глибинних відділах мозку, що призводить до порушень мозкової діяльності і, як наслідок, – до когнітивних розладів. Тому такі хворі потребують особливих підходів у лікуванні.

Незамінним інструментом у плануванні лікування пацієнтів з ФП неклапанної етіології, що перенесли інсульт або ТІА, є шкала CHA₂DS₂-VASc, яка допомагає оцінити ризик виникнення ГПМК і тромбоемболій, оскільки такі пацієнти належать до категорії осіб з високим ризиком тромбоутворення. Антитромбоцитарні препарати мають обмежену ефективність для профілактики інсульту в пацієнтів з неклапанною ФП. Це повинні враховувати сімейні лікарі, приділяючи значну увагу питанням вторинної профілактики інсульту.

Усі дослідження, присвячені ефективності антикоагулянтів для вторинної профілактики мозкового інсульту у хворих, що перенесли ТІА та інсульт, обумовлений ФП, проводили в порівнянні з варфарином, який має значну доказову базу. Проте, скажімо, у хворих з когнітивними розладами варфарин застосовувати не рекомендують. Тому в лікуванні хворих з неврологічним дефіцитом великі надії покладають на НОАК.

Розглянемо переваги препаратів цього класу на прикладі апіксабану – нового прямого інгібітора фактора Ха. По-перше, апіксабан не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і мінімально впливає на гемостаз у тканинах головного мозку. По-друге, апіксабан зворотно зв'язується зі своєю мішенню, залишаючи частину вільних молекул тромбіну і Ха-фактора у просвіті; при розриві судини кількість їх збільшується й забезпечує каскад коагуляції. По-третє, зазначений препарат селективно блокує фінальні етапи каскаду коагуляції (фактор Ха, не впливаючи на фактор VIIa, який у випадку пошкодження ендотелію судини зв'язується з тканинними факторами, активізує зовнішній шлях зсідання крові, запобігаючи розвитку небезпечного ускладнення). Отже, в неврологічній практиці цьому препарату відводиться важлива роль.

Останніми роками проведено клінічні дослідження щодо оцінки ефективності й безпечності апіксабану для профілактики інсульту та системної емболії в пацієнтів з неклапанною ФП. У дослідженнях ARISTOTLE [5] і AVERROES [3] рандомізовано загалом 23 799 пацієнтів, із них 11 927 осіб приймали апіксабан. Результати показали, що апіксабан порівняно з варфарином мав на 21 % більшу ефективність для профілак-

тики інсульту / системних емболій і на 11 % – для зниження ризику виникнення смерті від усіх причин. При цьому ризик великих кровотеч був на 31 % меншим. Субаналіз у підгрупах у рамках дослідження ARISTOTLE показав, що абсолютна користь застосування апіксабану в підгрупі пацієнтів, які перенесли інсульт, була більшою [4]. У дослідженні AVERROES апіксабан виявляв більшу ефективність для профілактики інсульту / системних емболій порівняно з АСК (BP 0,45; 95 % ДІ 0,32–0,62; $P < 0,001$) [3].

Сьогодні широкого обговорення набуває питання термінів призначення АКТ після перенесеного ішемічного інсульту або ТІА. Залежно від тяжкості інсульту рекомендують розпочинати або поновлювати прийом антикоагулянтів через 3–12 діб (після ТІА – через 1 добу) [7]. Відповідно до сучасних рекомендацій АНА/ACC/HRS, у хворих з ризиком інсульту або перенесеним інсультом в анамнезі найбільш дієвий спосіб медикаментозної профілактики – тривале (протягом необмеженого періоду) застосування пероральних антикоагулянтів з урахуванням їх переносності та факту розвитку геморагічних ускладнень [8].

Велику увагу приділяють безпечності НОАК. Метааналіз, який охоплює всі основні дослідження III фази застосування НОАК у пацієнтів з неклапанною ФП ($n=78\ 517$), показав, що прийом НОАК у середньому вдвічі безпечніший, ніж варфарину, щодо ризику розвитку внутрішньочерепних крововиливів (BP 0,48; 95 % ДІ 0,39–0,59; $P < 0,0001$) [18]. Профіль безпечності НОАК, зокрема апіксабану в дослідженні ARISTOTLE, порівняний у пацієнтів з перенесеним інсультом/ТІА та без інсульту [4].

Можливість поновлення застосування НОАК після внутрішньомозкових крововиливів розглядають тільки в пацієнтів з високим ризиком ТЕУ. При розгляді цього питання вирішальне значення має локалізація крововиливів. У хворих з інсультами глибинних структур мозку можливо поновити лікування НОАК, дотримуючись жорсткого контролю артеріального тиску (щорічний ризик рецидиву становить 2,1 %), у пацієнтів з поверхневими крововиливами – поновлення терапії НОАК більш небезпечне (щорічний ризик рецидиву – 15 %) [16].

Таким чином, лікування НОАК буде найбільш ефективним: у хворих з інсультом або ТІА в анамнезі; в осіб з високим ризиком розвитку внутрішньочерепних крововиливів; у пацієнтів з нестій-

ким МНВ; у хворих, які не бажають дотримуватися регулярного дослідження стану зсідання крові. Терапія апіксабаном не лише ефективна, безпечна, а й економічно доцільна в різних групах хворих, що може сприяти його широкому застосуванню в повсякденній клінічній практиці.

Застосування апіксабану для профілактики емболій при фібриляції передсердь

В Європі зареєстровано три препарати НОАК. Один із них – апіксабан, який має велику доказову базу для застосування в пацієнтів із ФП. Його ефективність і безпечність вивчали у двох вищезгаданих великих дослідженнях: ARISTOTLE – застосування апіксабану ($n=9120$) порівняно з варфарином ($n=9081$) [5]; AVERROES – застосування апіксабану ($n=2807$) порівняно з АСК ($n=2791$) [3].

У дослідженні AVERROES відзначено більшу ефективність апіксабану щодо профілактики ризику виникнення інсульту і системних тромбоемболій порівняно з АСК (BP 0,45; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,32–0,625); $P < 0,001$), при цьому ризик розвитку великих кровотеч у групах статистично значуще не відрізнявся (BP 1,13; 95 % ДІ 0,74–1,75); $P=0,57$) [3].

Рекомендації щодо ведення пацієнтів з ФП, прийняті у 2010 р., було змінено через два роки (у 2012-му), оскільки завершилися дослідження, пов'язані із застосуванням НОАК, зокрема ARISTOTLE, в якому виявили зменшення ризику виникнення інсульту на 21 % (BP 0,79; 95 % ДІ 0,66–0,95) і ризику виникнення кровотеч на 31 % (BP 0,69; 95 % ДІ 0,60–0,80) у пацієнтів, які приймали апіксабан, порівняно з хворими, які приймали варфарин [5].

Важливо, що в цьому дослідженні проведено субаналіз для пацієнтів похилого віку, який є чинником ризику розвитку тромбоемболій і водночас фактором ризику виникнення кровотеч. Показано, що у хворих віком понад 80 років ($n=2436$), які приймали апіксабан, порівняно з пацієнтами, які приймали варфарин, ризик виникнення інсульту і системних тромбоемболій був меншим на 19 % (BP 0,81; 95 % ДІ 0,51–1,29), а ризик розвитку великих кровотеч – нижчим більш як на третину, на 34 % (BP 0,66; 95 % ДІ 0,48–0,90) [6].

Значною перевагою апіксабану порівняно з варфарином, виявленою в дослідженні ARISTOTLE, було зниження загальної смертності на 11 %.

Слід окремо розглянути застосування АКТ у пацієнтів зі зниженою функцією нирок (зі швидкістю клубочкової фільтрації ≤ 30 мл/хв). У дослідженні ARISTOTLE таких хворих було 222. Із них у тих пацієнтів, у яких застосовували апіксабан, порівняно з хворими, які приймали варфарин, ризик виникнення інсульту і системних тромбоемболій зменшувався на 71 % (BP 0,29; 95 % ДІ 0,08–1,07), а ризик розвитку великих кровотеч – на 65 % (BP 0,35; 95 % ДІ 0,14–0,86) [6].

Ці результати вкрай важливі з позиції персоналізованого підходу до лікування хворих, за якого слід зокрема враховувати шляхи виведення препарату. Можна зробити висновок, що в пацієнтів з порушеною функцією нирок при виборі препарату для АКТ перевагу слід надавати апіксабану, оскільки цей засіб має найменшу фракцію абсорбованої дози, яка виводиться через нирки (27 % порівняно з 35 % у ривароксабану і 80 % у дабігатрану).

При виборі дозування апіксабану в пацієнтів із ФП пропонуємо орієнтуватися на так зване правило ABC: А (Age, вік) ≥ 80 років; В (Body mass, маса тіла) < 60 кг; С (Creatinine in serum, креатинін сироватки крові) ≥ 133 ммоль/л. За наявності двох із зазначених критеріїв, або ж при кліренсі креатиніну 15–29 мл/хв дозу апіксабану слід зменшити до 2,5 мг двічі на добу.

У хворих, яким планують оперативне втручання, прийом апіксабану перед операцією слід припинити: у пацієнтів без чинників ризику або за можливості місцевого гемостазу – за 12 год, у осіб з низьким ризиком – за 24 год, з високим ризиком – за 48 год.

Зараз розширюються показання для застосування НОАК у хворих з ФП та ураженням клапанів. Зокрема рекомендаціями, затвердженими на останньому Європейському конгресі кардіологів, допускається прийом НОАК при невеликих або помірних ураженнях клапанів. Водночас у пацієнтів з механічним клапанним протезом або помірним/вираженим мітральним стенозом (зазвичай ревматичного походження) застосування НОАК протипоказане.

Питання діагностики, лікування, вторинної профілактики тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок

Розглядаючи проблему тромбоемболізму (ТГВ, ТЕЛА, тромбофлебії різної локалізації), слід звертати увагу на епідеміологію. Тенденція до збільшення захворюваності та висока частота

рецидивів привертають увагу до зазначеної проблеми. Постає питання: що доцільніше з економічної точки зору – лікувати ТГВ чи запобігати його виникненню? З'ясовано, що профілактика коштує вдвічі менше.

Проблема однаково актуальна, як для пацієнтів терапевтичного, так і хірургічного профілю, оскільки навіть у разі успішно проведеної операції або медикаментозного лікування існує ризик виникнення ТЕУ. Сьогодні спостерігаємо високі показники смертності внаслідок тромбоемболій і в розвинених країнах, незважаючи на існування великої кількості антитромботичних препаратів.

Хоча розроблено чимало рекомендацій та стандартів лікування, більшість хворих з високим ризиком не отримують адекватної тромбопрофілактики. Це свідчить про те, що не завжди фахівці використовують наявні можливості АТТ.

Судинним хірургам у клінічній практиці зазвичай доводиться лікувати хворих не зі щойно виниклими тромбозами, а з післятромботичною хворобою, в яких стандартні хірургічні підходи вже застосувати неможливо.

До найважливіших чинників венозного тромбозу належать:

- онкологічні захворювання (тканинний фактор, пухлинні клітини мають тромбогенні властивості. Тому венозний тромбоз може стати маркером для виявлення в пацієнтів раку);
- тромбофілія;
- оперативне втручання (хворі, госпіталізовані для хірургічного втручання, мають щонайменше один чинник ризику ТГВ);
- вік (частота ТГВ зростає з віком) та ін.

Клінічні ознаки ТГВ докладно описано, проте його діагностика спирається на ультразвукове дослідження вен. Чутливість цього методу становить 94 %, специфічність – 98 %. До прикладу, встановити діагноз венозного тромбозу в пацієнтів з інсультом дуже складно. Такі хворі в більшості випадків перебувають у лежачому положенні, тому в них немає типової клінічної картини тромбозу. І навіть при виконанні УЗД діагноз може встановити лише досвідчений спеціаліст.

За клінічними рекомендаціями, щоб встановити вірогідний діагноз венозного тромбозу, слід поєднувати проведення ультрасонографії із застосуванням шкали Wells.

Лікування венозного тромбозу. За світовими рекомендаціями, 80 % хворих із ТГВ повинні отримувати АКТ. І лише у випадку, коли є протипоказання до неї, застосовують інші мето-

ди. Всі рекомендації, крім АКТ, мають низький рівень доказів: тромболізис, хірургічні втручання – ІІС, встановлення кава-фільтра – ІІВ.

Терміни початку АКТ досі є предметом обговорення. Згідно з рекомендаціями АССР 2015 р., АКТ необхідно проводити як початкову, продовжену (3 міс) або невизначено довго [9]. Встановлення тривалості АКТ і дозування антикоагулянта мають велике значення для прогнозу захворювання. Якщо передчасно відмінити АКТ або неправильно підібрати дозу препарату, то можливий рецидив, ТЕЛА, зокрема з летальними наслідками. Тому чітке дотримання лікарями, які призначають АКТ, розроблених рекомендацій – важлива умова.

Антикоагулянти призначають щонайменше на термін 3 міс у разі дистальних або проксимальних тромбозів зі з'ясованою причиною і на 6–12 міс – у разі ідіопатичних тромбозів. При онкологічних захворюваннях тривалість АКТ залежить від чинників ризику.

НОАК як первинну профілактику застосовують лише в ортопедії/травматології. У решті випадків ці препарати використовують для вторинної профілактики рецидивів та лікування.

За сучасними рекомендаціями застосування НОАК слід поєднувати з використанням НМГ, варфарину, АВК. Початкова доза відрізняється для різних препаратів. Наприклад, для апіксабану вона становить 10 мг двічі на добу. Така інтенсифікація лікування ТГВ на ранній стадії необхідна, оскільки на цьому етапі існує ризик рецидиву.

Відзначимо, що пацієнт потребує лікування не лише в стаціонарі, а й після виписування з клініки, що також зумовлено ризиком виникнення рецидиву.

Сьогодні отримано достатню доказову базу щодо застосування НОАК у пацієнтів з ТГВ. У дослідженні AMPLIFY показано ефективність апіксабану, порівнянню з такою варфарину та ноксапарину, при цьому відзначено зниження ризику великих кровотеч на 69 %. Фактично при тривалій терапії апіксабаном у дозі 2,5 мг двічі на добу частота кровотеч була зіставною з показником у групі плацебо [1].

Для лікування ТГВ апіксабан застосовують у дозі 10 мг двічі на добу протягом перших 7 днів, далі – 2,5 мг двічі на добу впродовж 3 міс; для профілактики рецидиву (вторинної профілактики) – у дозі 2,5 мг двічі на добу.

Поза чинними рекомендаціями поки що лишається питання тактики лікаря у випадку

виникнення венозного тромбозу в пацієнта з ФП, що приймає НОАК з метою профілактики інсульту. Чи має в цій ситуації відмінитися НОАК і замість нього призначатися парентеральний антикоагулянт – НМГ або фондапаринукс? Або може бути застосований альтернативний підхід – збільшення дози НОАК до такої, яка рекомендована для лікування венозних ТЕУ – наприклад, апіксабану з попередньої дози 5 мг двічі на добу до 10 мг двічі на добу протягом тижня, далі знову по 5 мг двічі на добу? Оскільки доцільність застосування останнього підходу може бути обґрунтована вищенаведеними результатами дослідження AMPLIFY, він, очевидно, повинен розглядатися як один із варіантів лікувальної тактики у згаданій клінічній ситуації.

Загальне правило, на якому наголошують усі рекомендації, – порівнювати ризик і користь препарату, що призначається. ІТСП у 2012 р. провели дослідження, в котрому показали, в яких ситуаціях краще застосовувати ті чи інші антикоагулянти. Так, при онкологічних захворюваннях доцільно застосовувати НМГ. Парентерально краще призначати ривароксабан і апіксабан. У випадку можливості застосування 1 раз на добу слід обирати ривароксабан, едоксабан, АВК. У разі печінкової недостатності, коагулопатії варто призначати НМГ; при нирковій недостатності, кліренсі креатиніну менше 30 мг/хв – АВК [9].

Сучасні аспекти використання антикоагулянтів у пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії

Проблема венозного тромбоемболізму актуальна як у нашій країні, так і в усьому світі. В Україні кількість хворих з цією патологією у 2000 р. становила, за даними літератури, 0,12 млн осіб, у США – 0,95 млн. До 2050 р. прогнозують збільшення цього показника вдвічі – до 0,23 та 1,8 млн осіб відповідно.

У клініку Інституту серця МОЗ України за останні два роки госпіталізовано 246 пацієнтів з ТЕЛА (125 (49,18 %) жінок і 121 (49,18 %) чоловіка) віком у середньому (53,3±0,9) року.

За результатами проведених обстежень (ангіопульмонографії, радіоізотопного дослідження функції легень) та лабораторних аналізів у пацієнтів розрізняли три форми захворювання: гостру ТЕЛА (у 69,1 %), рецидивну ТЕЛА (у 13 %) і хронічну посттромбоемболічну легенеvu гіпертензію (у 10,2 %); у 2 % діагноз ТЕЛА був сумнів-

ним (наведені показники зіставні з такими у світі). Ускладненнями ТЕЛА були ішемічна хвороба серця та ІМ (у 4 осіб), летальність становила 3,7 % (9 пацієнтів). Зазначені три форми ТЕЛА мають різний патогенез, який у подальшому визначає тактику лікування, зокрема застосування АТТ або АКТ. Наприклад, у разі гострої ТЕЛА у 52–53 % випадків проводили тромболізис, у хворих з рецидивною формою встановлювали қава-фільтр (якщо цього не було зроблено при першому епізоді), у разі хронічної посттромбоемболічної легеневої гіпертензії хворим лише встановлювали діагноз і виписували під спостереження інших спеціалістів.

Пацієнтів у більшості випадків госпіталізували за направленням лікувальних установ, невелику частку – бригадами швидкої допомоги та через самозвернення (слід зазначити, що дільничні або сімейні лікарі дуже рідко скеровували у стаціонар пацієнтів з підозрою на ТЕЛА). Тому час надходження від моменту початку захворювання становив 9–10 діб. На цьому етапі більшість лікувальних заходів малоефективні або і взагалі протипоказані.

Усі госпіталізовані мали супутню патологію: тромбофлебіт на стадії ремісії з реканалізацією тромбу (77 %), гострий тромбофлебіт (23 %), злякисні новоутворення (4,9 %), травми, переломи (3,7 %), перенесені хірургічні втручання (2 %), ФП (3,3 %), патологічні пологи (1,6 %), фіброміому матки (1,2 %), цукровий діабет (1 %), ліпосакцію (0,5 %). Ці показники відповідають даним літератури.

Лікування описаної когорти пацієнтів становить значну проблему, оскільки навіть після успішно проведеної тромболітичної терапії, після курсу прийому НМГ і призначення НОАК у хворих при контрольному ехокардіографічному дослідженні тиск у легеневій артерії залишався підвищеним (близько 45 мм рт. ст.), і в подальшому з кожним роком він зростає. Тобто, виконання сучасних протоколів надання медичної допомоги у хворих з тромбоемболізмом не дозволяє досягти повної нормалізації показників гемодинаміки малого кола кровообігу.

Існує необхідність проведення вторинної профілактики шляхом призначення на амбулаторному етапі після перенесеної ТЕЛА лікарських препаратів з доведеною клінічною ефективністю – залежно від форми ТЕЛА. На жаль, на сучасному етапі немає чітких рекомендацій для

подальшого ведення хворих залежно від перенесеної форми ТЕЛА.

Ведення пацієнтів після виписування зі стаціонару – необхідна умова в лікуванні тромбоемболізму. Проте на сьогодні практично не сформована система етапного спостереження за хворими, які перенесли ТЕЛА, не визначені лікувальні установи, які проводять моніторинг таких осіб.

Незважаючи на діагностичні можливості (достатню кількість у лікувальних закладах комп'ютерних томографів, апаратів для ехокардіографії), практичні лікарі рідко на амбулаторному етапі діагностують ТЕЛА, і тим більше не можуть визначити різні патогенетичні форми цього захворювання для проведення індивідуалізованої терапії.

Висновки

Хворі з тромбозами різної локалізації – тромбоемболією легеневої артерії, ішемічним інсультом, тромбозом глибоких вен – часто мають поєднану патологію, і їх лікування потребує залучення різних спеціалістів. Такі пацієнти мають високий ризик виникнення рецидиву захворювання, а отже питанням вторинної профілактики, зокрема застосуванню нових пероральних антикоагулянтів, слід приділяти велику увагу. Серед зазначених препаратів велика доказова база отримана для апіксабану. Терапія апіксабаном не лише ефективна, безпечна, а й економічно доцільна в різних групах хворих, що може сприяти його широкому застосуванню в повсякденній клінічній практиці. Важлива роль відводиться амбулаторному спостереженню за хворими з перенесеними тромбоемболіями після виписування зі стаціонару.

Конфлікт інтересів. Статтю надруковано за підтримки компанії Pfizer.

WUKAPI0316024

Література

1. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al., for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
2. Blandino A., Bianchi F., Biondi-Zoccai G. et al. Apixaban for periprocedural anticoagulation during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 1691 patients // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2016. – May 23. [Epub ahead of print].

3. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 364.– P. 806–817.
4. Easton J.D., Lopes R.D., Bahit M.C. et al., for ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial // *Lancet Neurol.*– 2012.– Vol. 11 (6).– P 503–511.
5. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365.– P. 981–992.
6. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 1864–1872.
7. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace.*– 2015.– Vol. 17 (10).– P. 1467–1507.
8. January C.T., Wann I.S., Alpert J.S. et al. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 64 (21).– P. 2246–2280. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
9. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report // *CHEST.*– 2016.– Vol. 149 (2).– P. 315–352.
10. Lip G.Y., Windecker S., Huber K. et al. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 3155–3179.
11. McMurray J.J., Ezekowitz J.A., Lewis B.S. et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Circ. Heart Fail.*– 2013.– Vol. 6 (3).– P. 451–460. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143
12. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al., ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // *Lancet.*– 2009.– Vol. 374 (9683).– P. 29–38. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60738-8.
13. Nagao T., Inden Y., Shimano M. et al. Efficacy and safety of apixaban in the patients undergoing the ablation of atrial fibrillation // *Pacing. Clin. Electrophysiol.*– 2015.– Vol. 38 (2).– P. 155–163. doi: 10.1111/pace.12553.
14. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123 (2).– P. 131–136. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
15. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. et al., RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32 (22).– P. 2781–2789. doi: 10.1093/eurheartj/ehr113.
16. Paciaroni M., Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation // *Thromb. Haemost.*– 2014.– Vol. 111 (1).– P. 14–18.
17. Rothberg M.B., Celestin C., Fiore L.D. et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit // *Ann Intern Med.*– 2005.– Vol. 143 (4).– P. 241–250.
18. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet.*– 2014.– Vol. 383 (9921).– P. 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

Надійшла 6.07.2016 р.

Персонализованный подход к профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.Н. Коваленко¹, А.Н. Пархоменко¹, Л.Г. Воронков¹, Л.А. Дзяк², О.С. Сычев¹, Ю.И. Карпенко³, А.И. Ячник⁴, Л.М. Чернуха⁵, О.И. Иркин¹

¹ ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

² ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днипро

³ Одесский национальный медицинский университет

⁴ ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

⁵ ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины», Киев

Статья посвящена вопросам диагностики, лечения и вторичной профилактики тромбоэмболий с позиций специалистов разного профиля – кардиологов, неврологов, сосудистых хирургов, пульмонологов. Охарактеризованы особенности применения антикоагулянтной терапии в лечении и профилактике тромбоэмболий. Представлена доказательная база по использованию новых пероральных антикоагулянтов у больных с тромбоэмболией легочной артерии, ишемическим инсультом, тромбозом глубоких вен, которые часто имеют сочетанную патологию, в том числе фибрилляцию предсердий, сердечную недостаточность и др. Подчеркнута важность наблюдения за больными с успешно пролеченными тромбоэмболиями после выписки из стационара.

Ключевые слова: системные тромбоэмболии, антикоагулянтная терапия, новые пероральные антикоагулянты, аписабан.

Personified approach to the prevention and treatment of the thromboembolic complications in patients with cardiovascular diseases

V.M. Kovalenko¹, O.M. Parkhomenko¹, L.G. Voronkov¹, L.A. Dziak², O.S. Sychov¹,
Yu.I. Karpenko³, A.I. Yachnik⁴, L.M. Chernukha⁵, O.I. Irkin¹

¹ *National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

² *Dnipropetrovsk Medical Academy of Healthcare Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine*

³ *Odesa State Medical University*

⁴ *National Institute Phthysiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

⁵ *O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

The article is devoted to the diagnosis, treatment and secondary prevention of thromboembolism from position of different specialists – cardiologists, neurologists, angiosurgeons, pulmonologists. The possibilities of anticoagulant therapy in the treatment and prevention of thromboembolism are shown. The evidence base regarding usage of new oral anticoagulants in patients with pulmonary thromboembolism, ischemic stroke, deep vein thrombosis, often having concomitant pathology, such as atrial fibrillation or heart failure, is provided. The importance of the follow-up in patients with successfully treated thromboembolism is emphasized.

Key words: systemic thromboembolism, anticoagulant therapy, new oral anticoagulants, apixaban.

УДК 616.127-005.8-036.11-076.5:616.132.2-005.6

Патогістологія внутрішньокоронарних тромбів у пацієнта з гострим інфарктом міокарда

Д.І. Беш

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий інфаркт міокарда, внутрішньокоронарні тромби, мануальна аспірація тромбів, патогістологія

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) – одна з основних причин смерті та інвалідизації пацієнтів як в Україні, так і в більшості країн світу [8]. В основі його генезу лежить тромбоз вінцевої артерії, спричинений, як вважають, розривом атеросклеротичної бляшки. Відповідно до чинних рекомендацій, для лікування ГІМ необхідне виконання вчасної черезшкірної реваскуляризації інфарктзалежної вінцевої артерії [8]. З метою поліпшення перфузії міокарда та запобігання розвитку феномена no-reflow (відсутність адекватного кровотоку в інфарктзалежній вінцевій артерії, незважаючи на відновлення просвіту) часто застосовують мануальну аспірацію тромбів за допомогою спеціальних катетерів [5]. Саме такий підхід дозволив глибше дослідити морфогенез та етіологію ГІМ, оскільки з'явилася можливість провести морфологічне дослідження внутрішньокоронарних тромбів, взятих прижиттєво.

У попередньо проведених дослідженнях у різних країнах виявили, що інколи внутрішньокоронарні тромби починають формуватися задовго до появи перших симптомів захворювання [4, 6, 7, 9]. Вивчення причин та предикторів такого феномену може стати підґрунтям до індивідуалізації лікувального підходу при ГІМ, і отже, підвищити його ефективність.

При проведенні первинного черезшкірного коронарного втручання із застосуванням аспірації тромбів у пацієнтів з ГІМ (у перші 12 год захворювання) проводили також патогістологічне дослідження отриманих внутрішньокоронарних тромбів. Один із таких випадків представлено нижче.

Пацієнт Ш., віком 55 років, госпіталізований у інфарктне відділення 8.12.2014 р. На момент госпіталізації скаржився на болі за грудниною у стані спокою, які тривали близько 6 год, слабкість, одноразову втрату свідомості. З анамнезу відомо про ангінозний біль незначної інтенсивності протягом останніх трьох днів, який тривав до 5 хв і припинявся самостійно.

На підставі вивчення анамнезу життя встановлено, що пацієнт близько 25 років хворіє на гіпертонічну хворобу, максимальний рівень артеріального тиску становив 190/120 мм рт. ст., лікувався несистематично. У 2012 р. переніс гостре порушення мозкового кровообігу геморагічного генезу. Із сімейного анамнезу відомо, що мати перенесла інсульт у віці 59 років, а батько помер внаслідок розшарування аорти у віці 53 роки. При проведенні ретельного аналізу професійного маршруту пацієнта виявлено, що він тривалий час контактував із ртуттю, марганцем, клеєм і асфальтом, був ліквідатором аварії на Чорнобильській АЕС, де перебував протягом перших двох тижнів після катастрофи. Курить протягом 40 років у середньому по 20 сигарет на день, зловживає алкоголем.

При госпіталізації стан пацієнта вкрай тяжкий. Шкірні покриви бліді, вологі. Тони серця ослаблені. Артеріальний тиск становив 70/30 мм рт. ст. Частота скорочень серця – 50 за 1 хв. У легенях вислуховувалося ослаблене дихання, хрипів не було.

Згідно з даними лабораторних обстежень єдиним відхиленням від норми був підвищений показник С-реактивного протеїну – 12 мг/мл.

На ЕКГ: правильний синусовий ритм з частотою скорочень серця 50 за 1 хв, атріовентрикулярна блокада 1-го ступеня, електрична вісь серця відхилена вліво, підйом сегмента ST на 5–7 мм та формування патологічного зубця Q у відведеннях II, III та AVF, реципрокні зміни у вигляді депресії сегмента ST у відведеннях I і AVL.

Хворому встановлено попередній діагноз: Ішемічна хвороба серця. Гострий інфаркт міокарда нижньої стінки лівого шлуночка з підйомом сегмента ST від 8.12.2014 р. Кардіогенний шок.

Пацієнту призначили: ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель у навантажувальній дозі (600 мг), розувастатин, еноксапарин та добутамін. З метою виконання коронарографії та подальшої реваскуляризації пацієнта переведено у відділення інтервенційної радіології. Час «двері – голка» (від госпіталізації до пункції периферичної артерії) становив 60 хв.

При проведенні коронарографії, через трансрадіальний доступ, гемодинамічно значущих стенозів лівої вінцевої артерії не виявлено. У правій вінцевій артерії в проксимальному сегменті діагностовано оклюзію без ознак rekanалізації (рис. 1А). Прийнято рішення про ургентну реваскуляризацію. В гирло правої вінцевої артерії встановлено провідниковий катетер кривизною JR 4. Коронарний провідник проведено дистальніше від місця оклюзії. Через провідник проведено балон для предилатації Sprinter legend 2,5×15. Ним було виконано серію предилатацій тиском 12–15 атм. Проте артерія залишилася оклюзованою. Через провідник проведено аспі-

раційний катетер Export AT та виконано мануальну аспірацію тромбів. Отримано тромботичні маси. Після цього кровотік у правій вінцевій артерії частково відновився (TIMI 2). У місці оклюзії залишковий стеноз 90 % з ознаками дисекції інтими, в медіальному та дистальному сегментах артерії два стенози до 70 %. Внутрішньовенно болюсно введено ептіфібатид, з подальшою внутрішньовенною інфузією. З метою запобігання виникненню повторного тромбозу в інфарктзалежну ділянку встановлено стент Gazelle 3,0 × 22. У місці оклюзії відбулося 100 % відновлення просвіту вінцевої артерії, кровотік TIMI 3, MBG 3 (рис. 1Б).

Через 60 хв після втручання на ЕКГ відзначено повне зникнення сегмента ST у відведеннях II, III та AVF. Ангінозні болі не турбували. Гемодинаміка стабілізувалася, введення добутаміну припинено на етапі переведення пацієнта з відділення інтервенційної радіології в палату інтенсивної терапії інфарктного відділення.

9.12.2014 р. проведено ехокардіографію: камери серця в межах норми, незначна гіпертрофія задньої стінки лівого шлуночка (1,2 мм); структура та функція клапанів серця не порушена; сегментарні розлади скоротливості у вигляді акінезу нижньо-базального сегмента та гіпокінезу нижньо-середнього сегмента; фракція викиду лівого шлуночка 60 %; діастолічна дисфункція I типу.

Подальший перебіг захворювання без ускладнень. За час перебування в стаціонарі ангінозні болі не повторювалися. При виписуванні зі

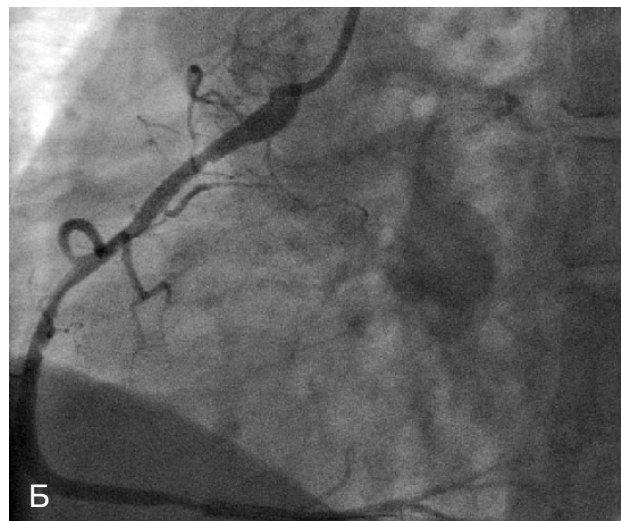
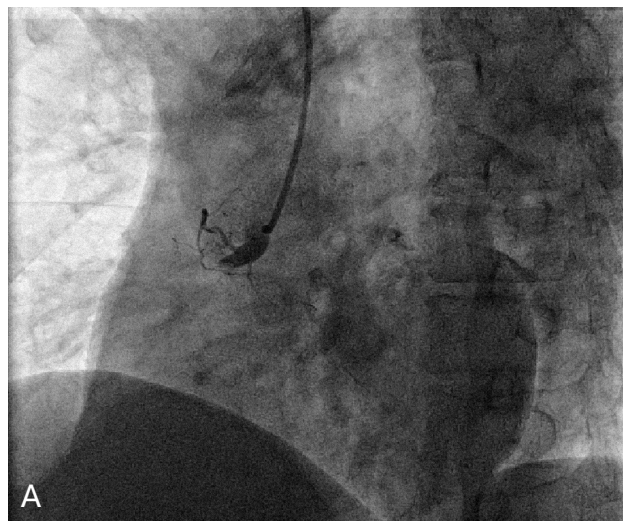


Рис. 1. Ангіографічна картина до (А) і після (Б) реваскуляризації інфарктзалежної правої вінцевої артерії.

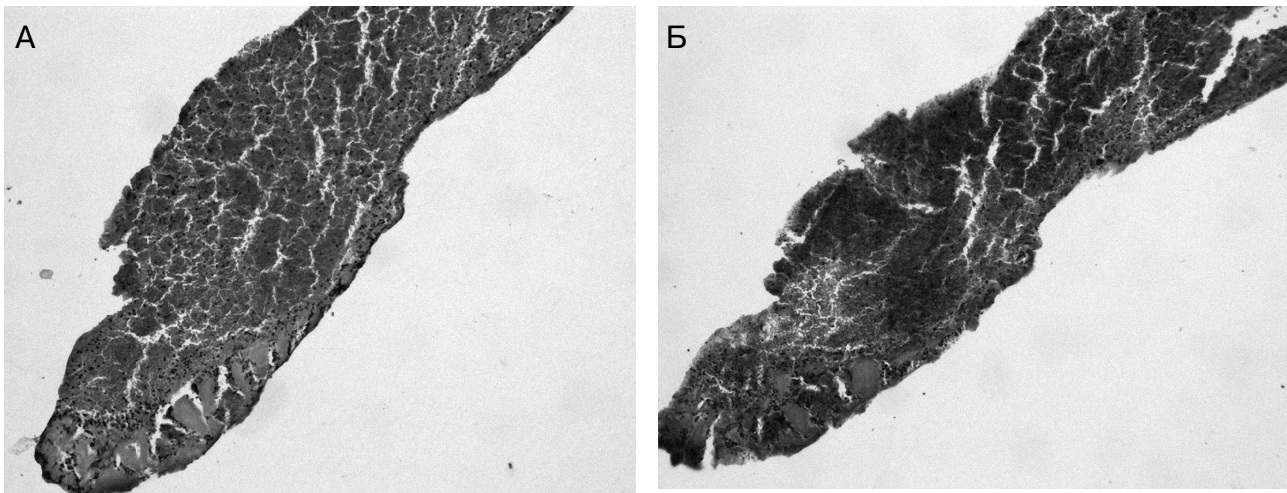


Рис. 2. Ділянки тромбу, фарбовані гематоксиліном і еозином (А) та оранжевим-червоним-голубим (за Зербіно) (Б).

стаціонару призначено: ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель, розувастатин, карведилол, раміприл, пантопразол.

Аспіраційний матеріал досліджено гістопатологічно. Для цього отримані тромботичні маси зафіксовано в нейтральному розчині формаліну. В подальшому залито смолою й зафарбовано гематоксиліном і еозином та оранжевим-червоним-голубим (методика Зербіно). Дослідження препаратів, зафарбованих гематоксиліном і еозином, показало, що центральна частина тромбу утворена гемолізованими та незміненими еритроцитами (сладж-феномен), а також острівцями з депозитів фібрину. Периферійна частина тромбу представлена пластами фібрину та численними форменими елементами, більшість з яких – нейтрофіли, спостерігалися поодинокі лімфоцити та еозинофіли (рис. 2А).

Забарвлення тромбів за методикою Зербіно дозволяє визначати давність тромбу за кольором фібрину. В представленого пацієнта відзначено пласти фібрину сіро-фіолетового кольору (давність більше 36 год), які пронизували нитки фібрину червоного кольору («молодий», давність до 12 год). Окрім цього, виявлено ділянки формування кровонесних каналів у товщі тромбу (рис. 2Б).

Висновки

Згідно з концепцією і теорією академіка Д.Д. Зербіно [1–3], первинне пошкодження вільцевих артерій виникає внаслідок дії ксенобіотиків, що підтверджується вищеописаними дани-

ми (куріння понад 40 років, контакт зі ртуттю, марганцем). Формування тромбу в описаного пацієнта розпочалося задовго до виникнення ГІМ. Про це свідчить наявність у тромбі фібрину, давність якого перевищує 36 год, а також початок організації тромбу (формування в ньому кровонесних капілярів). Описана вище ситуація могла бути причиною низької ефективності балонної ангіопластики, оскільки «старий» фібрин стійкіший до механічного впливу. На початковому етапі формування тромбу в описаному випадку важливу роль відіграв запальний процес. Це підтверджується значною кількістю нейтрофілів, розташованих на периферії тромбу.

Література

1. Зербіно Д.Д. Глобальный химический экологический прессинг и проблемы превентивной медицины: новая системная теория – от воздействия ксенобиотиков до развития болезни // Ліки України.– 2011.– № 3 (7).– С. 20–22.
2. Зербіно Д.Д. Системная патология сосудов в молодом возрасте: новая этиологическая теория – ксенобиотики как основной стимул поражения сосудов // Укр. кардіол. журн.– 2008.– Додаток 2.– С. 40–44.
3. Зербіно Д.Д. Системная экологическая теория этиологии и развития самых распространенных заболеваний сосудов // Серце і судини.– 2011.– № 2.– С. 6–11.
4. Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Зербіно Д.Д. та ін. Морфологическое исследование тромбов, аспирированных из инфарктзависимой коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда // Серце і судини.– 2015.– № 2.– С. 7–15.
5. Frobert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K. et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // New Engl. J. Med.– 2013.– Vol. 369 (17).– P. 1587–1697.
6. Kramer M.C., van der Wal A.C., Koch K.T. et al. Histopathological features of aspirated thrombi after primary

percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction // PLoS One.– 2009.– Vol. 4 (6).– P. e5817.
7. Quadros A.S., Cambuzzi E., Sebben J. et al. Red versus white thrombi in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: clinical and angiographic outcomes // Am. Heart J.–2012.– Vol. 164 (4).– P. 553–560.

8. Steg G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 2569–2619.
9. Zhao H.J., Yan H.B., Li D. et al. Pathological analysis of aspirated materials from the culprit lesion in patients with acute myocardial infarction // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.– 2009.– Vol. 37 (9).– P. 785–789.

Надійшла 17.02.2016 р.

Патогистология внутрикoronарных тромбов у пациента с острым инфарктом миокарда

Д.И. Беш

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Представлен клинический случай острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В лечении, кроме стандартной медикаментозной терапии, применяли трансдермальную васкуляризацию с использованием мануальной аспирации тромбов. Полученный при этом материал исследовали гистологически. В результате исследования определено, что формирование тромба у обследованного пациента началось задолго до возникновения острого инфаркта миокарда. Продемонстрировано, что на начальном этапе формирования тромба важную роль сыграл воспалительный процесс на фоне еще более раннего поражения артерий ксенобиотиками.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, внутрикoronарные тромбы, мануальная аспирация тромбов, патогистология.

Pathohistology of the intracoronary thrombi in the patient with acute myocardial infarction

D.I. Besh

Danylo Galyskyi Lviv National Medical University, Ukraine

A clinical case of ST-elevation acute myocardial infarction has been presented. Apart from standard drug therapy, percutaneous coronary reperfusion with manual aspiration of thrombi was performed with further histological examination of the obtained materials. Clot formation appeared long before the development of acute myocardial infarction in this patient. It was also demonstrated an important role of inflammation at the initial step of thrombus formation in this case. But earlier coronary arteries were affected by xenobiotics.

Key words: acute myocardial infarction, intracoronary thrombi, manual thrombus aspiration, pathohistology.

Резолюція наради експертів «Персоніфікована антитромботична терапія як міждисциплінарна проблема»

21.06.2016 р., м. Київ

Системний підхід до вивчення ішемічних судинно-мозкових захворювань сприяв виникненню й розвитку концепції гетерогенності ішемічних порушень мозкового кровообігу, що свідчить про різноманіття та неоднорідність етіологічних причин і патологічних механізмів їх розвитку.

На сьогодні накопичені дані дозволяють говорити про концепцію існування комплексу універсальних механізмів дисрегуляції систем гемореології, гемостазу й атромбогенної активності судинної стінки при судинно-мозкових захворюваннях. До 30 % мозкових інсультів асоційовані з фібриляцією передсердь (ФП).

Поширеність венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ), за даними міжнародних реєстрів, становить 1,4–1,9 події на 1000 населення в рік. Для України цей показник може сягати понад 65 тис. випадків у рік.

Венозні тромбоемболії (ВТЕ) асоційовані з розвитком посттромботичного синдрому (50–60 %) та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії, що своєю чергою призводять до подальшого погіршення стану хворого та ризику виникнення ВТЕУ.

На нараді експертів поставлено нагальні питання міждисциплінарного підходу до діагностики, лікування пацієнтів з високим ризиком розвитку тромбоемболічних серцево-судинних захворювань (інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА)). Висунуто пропозиції щодо розробки алгоритмів ведення цієї категорії хворих. Обговорені дискусійні питання використання нових пероральних антикоагулянтів, зокрема апіксабану, враховуючи різні клінічні ситуації.

У засіданні взяли участь 9 провідних експертів хірургічного та терапевтичного профілю. Експерти запропонували ведення хворих із судинно-мозковими захворюваннями міждисциплінарною командою лікарів із залученням кардіолога, невролога, пульмонолога та судинного хірурга за необхідністю. Також обговорили

питання вибору нових оральних антикоагулянтів (НОАК) у різних категорій хворих з високим ризиком тромбоутворення.

1. У пацієнтів з ФП та підвищеним ризиком внутрішньочерепної кровотечі для зменшення можливості розвитку інсульту повинні призначатися НОАК: апіксабан, дабігатран, або ривароксабан. Вибір перорального антикоагулянта залежить від клінічних та фізіологічних особливостей пацієнта. Апіксабан має нижчий ризик великих шлунково-кишкових кровотеч порівняно з варфарином. За результатами проведених субаналізів, апіксабан продемонстрував кращі можливості щодо профілактики тромбоемболій і значне зниження клінічно значущих кровотеч порівняно з варфарином в осіб віком ≥ 80 років та в осіб віком ≥ 75 років з різною швидкістю клубочкової фільтрації.

Також у дослідженні ARISTOTLE апіксабан достовірно знизив відносний ризик смерті з будь-якої причини на 11 %. Препарат показав переваги в пацієнтів з різним станом ниркової функції порівняно з варфарином (ARISTOTLE) і у хворих з ФП та хронічною хворобою нирок III стадії порівняно з ацетилсаліциловою кислотою – АСК (AVERROES).

2. У пацієнтів з ФП і гострим коронарним синдромом, згідно з рекомендаціями щодо реваскуляризації міокарда та лікування гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST, можливе застосування НОАК в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією і в окремих випадках, при високому ризику кровотеч, – у комбінації з клопідогрелем для запобігання виникненню тромбоемболічних ускладнень ФП, використання НОАК не мають переваг.

Застосування апіксабану в дозі 2,5 мг двічі на добу може бути припустимим у комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією на тлі та після гострого коронарного синдрому. Ця теза базується на європейських рекомендаціях щодо реваскуляризації міокарда і лікування

гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST. Подальші дослідження мають бути проведені для підтвердження використання подвійної антитромбоцитарної терапії, на тлі та після гострого коронарного синдрому.

3. У пацієнтів з ФП та супутньою серцевою недостатністю (CH) існує високий ризик інсульту та системних тромбоемболій різної локалізації, зокрема ВТЕ. Наразі провідним інструментом оцінки ризику розвитку інсульту в пацієнтів з ФП є шкала CHA₂DS₂-VASc, яка зокрема передбачає наявність CH або зниження фракції викиду лівого шлуночка ($\leq 40\%$). За даними субаналізу дослідження ARISTOTLE, апіксабан мав переваги порівняно з варфарином щодо ефективності для профілактики інсульту і системних тромбоемболій та щодо безпечності застосування в пацієнтів із CH.

Приймаючи рішення про необхідність корекції дози НОАК, а також визначаючи періодичність амбулаторних візитів хворих із CH, слід мати на увазі недостатню інформативність показника кліренсу креатиніну, розрахованого за формулою Кокрофта – Голта в пацієнтів з CH із затримкою рідини в організмі. У подібних випадках доцільно розглянути використання розрахункового показника швидкості клубочкової фільтрації за формулами EPI-CKD або MDRD.

4. У пацієнтів з ФП, які підлягають кардіоверсії. Кардіоверсія, як електрична, так і медикаментозна, асоціюється з ризиком розвитку клінічних тромбоемболічних подій протягом першого місяця, який становить 5–7 %, якщо пацієнти з ФП отримують неадекватну терапію антикоагулянтами. Ретроспективний аналіз III фази досліджень НОАК (RE-LY, ROCKET AF, і ARISTOTLE) не виявив відмінностей щодо безпечності та ефективності між терапією антагоністами вітаміну К та НОАК у пацієнтів з ФП, які підлягають кардіоверсії.

У дослідженні ARISTOTLE (n=18 201) 743 процедури кардіоверсії були проведені у 540 хворих (265 хворих у групі апіксабану і 275 – у групі варфарину). Через 30 днів після кардіоверсії жодного інсульту або системної емболії не зареєстровано в жодній групі. У двох із пацієнтів (по одному в кожній групі) виникла велика кровотеча. Аналіз хворих, яким була виконана кардіоверсія в дослідженні ARISTOTLE, передбачає, що стратегія лікування апіксабаном, принаймні кілька тижнів до кардіоверсії і після неї, виявилася ефективною, але залишаються невизначеності,

які підкреслюють необхідність отримання додаткових даних про найбезпечніші підходи до кардіоверсії в пацієнтів, які отримують апіксабан.

На основі інтерпретації результатів клінічних випробувань можна припустити, що антагоністи вітаміну К залишаються стандартом лікування у хворих з ФП, які підлягають кардіоверсії. Наявні дані свідчать про те, що НОАК є безпечною та ефективною альтернативою з практичними перевагами, такими як скорочення часу до кардіоверсії.

Наразі дослідження, що тривають, нададуть додаткову інформацію про безпечність кардіоверсії в пацієнтів, які приймають НОАК, з акцентом на пацієнтів, які не отримували антикоагулянтної терапії, та/або пацієнтів, які потребують швидкої кардіоверсії.

5. У пацієнтів з ФП та перенесеним інсультом, транзиторною ішемічною атакою.

Усі рандомізовані дослідження, які порівнюють НОАК з варфарином, були проведені в підгрупах пацієнтів з перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою (TIA). У дослідженні AVERROES, в якому порівнювали апіксабан з АСК у хворих з ФП, також були підгрупи пацієнтів із вторинною профілактикою інсульту. Підгрупи з перенесеним інсультом або TIA були занадто малі, щоб провести статистично значуще порівняння НОАК з варфарином, але тести гетерогенності не виявили жодних відмінностей щодо безпечності або ефективності в пацієнтів з перенесеним інсультом / TIA і без них.

У метааналізі 14 527 пацієнтів з перенесеним інсультом або TIA (дослідження RE-LY, ARISTOTLE і ROCKET AF) використання НОАК було пов'язане зі значним зниженням частоти виникнення інсульту та системної емболії порівняно з варфарином. Застосування НОАК порівняно з варфарином також було пов'язане з меншою кількістю великих кровотеч, в основному за рахунок зниження частоти геморагічного інсульту.

Для вторинної профілактики інсульту апіксабан показав більшу ефективність, ніж АСК, з таким самим ризиком кровотечі в дослідженні AVERROES. Після перенесеного TIA або інсульту комбінована терапія НОАК з антитромбоцитарними препаратами не рекомендується. У порівнянні з монотерапією НОАК комбінована терапія не має переваг щодо запобігання виникненню ішемічних кінцевих точок, але підвищує ризик великих кровотеч. У пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або TIA, і які отримують недостат-

ньо контрольовану терапію варфарином, доцільним є переведення на лікування НОАК. Згідно з результатами досліджень, препарати групи НОАК мають переваги порівняно з варфарином для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів з ФП. АСК не слід використовувати для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів з ФП. Поєднання антитромбоцитарної терапії з НОАК у пацієнтів з ФП не має переваг для запобігання розвитку великих ішемічних подій порівняно з монотерапією і має обмежуватися певними періодами високого ризику.

У дослідженнях не вивчали ризик і переваги початку або поновлення лікування НОАК у ранні терміни після ТІА та ішемічного інсульту в пацієнтів з ФП. Пацієнти з ТІА або інсультом, які розвинулися протягом 7–30 днів до початку дослідження, були вилучені з рандомізованих випробувань НОАК. На сьогодні існують рекомендації щодо ініціації застосування антикоагулянтів, на підставі консенсусної думки експертів EHRA, які узгоджуються з правилом 1–3–6–12-й день. Але це є консенсусом та думкою експертів кардіологів і аритмологів. Потрібні подальші клінічні дослідження та відповідні рекомендації провідних неврологічних асоціацій для запровадження цієї стратегії в клінічну практику.

6. У пацієнтів з тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок та ТЕЛА для лікування і вторинної профілактики. Згідно з рекомендаціями ACCP 2015 р. для тривалої профілактики і терапії ВТЕ вибір НОАК потребує індивідуалізованого підходу і залежить від клінічної ситуації, супутнього захворювання та/або стану пацієнта.

З урахуванням зареєстрованих в Україні НОАК:

1. У разі наявності злоякісної пухлини перевагу віддають низькомолекулярним гепаринам (НМГ).

2. За необхідності уникати парентерального введення препаратів доцільно застосовувати ривароксабан, апіксабан, антагоністи вітаміну К. Дабігатран вимагає початкового парентерального введення.

3. За необхідності призначення пероральної терапії один раз на добу переваги мають ривароксабан та антагоністи вітаміну К.

4. У разі наявності захворювань печінки та коагулопатії перевага віддається НМГ. НОАК протипоказані при підвищенні міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) через хворобу печінки. Застосування антагоністів вітамі-

ну К складно контролювати, оскільки МНВ може не відобразити антитромботичний ефект.

5. У разі наявності захворювання нирок та кліренсу креатиніну < 30 мл/хв кращими антикоагулянтами вважають антагоністи вітаміну К. НОАК та НМГ протипоказані при тяжкій нирковій недостатності. Дозу НОАК обирають, враховуючи рівень функції нирок.

6. При супутній ішемічній хворобі серця вибір має бути між антагоністами вітаміну К, ривароксабаном та апіксабаном. Антитромбоцитарної терапії слід уникати, якщо це можливо, в пацієнтів, які отримують антикоагулянти, через підвищення ризику кровотеч.

7. За наявності диспепсії або шлунково-кишкових кровотеч в анамнезі кращими антикоагулянтами є антагоністи вітаміну К та апіксабан. Дабігатран посилює диспепсію. Прийом дабігатрану, ривароксабану може бути пов'язаний з більшою кількістю шлунково-кишкових кровотеч, ніж прийом антагоністів вітаміну К.

8. При недотриманні пацієнтом режиму призначення препаратів рекомендовані антагоністи вітаміну К; моніторинг МНВ може допомогти виявити проблеми з комплаєнсом. Тим не менше, деякі пацієнти можуть дотримуватися режиму терапії НОАК, оскільки він менш складний.

9. При застосуванні тромболітичної терапії перевага зберігається за нефракціонованим гепарином. Накопичено великий досвід його використання у пацієнтів, які отримували тромболітичну терапію.

10. За необхідності введення реверсного препарату призначають антагоніст вітаміну К та нефракціонований гепарин.

11. Вагітність або ризик вагітності. Перевага віддається НМГ. Інші антикоагулянти можуть проникати крізь плаценту.

У дослідженні AMPLIFY при початковому і довгостроковому лікуванні ВТЕ апіксабан продемонстрував скорочення кількості рецидивів ВТЕ, випадків смерті, пов'язаних з ВТЕ, близьку до еноксапарину/варфарину ефективність. У групі лікування апіксабаном виявлено значне зниження відносного ризику (на 69 %) великих кровотеч порівняно з групою лікування еноксапарином/варфарином а також значне зниження ризику за всіма зазначеними в протоколі, пов'язаними з кровотечами кінцевими точками порівняно з лікуванням еноксапарином/варфарином.

У розширеній фазі дослідження AMPLIFY (AMPLIFY-EX) апіксабан порівняно з плацебо знижував частоту випадків рецидиву ВТЕ і смерті з будь-яких причин. Водночас апіксабан продемонстрував таку ж частоту великих та інших кровотеч, як і у групі плацебо.

У випадку розвитку гострого венозного тромбозу в пацієнтів з ФП, що приймають апіксабан з метою профілактики інсульту, в якості одного із лікувальних підходів доцільно розглянути збільшення його дози до рекомендованої при цьому клінічному стані – 10 мг двічі на добу впродовж тижня, надалі – 5 мг двічі на добу.

7. У пацієнтів з ТЕЛА виконання сучасних протоколів надання медичної допомоги не дозволяє домогтися повної нормалізації показників гемодинаміки малого кола кровообігу. Існує необхідність проведення вторинної профілактики шляхом призначення на амбулаторному етапі після перенесеної ТЕЛА лікарських препаратів з доведеною клінічною ефективністю. На сьогодні практично не сформована система етапного спостереження за цим контингентом хворих і остаточно не створені й не визначені лікувальні установи, які проводять такий моніторинг. Іншими словами – немає

етапності надання медичної допомоги хворим, які перенесли ТЕЛА. Незважаючи на наявні діагностичні можливості, практичні лікарі рідко на амбулаторному етапі підозрюють ТЕЛА, не кажучи про виокремлення різних патогенетичних її форм і проведення індивідуалізованої терапії.

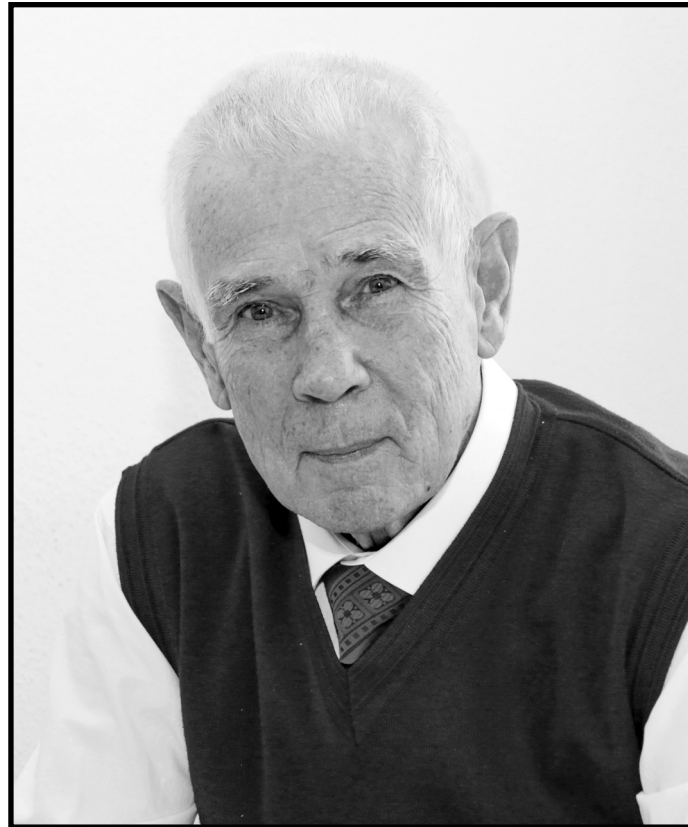
Таким чином, вибір НОАК повинен залежати від клінічної ситуації й мати персоніфікований підхід. Виходячи з даних провідних досліджень (ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET AF) апіксабан порівняно з варфарином показав найбільшу перевагу: в зменшенні кровотеч, у пацієнтів з порушенням ниркової функції та у хворих похилого віку (≥ 75 років).

Отримані на сьогодні дані свідчать про певні успіхи у профілактиці кардіоемболічного інсульту. Пацієнти з ризиком виникнення цього типу гострого порушення мозкового кровообігу повинні спостерігатися і в кардіолога, і у невролога. Адекватна й індивідуалізована терапія дозволяє суттєво зменшити ймовірність судинно-мозкових порушень у цієї категорії хворих. Значною мірою це пов'язано з розробкою сучасних ефективних НОАК, що підвищують прихильність хворих до терапії.

За підтримки компанії Pfizer.

Генріх Сергійович Воронков

(1939–2016)



2 серпня 2016 р. на 77-му році після тяжкої хвороби пішов із життя доктор медичних наук, головний науковий співробітник організаційно-методичного відділу Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України Генріх Сергійович Воронков.

Генріх Сергійович працював у ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 1977 р., пройшовши шлях від молодшого наукового співробітника до завідувача відділу. Поєднував наукову роботу з громадською діяльністю. За багаторічну сумлінну працю, високий професіоналізм, значний внесок у розви-

ток медичної науки був нагороджений відзнаками Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я та НАМН України. Г.С. Воронков – автор понад 100 наукових публікацій. Займався підготовкою, організацією та проведенням міжнародних і республіканських наукових форумів (конгресів, науково-практичних конференцій, пленумів).

Колектив Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України глибоко сумує з приводу смерті Генріха Сергійовича Воронкова та висловлює щире співчуття рідним і близьким покійного.

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 Times New Roman, 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 зазначити **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

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та PИHЦ, внесено до загальнодержавної повнотекстової бази даних «Наукова періодика України», реферативної бази даних «Україніка наукова», матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Редактор *Ірина Чубко*
Коректор *Людмила Сідько*
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 25.08.2016 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 16

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001 р.

03039, м. Київ, просп. Валерія Лобановського, 119, оф. 213

Тел.: (44) 221-13-82 www.4w.com.ua, e-mail: 4w@4w.com.ua